

Оценка влияния метаболического синдрома, андрогенного дефицита и стресса на развитие хронической болезни почек и печени у самцов белых крыс

Metabolic syndrome, androgen deficiency and stress: estimation of the influence on the development of chronic kidney and hepatic disease in male white rats

E.A. Grekov, V.I. Kirpatovskiy, S.A. Golovanov, V.V. Drojjeva, A.V. Kazachenko

In chronic experiments with 30 male white inbred rats we have investigated the influence of high-calorie diet (addition of 20% margarine to the formula feed and 20% fructose to the water), androgen deficiency (bilateral orchietomy) and stress (due to immobilisation) and their combination on the biochemical markers of kidneys and liver function. It was shown that negative influence was maximal for liver and kidneys in case of 3-months high-calorie diet resulting in changes which were typical for metabolic syndrome (hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperenzymemia) and in the decrease of glomerular filtration rate and increase in enzymuria.

Androgen deficiency also led to decrease in the filtration rate (decrease in glomerular filtration) and amplified catabolic reactions, resulting in hypoproteinemia, hypertriglyceridemia and high uric acid blood concentration. Stress led to the disturbance of electrolytes reabsorption in renal tubules and to hyperglycemia, probably due to the excessive release of stress hormones, and to disturbances in lipid metabolism (increase in cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins level), leading to deterioration of hepatic function.

Combination of these 3 factors led to the worst changes in the biochemical parameters in charge of liver and kidney function because of the negative influence accumulation.

Е.А. Греков, В.И. Кирпатовский, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, А.В. Казаченко

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

В последнее время появилось много работ, демонстрирующих у мужчин с ожирением наличие андрогенного дефицита, сердечно-сосудистой патологии, а также ряда урологических заболеваний, таких как нефролитиаз, эректильная дисфункция, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, развитие синдрома нижних мочевых путей [1]. Совокупность этих патологических состояний в настоящее время определяется термином «метаболический синдром» (МС).

Хотя считается, что формирование МС связано с избыточным питанием в сочетании со сниженной физической нагрузкой, механизмы, ведущие к развитию МС, неясны и включают в себя действие других факторов, число которых все возрастает, что определяет широкий спектр проявлений этого состояния [1-3]. Изучению механизмов развития, функциональных последствий и способов коррекции этого состояния могут помочь экспериментальные исследования на животных.

Одним из малоизученных вопросов, является оценка значимости разных патогенных факторов, участвующих в формировании МС, в нарушении функции внутренних органов и, как следствие, развитию метаболических изменений, характерных для этого синдрома.

Данная публикация посвящена сравнительной оценке влияния высоко-

калорийной диеты, содержащей избыточное количество углеводов и насыщенных жиров, андрогенного дефицита и стрессового воздействия, как наиболее важных факторов развития МС [1, 2], а также их сочетания на функциональное состояние печени и почек самцов крыс. Значимость изучения состояния этих органов связана с тем, что выраженность их дисфункции во многом определяет степень нарушения биохимического гомеостаза организма, влияя на функциональное состояние других жизненно важных органов и систем, в частности сердечно-сосудистой системы, и на общий прогноз заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в хронических экспериментах на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 280-320 г. Все животные были в возрасте 8-12 месяцев, что соответствует активному половозрелому состоянию.

В 1-й серии обследовали 5 интактных крыс, содержащихся на стандартной диете вивария (комбикорм + вода без ограничений). Во 2-й серии 5 крыс содержались на высококалорийной диете. Для этого к комбикорму добавляли насыщенные жиры (20 г маргарина на 80 г комбикорма – 20%), а вместо питьевой воды крысы получали 20% раствор фруктозы. В 3-й серии у 5 крыс вызывали андрогенную

недостаточность путем билатеральной орхэктомии. В 4-й серии 5 интактных крыс подвергали стрессовому воздействию, для чего их на сутки помещали в тесную клетку, не позволяющую активно двигаться, то есть вызывали иммобилизационный стресс [4]. Пятую серию составили 5 крыс, подвергнутых действию всех изучаемых факторов (высококалорийная диета, андрогенная недостаточность, иммобилизационный стресс). В 6 серии увеличивали стрессовое воздействие, вызывая иммобилизацию животных троекратно с интервалом 1 сутки.

