

**ВПЛИВ ТАУРИН-ВМІСНОГО ПРЕПАРАТУ НА РОЗВИТОК
ВІСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ В ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ
ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНИМ
ВИСОКОЖИРОВОЮ ДІЄТОЮ**

Звягіна Т. С., Горбенко Н. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Синдром інсулінорезистентності (або метаболічний синдром) являє собою комплекс порушень, що включає інсулінорезистентність, гіпертонію, гіперінсулінемію, дисліпідемію, вісцеральне ожиріння, мікроальбумінурію, прозапальний та протромбічний стан [1].

Наявність метаболічного синдрому збільшує ризик розвитку кардіо-васкулярних захворювань вдвічі, а цукрового діабету 2 типу — в п'ять разів у порівнянні з особою без ознак даного синдрому. Додатковим чинником кардіометаболічного ризику є зміни гормонального профілю внаслідок дефіциту естрогенів у жінок в постменопаузальний період, що призводить до дисрегуляції обмінних процесів, зокрема, розвитку інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння. Підтвердженням цьому є впровадження спеціального терміну «постменопаузальний метаболічний синдром» [2, 3].

На сьогодні в більшості країн світу значно зростає кількість людей із надмірною масою тіла та ожирінням, що є наслідком малорухомого способу життя та вживання їжі з високим вмістом калорій [4, 5]. Відомо, що жирова тканина виконує не лише функцію депо ліпідів, але й являє собою ендокринний орган, що продукує біологічно активні речовини, які отримали назву адипоцитокіни. Високий ризик розвитку серце-

во-судинних захворювань у осіб із ожирінням може бути результатом змін в секреції адипоцитокінів, які виникають внаслідок збільшення адипоцитів та прозапальних змін у жировій тканині [6].

В цитозолі клітин майже всіх органів ссавців присутня таурин-2-аміноетансульфонові кислота, яка може синтезуватися ендогенно або надходити в організм із їжею [7]. Відомо, що таурин сприяє поліпшенню чутливості периферичних тканин до інсуліну та зниженню абдомінального ожиріння у щурів зі спонтанним діабетом 2 типу [8], зменшує рівень тригліцеридів в сироватці крові щурів із стрептозотоциновим діабетом [9]. Клінічні дослідження показали, що таурин запобігає порушенню чутливості до інсуліну та дисфункції панкреатичних β -клітин, індукованих підвищеним рівнем вільних жирних кислот у чоловіків із надмірною вагою [10].

Виходячи з цього, препарати, що містять таурин, можуть бути перспективними фармакологічними засобами для корекції проявів метаболічного синдрому.

Метою роботи, що подається, було дослідження впливу таурин-вмісного препарату на розвиток вісцерального ожиріння у самих щурів із синдромом інсулінорезистентності на тлі гіпоестрогенії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 36 статевозрілих самках щурів популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оварієктомії під легким ефірним наркозом [11]. Метаболічний синдром індукували 16-тижневим утриманням оварієктомованих тварин на високожировій дієті (ВЖД), в якій білки, вуглеводи, жири складали відповідно 4,9; 26,4; 68,8 % від загальних калорій.

Щури контрольної групи утримувались на стандартній дієті віварію, яка містила білки, вуглеводи, жири (15,0, 81,1, 3,9 % відповідно від загальних калорій) [12].

В якості таурин-вмісного препарату використовували «Кратал», який вводили перорально за допомогою зонду у вигляді водної суспензії в дозах 100 та 300 мг таурину на кг маси тіла (через 8 тижнів від початку експерименту протягом 8 тижнів). Стан глюкозного гомеостазу оцінювали наприкінці експерименту за показниками базальної глікемії та під час внутрі-

шньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла). Площу під глікемічними кривими (ППК) визначали за допомогою комп'ютерної програми «Mathlab». Коефіцієнт чутливості до інсуліну оцінювали під час короткого інсулінового тесту (0,5 Од/кг маси тіла) [13]. В якості інтегральних показників визначали масу тіла та матки. Абдомінальне ожиріння в експериментальних тварин характеризували за масою вісцерального жиру, яку розраховували як суму епігонального, ретропарентерального та мезентерального жиру.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики. Для визначення характеру розподілу отриманих результатів дослідження використовували критерій Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу проводили дисперсійний аналіз ANOVA, для множинного порівняння використовували критерій Н'юмана-Кайлса [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні ВЧТТГ було виявлено, що 16-тижнєве утримання тварин на високожировій дієті не викликає розвиток гіперглікемії натще, але спричиняє суттєве погіршення толерантності до вуглеводів у оварієктомованих щурів, про що свідчило достовірне підвищення площі під відповідними глікемічними кривими відносно контрольних показників (див. див. табл. 1).

Визначення інсулінорезистентності за допомогою короткого інсулінового тесту також підтвердило зменшення чутливості до інсуліну в групі, що отримувала плацебо, порівняно з інтактним контролем (див. див. табл. 1). Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, які свідчать про погіршення чутливості до інсуліну за умов дієти з високим вмістом насичених жирних кислот [15].

Встановлено, що терапевтичне пероральне застосування таурин-вмісного препарату як в дозі 100 мг/кг, так і 300 мг/кг маси тіла,

в значній мірі ослаблює розвиток інсулінорезистентності та інтолерантності до вуглеводів у оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті. Підтвердженням цьому було суттєве підвищення коефіцієнта чутливості до інсуліну та зменшення площі під глікемічними кривими в порівнянні з показниками групи, що отримувала плацебо (див. див. табл. 1).

Відомо, що основним підґрунтям для розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому є ожиріння, яке за умов високожирової дієти є наслідком гіперфагії в експериментальних тварин. Останнє пов'язують з прогресуванням центральної резистентності до анорексигенної дії інсуліну та зниженням експресії анорексигенних пептидів в гіпоталамусі [16].

Оцінка приросту маси тіла експериментальних тварин показала, що високожирова дієта за умов комбінації з гіпоестрогенією спричиняє збільшення даного показника

Т а б л и ц я 1

Вплив таурину-вмісного препарату на показники глюкозного гомеостазу в оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; $n = 6$)

Група	Інтактний контроль	ВЖД + оварієктомія + плацебо	ВЖД + оварієктомія + таурин (100 мг/кг)	ВЖД + оварієктомія + таурин (300 мг/кг)
Базальна глікемія, ммоль/л	$5,19 \pm 0,23$	$5,37 \pm 0,16$	$5,11 \pm 0,26$	$5,11 \pm 0,16$
ППК, ммоль/л·хв.	$975,4 \pm 41,4$	$1837,9 \pm 145,6^a$	$1126,2 \pm 64,6^b$	$1057,2 \pm 104,1^b$
Коефіцієнт чутливості до інсуліну, %	$33,1 \pm 2,9$	$17,3 \pm 4,8^a$	$30,1 \pm 3,5^b$	$29,2 \pm 3,0^b$

П р и м і т к а. ^a — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «інтактний контроль», $p < 0,05$; ^b — статистично значущі відмінності у порівнянні з показниками для групи «ВЖД + оварієктомія+плацебо», $p < 0,05$.

Т а б л и ц я 2

Вплив таурину-вмісного препарату на приріст маси тіла, відносну масу вісцерального жиру та матки в оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; $n = 6$)