Обследование животных, содержащихся на высококалорийной диете, проводили через 1 и 3 месяца от начала эксперимента, крыс с андрогенным дефицитом – через 1 месяц после кастрации, крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу – на следующий день после стрессорного воздействия.

Для обследования крыс высаживали в обменные клетки на 1 сутки для сбора суточной мочи. По окончании сбора мочи под эфирным наркозом брали пробу крови из хвостовой вены. Анализировали биохимические пара-

метры крови и мочи, характеризующих состояние печени, почек, поджелудочной железы, а также активность ряда ферментов (трансаминаз – АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы – ЩФ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, гамма-глутамил-транспептидазы – ГГТ, холинэстеразы - ХЭ) на автоматическом анализаторе “ADVIA-2000”. Учитывая суточный диурез, рассчитывали суточную экскрецию изучаемых показателей, а также клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию натрия и кальция.

Цифровой материал обрабатывали статистически компьютерной программой “Statistica 6.0” с использованием непараметрических критериев оценки разницы результатов в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка изменения массы тела животных в процессе эксперимента показала, что достоверное ее увеличение происходило лишь в сериях с 3-месячной высококалорийной диетой и при комплексном воздействии всех

Таблица 1. Изменение массы тела крыс при действии различных факторов, способствующих развитию метаболического синдрома, и их комбинации

| Серии опытов | Масса тела (г) |
|----------------------------------|----------------|
| Интактные крысы | 301±11 |
| Диета 1 мес. | 326±8 |
| Диета 3 мес. | 349±9* |
| Кастрация | 309±7 |
| Стресс | 292±6 |
| Диета 3 мес.+ кастрация + стресс | 389±23* |

* - p<0,05 достоверные различия по сравнению с интактными крысами

3 изучаемых факторов (диета + андрогенная недостаточность + стрессовое воздействие) (табл. 1). Средний вес животных в группах возрастал с 301±11 г у интактных крыс до 349±9 г после 3-месячной диеты и до 389±32 г после комплексного воздействия всеми факторами (p<0,05).

Сравнение метаболических изменений при действии изучаемых факторов показало, что все 3 изучаемых фактора вызывают изменения параметров метаболизма в той или иной степени характерные для МС, однако, их спектр различается (табл. 2, 3). ■

Таблица 2. Влияние факторов, способствующих развитию МС, на биохимические параметры крови