Група		Інтактний контроль	ВЖД + оварієктомія + плацебо	ВЖД + оварієктомія + таурин (100 мг/кг)	ВЖД + оварієктомія + таурин (300 мг/кг)
Відносна маса, %	епігонадаального жиру	$1,07 \pm 0,17$	$3,80 \pm 0,37^a$	$2,19 \pm 0,26^{a,b}$	$2,38 \pm 0,14^{a,b}$
	ретропарентерального жиру	$1,16 \pm 0,19$	$2,01 \pm 0,40^a$	$2,04 \pm 0,26^a$	$2,06 \pm 0,21^a$
	мезентерального жиру	$0,57 \pm 0,10$	$2,19 \pm 0,16^a$	$1,44 \pm 0,06^{a,b}$	$1,45 \pm 0,08^{a,b}$
	загального вісцерального жиру	$2,49 \pm 0,44$	$8,00 \pm 0,60^a$	$5,67 \pm 0,47^{a,b}$	$5,56 \pm 0,48^{a,b}$
Приріст маси тіла, %		$13,6 \pm 2,0$	$39,8 \pm 3,4^a$	$24,7 \pm 2,3^{a,b}$	$26,9 \pm 2,4^{a,b}$
Відносна маса матки, %		$0,23 \pm 0,03$	$0,04 \pm 0,01^a$	$0,06 \pm 0,01^a$	$0,05 \pm 0,01^a$

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

утричі. В той же час введення таурин-вмісного препарату в обох дозах протягом 8 тижнів гальмувало зростання маси тіла оварієктомованих тварин, хоча і не призводило до її нормалізації (див. див. табл. 2).

Підтвердженням відтворення естроген-дефіцитного стану в експериментальних тварин було майже чотирьохразове зниження маси матки після двосторонньої оварієктомії в групі, що отримувала плацебо. Введення таурин-вмісного препарату не призводило до зростання даного показника, що підтверджує відсутність естрогеноподібних властивостей у таурину (див. див. табл. 2).

Епідеміологічними дослідженнями останніх років встановлено щільний кореляційний зв'язок між ожирінням за центральним типом та основними компонентами метаболічного синдрому. Вважають, що зро-

стання маси вісцерального жиру може спричиняти розвиток інсулінорезистентності за рахунок підвищення ліполізу в адипоцитах та концентрації вільних жирних кислот в сироватці крові [17].

Встановлено, що високожирова дієта за відсутності ендогенних естрогенів супроводжувалась більш ніж триразовим збільшенням відносної маси вісцерального жиру, переважно за рахунок епігонадаального та мезентерального жиру (див. див. табл. 2), що може бути підґрунтям для розвитку інсулінорезистентності [18].

Застосування таурин-вмісного препарату в обох дозах призводило до вірогідного зниження відносної маси вісцерального жиру, що корелювало з поліпшенням чутливості до інсуліну в оварієктомованих щурів, яких утримували на високожировій дієті.