| Параметры | Интактные крысы | Высококалорийная диета | | Кастрация | Иммобилизационный стресс | 3 мес. диета+ кастрация+стресс | Диета+ кастрация + троекратный стресс |
|-------------------------|-----------------|------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| | | 1 мес. | 3 мес. | | | | |
| Мочевина (мм/л) | 4,8±0,2 | 6,2±0,5* | 4,7±0,3 | 6,8±0,5* | 5,2±0,3 | 6,5±0,2** | 6,8±0,5* |
| Креатинин (мкм/л) | 47±2 | 48±3 | 63±4* | 60±3* | 57±3* | 76±4*** | 60±3* |
| K+ (мэкв/л) | 5,6±0,1 | 5,9±0,1* | 5,7±0,1 | 6,2±0,2* | 6,3±0,2* | 5,8±0,1 | 6,2±0,2* |
| Na+ (мэкв/л) | 157±1 | 157±1 | 155±1 | 152±1* | 154±1 | 152±2 | 152±1* |
| Cl- (мэкв/л) | 118±1 | 115±1* | 110±1* | 111±1* | 113±1* | 109±1** | 111±1* |
| Ca++(мэкв/л) | 2,44±0,08 | 2,49±0,05 | 2,37±0,07 | 2,49±0,06 | 2,23±0,02* | 2,16±0,05* | 2,49±0,06 |
| P++(мэкв/л) | 2,22±0,05 | 2,65±0,06** | 1,86±0,05* | 2,90±0,10* | 1,54±0,04*** | 1,44±0,36* | 2,90±0,10* |
| Мочевая к-та (мм/л) | 0,059±0,003 | 0,058±0,004 | 0,056±0,004 | 0,071±0,003* | 0,053±0,004 | 0,114±0,030* | 0,071±0,003* |
| Общий белок (г/л) | 85,4±0,8 | 82,9±0,6* | 81,8±0,6* | 74,2±0,8** | 87,8±0,9 | 81,3±0,7* | 74,2±0,8** |
| Альбумины (г/л) | 34,0±1,4 | 40,1±0,4** | 38,3±0,7* | 34,1±0,5 | 36,6±0,5 | 33,5±0,6 | 34,1±0,5 |
| Общий билирубин (мм/л) | 10,7±0,5 | 12,9±0,7 | 13,2±0,6* | 7,4±0,6* | 11,8±0,5 | 13,1±0,3* | 7,4±0,6* |
| АСТ (МЕ/л) | 142±9 | 115±14 | 172±7* | 174±15 | 142±8 | 156±9 | 174±15 |
| АЛТ (МЕ/л) | 82±6 | 81±8 | 54±6 | 74±5 | 70±5 | 65±5 | 74±5 |
| ЩФ (МЕ/л) | 388±35 | 245±18* | 184±16* | 316±52 | 259±44 | 248±7 | 316±52 |
| ЛДГ (МЕ/л) | 1445±158 | 1344±97 | 2495±214** | 1647±243 | 1393±75 | 1947±215 | 1647±243 |
| Глюкоза (мм/л) | 7,03±0,17 | 6,01±0,09** | 8,58±0,11*** | 6,06±0,34 | 8,20±0,05*** | 7,85±0,19* | 6,06±0,34 |
| Общий холестерин (мм/л) | 2,06±0,09 | 1,98±0,04 | 2,32±0,05* | 1,75±0,27 | 2,50±0,10* | 1,72±0,12 | 1,75±0,27 |
| ЛПНП (мм/л) | 0,32±0,02 | 0,23±0,04* | 0,26±0,04 | 0,26±0,05 | 0,29±0,03 | 0,31±0,05 | 0,26±0,05 |
| ЛПВП (мм/л) | 0,49±0,04 | 0,50±0,03 | 0,43±0,04 | 0,42±0,05 | 0,59±0,01* | 0,42±0,02 | 0,42±0,05 |
| ЛПНП/ЛПВП | 0,65±0,03 | 0,46±0,03* | 0,62±0,02 | 0,62±0,01 | 0,49±0,04* | 0,74±0,02* | 0,62±0,01 |
| Триглицериды (мм/л) | 0,39±0,03 | 0,91±0,10** | 1,52±0,13*** | 0,85±0,19* | 0,84±0,05** | 1,08±0,21** | 0,85±0,19* |

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 достоверные различия по сравнению с интактными крысами

Таблица 3. Влияние факторов, способствующих развитию МС, на экскрецию метаболитов с мочой

| Параметры | Интактные крысы | Высококалорийная диета | | Кастрация | Иммобилизационный стресс | 3 мес. диета+кастрация+стресс | Диета+кастрация+тройкратный стресс |
|------------------------------|-----------------|------------------------|--------------|--------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | | 1 мес. | 3 мес. | | | | |
| Мочевина (мМ/л) | 9,66±1,18 | 5,59±0,31* | 9,92±1,23 | 6,19±0,66* | 13,86±0,68* | 10,31±0,92 | 11,36±0,61 |
| Креатинин (мкМ/л) | 0,09±0,01 | 0,07±0,01 | 0,14±0,02* | 0,07±0,01 | 0,15±0,02* | 0,155±0,06*** | 0,156±0,07*** |
| Na+ (мэкв/л) | 0,48±0,02 | 0,28±0,03** | 0,32±0,02** | 0,28±0,03* | 1,34±0,02*** | 0,39±0,04 | 0,62±0,01** |
| Ca ²⁺ (мэкв/сут.) | 0,038±0,004 | 0,027±0,002 | 0,036±0,003 | 0,021±0,003* | 0,042±0,005 | 0,035±0,005 | 0,052±0,006* |
| P ²⁺ (мэкв/сут.) | 0,34±0,05 | 0,56±0,05* | 0,88±0,05* | 0,56±0,07* | 1,20±0,06*** | 0,64±0,04** | 0,74±0,01*** |
| Мочевая к-та (мМ/сут.) | 0,019±0,003 | 0,016±0,002 | 0,039±0,004* | 0,016±0,002 | 0,036±0,004* | 0,031±0,002* | 0,034±0,001** |
| АСТ (МЕ/сут.) | 0,071±0,005 | 0,099±0,023 | 0,70±0,007 | 0,072±0,016 | 0,126±0,012* | 0,28±0,09* | 1,04±0,48* |
| АЛТ (МЕ/сут.) | 0,022±0,004 | 0,027±0,009 | 0,16±0,004 | 0,020±0,006 | 0,084±0,007*** | 0,093±0,019** | 0,38±0,13* |
| ЩФ (МЕ/сут.) | 1,29±0,35 | 2,88±0,34* | 3,80±0,31* | 3,261±0,75* | 5,66±0,23*** | 5,17±1,18* | 3,98±0,20** |
| ГГТ (МЕ/сут.) | 5,40±1,73 | 13,32±0,18** | 12,04±0,28* | 9,86±0,61* | 13,44±0,47** | 11,99±1,04* | 9,99±0,14* |
| ЛДГ (МЕ/сут.) | 0,26±0,01 | 0,39±0,05* | 0,93±0,06*** | 0,51±0,17 | 0,92±0,09*** | 0,62±0,12** | 0,88±0,14** |
| Глюкоза (мМ/сут.) | 0,010±0,001 | 0,011±0,001 | 0,004±0,001 | 0,09±0,001 | 0,022±0,003* | 0,004±0,002 | 0,017±0,001* |
| Холинэстераза (МЕ/сут.) | 1,12±0,08 | 0,60±0,12* | 0,97±0,07 | 0,51±0,03** | 2,46±0,14*** | 1,82±0,07** | 1,13±0,07 |
| Белок (мг/сут.) | 8,68±0,89 | 6,37±1,09 | 20,01±1,47** | 5,78±0,91 | 24,72±0,78*** | 12,80±0,77* | 17,92±1,33*** |

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 достоверные различия по сравнению с интактными крысами

Высококалорийная диета уже через 1 месяц приводила к достоверным изменениям ряда показателей метаболизма. Характерным для МС было значительное повышение уровня триглицеридов в крови, при снижении уровня липопротеинов низкой плотности, тогда как концентрация общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности не менялась. При этом сроке наблюдения мы не выявили повышения уровня гликемии, наоборот, концентрация глюкозы в крови снижалась по сравнению с контро-

лем. Со стороны биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние почек, выявили повышение уровня мочевины и сдвиги в электролитном балансе (повышение концентрации калия и фосфора при снижении концентрации хлора). При этом мочевины в крови повышалась за счет уменьшения ее экскреции с мочой, а рост концентрации фосфора в крови сопровождался увеличением его выведения.

Со стороны биохимических показателей, характеризующих функ-

цию печени (концентрация билирубина крови, активность АСТ, АЛТ крови) существенных изменений не обнаружено. Хотя концентрация общего белка крови уменьшалась, но доля альбуминов при этом не только не уменьшалась, но даже возрастала, что не позволяло связать эти изменения с ухудшением белок-синтезирующей функции гепатоцитов.

Суточная экскреция с мочой трансаминаз достоверно не менялась, тогда как выведение щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и ЛДГ достоверно возрас-

Таблица 4. Функция почек крыс, подвергнутых действию различных факторов, ведущих к формированию МС

| | Интактные крысы | Диета 1 мес | Диета 3 мес | Кастрация | Иммобилизационный стресс | 3 мес. диета+кастрация+стресс |
|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------|------------|--------------------------|-------------------------------|
| Клиренс креатинина (мл/мин/кг) | 4,58±0,54 | 3,56±0,23 | 3,12±0,16* | 2,99±0,21* | 4,62±0,43 | 3,56±0,19* |
| Реабсорбция Na+ (%) | 99,85±0,05 | 99,89±0,04 | 99,78±0,04 | 99,84±0,02 | 99,67±0,03* | 99,81±0,03 |
| Реабсорбция Ca ⁺⁺ (%) | 99,14±0,11 | 99,29±0,06 | 99,09±0,04 | 99,21±0,13 | 99,34±0,06 | 98,80±0,6* |

* - p<0,05 достоверные различия по сравнению с интактными крысами

тали. Учитывая более выраженные метаболические изменения, связанные с функциональным состоянием почек по сравнению с показателями, характеризующими функцию печени, можно полагать, что возрастание ферментурии имеет почечное происхождение.