ВИСНОВКИ

1. Введення таурин-вмісного препарату в дозах 100 або 300 мг/кг маси тіла гальмує розвиток вісцерального ожиріння, приріст маси тіла, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну в оварієктомованих щурів, що утримувалися на високожировій дієті.
2. Отримані результати обґрунтовують доцільність розширення спектра клінічного застосування таурин-вмісного препарату як потенційного засобу для фармакологічної корекції основних метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному метаболічному синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Jayachandran, M. Mechanisms of estrogenic vascular protection [Text] / M. Jayachandran, V.M. Miller // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2006. — Vol. 290. — P. H507–H508.
2. Kaaja, R. J. Metabolic syndrome and the menopause [Text] / R. J. Kaaja // Menopause Int. — 2008. — Vol. 14. — P. 21–25.
3. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model [Text] / M. D. Jensen // Obesity. — 2006. — Vol. 14. — P. S20–S22.
4. Misra, A. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries [Text] / A. Misra, L. Khurana // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 93, Suppl. 11. — P. S9–S30.
5. Diet & insulin resistance: a review & asian Indian perspective [Text] / S. Isharwal [et al.] // Indian J. Med. Res. — 2009. — Vol. 129. — P. 485–499.
6. Katagiri, H. Consisting of humoral and neuronal signals adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system [Text] / H. Katagiri, T. Yamada, Y. Oka // Circ. Res. — 2007. — Vol. 101. — P. 27–39.
7. Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats [Text] / F. Li, I. G. Obrosova, O. Abatar [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. — 2005. — Vol. 288. — P. 29–36.
8. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabets [Text] / Y. Nakaya, A. Minami, N. Harada [et al.] // J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71. — P. 54–58.
9. Goodman, H. O. Supplemental taurine in diabetic rats: effects on plasma glucose and triglycerides [Text] / H. O. Goodman, Z. K. Shihabi // Biochem. Med. Metabol. Biol. — 1990. — Vol. 43, № 1. — P. 1–9.
10. Xiao, C. Oral taurine but not N-acetylcysteine ameliorates NEFA-induced impairment in insulin sensitivity and beta cell function in obese and overweight, non-diabetic men [Text] / C. Xiao, A. Giacca, G. F. Lewis // Diabetologia. — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 139–46.
11. Западнюк, И. П. Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте [Текст] / И. П. Западнюк, В. Ю. Западнюк, Е. А. Захария. — К.: Гос. мед. изд-во УССР, 1962. — 253 с.
12. Mechanism of fat-induced hepatic gluconeogenesis: effect of metformin [Text] / S. Song [et al.] // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. — 2001. — Vol. 281, № 2. — P. E275–282.
13. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp [Text] / A. Akinmokun [et al.] // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9, № 4. — P. 432–437.
14. Гланс, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланс; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
15. Meal pattern analysis of diet-induced obesity in susceptible and resistant rats [Text] / C. Farley, J. A. Cook, B. D. Spar [et al.] // Obes Res. — 2003. — Vol. 11. — P. 845–851.
16. Reduced anorexic effects of insulin in obesity — prone rats fed a moderate — fat diet [Text] / D. J. Clegg, S. C. Benoit, J. A. Reed [et al.] // J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2005. — Vol. 288. — P. 981–986.
17. Freedland, E. S. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review [Text] / E. S. Freedland // Nutr. Metabol. — 2004. — Vol. 1, № 12. — P. 1127–1131.
18. Trayhurn, P. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ [Text] / P. Trayhurn, J. H. Beattie // Proc. Nutr. Soc. — 2001. — Vol. 60, № 3. — P. 329–339.

ВПЛИВ ТАУРИН-ВМІСНОГО ПРЕПАРАТУ НА РОЗВИТОК ВІСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ В ОВАРІЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНИМ ВИСОКОЖИРОВОЮ ДІЄТОЮ

Звягіна Т. С., Горбенко Н. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Досліджено вплив таурин-вмісного препарату на розвиток вісцерального ожиріння у щурів із синдромом інсулінорезистентності на тлі дефіциту естрогенів, яких утримували на високожировій дієті. Встановлено, що пероральне введення таурин-вмісного препарату, за відсутності стимулюючого впливу на проліферативні процеси в матці, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну, гальмує розвиток абдомінального ожиріння, приріст маси тіла. Отримані результати обґрунтовують перспективність застосування таурин-вмісного препарату для фармакологічної корекції основних складових постменопаузального метаболічного синдрому.

К л ю ч о в і с л о в а: ожиріння, метаболічний синдром, дефіцит естрогенів, таурин.

ВЛИЯНИЕ ТАУРИН-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА РАЗВИТИЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННЫМ ВИСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТОЙ

Звягина Т. С., Горбенко Н. И.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Исследовано влияние таурин-содержащего препарата на развитие висцерального ожирения у крыс с синдромом инсулинорезистентности на фоне дефицита эстрогенов, которых содержали на высокожировой диете. Установлено, что пероральное введение таурин-содержащего препарата, при отсутствии стимулирующего влияния на пролиферативные процессы в матке, способствует улучшению толерантности к углеводам и чувствительности к инсулину, тормозит развитие абдоминального ожирения и прирост массы тела. Полученные результаты обосновывают перспективность дальнейшего использования таурин-содержащего препарата для фармакологической коррекции основных составляющих постменопаузального метаболического синдрома.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ожирение, метаболический синдром, дефицит эстрогенов, таурин.