Увеличение длительности пребывания крыс на высококалорийной диете до 3 месяцев привело к усугублению имевшихся нарушений метаболизма с формированием типичного для МС комплекса изменений. В крови повышалась концентрация глюкозы и общего холестерина, а уровень триглицеридов возрастал еще больше, чем при 1-месячной диете. Изменения биохимических показателей крови и мочи, характеризующих функцию почек сохранялись, а по ряду параметров увеличивались (повышение концентрации креатинина крови с увеличением его экскреции с мочой, достоверно увеличилась протеинурия, еще больше возросла ферментурия). Если после 1-месячной диеты мы не выявили достоверных изменений клиренса креатинина и реабсорбции натрия и кальция, то у крыс, получавших высококалорийную диету в течение 3-х месяцев, происходило снижение клиренса креатинина (табл. 4). Такие функциональные изменения согласуются с данными [5], показавшими, что при экспериментально вызванном МС у крыс страдают преимущественно клубочки (гистологически выявляли гломерулосклероз), по-видимому, вследствие развития эндотелиальной дисфункции (уменьшение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов), тогда как канальцевый аппарат не претерпевал существенных изменений. Биохимические показа-

тели функционального состояния печени также ухудшились. Достоверно возросли концентрация билирубина и активность АСТ и ЛДГ в крови.

Важным фактом явилось то, что после 3-месячной высококалорийной диеты происходило достоверное увеличение экскреции мочевой кислоты с мочой. В сочетании с выявленным уменьшением общего белка крови и увеличением концентрации креатинина в крови и его экскреции с мочой эти данные могут свидетельствовать об усилении катаболических процессов в организме животных.

Индукирование андрогенного дефицита также приводило к метаболическим изменениям, во многом сходным с последствиями длительной высококалорийной диеты. Хотя мы не обнаружили у этих животных возрастание гликемии, концентрации холестерина и его фракций, но выявили достоверный рост концентрации триглицеридов крови. Показатели функционального состояния печени существенно не нарушались, тогда как метаболические и функциональные показатели состояния почек ухудшались. В крови возрастали концентрации мочевины (за счет уменьшения ее выведения с мочой), креатинина и калия, при снижении концентрации натрия и хлора, достоверно возрастала концентрация мочевой кислоты (табл. 2, 3). Выявили достоверное снижение клиренса креатинина, тогда как показатели функции почечных канальцев (реабсорбция натрия и кальция) были в пределах нормы (табл. 4). Уменьшение суточной экскреции натрия и кальция, по-видимому, обусловлено снижением клубочковой

филтрации, тогда как увеличение экскреции фосфора сопряжено с ростом его концентрации в крови. Экскреция с мочой трансминаз достоверно не менялась, тогда как экскреция щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы достоверно возрастала. Можно предполагать, что источник повышенной элиминации этих ферментов в большей степени связан с состоянием печени, чем почек, поскольку эти ферменты в почках локализованы преимущественно в щеточной каемке и митохондриях эпителия почечных канальцев, а показатели функции этого отдела нефрона оказались не нарушенными.

В серии опытов, в которых крысы подвергались иммобилизационному стрессу, также выявили нарушения углеводного и липидного обмена, которые проявились в гипергликемии, гиперхолестеринемии, увеличении концентрации липопротеинов высокой плотности и гипертриглицеридемии (табл. 2), что характерно для МС. Отмечено также возрастание уровня креатинина крови, что сопровождалось увеличением его экскреции с мочой, а также изменения электролитного состава крови, проявляющиеся в виде повышения концентрации калия и снижении концентрации хлора, кальция и магния. Электролитные сдвиги в крови сопровождалось увеличением их суточной экскреции с мочой (табл. 3). Оценка функционального состояния почек крыс этой серии не выявили ухудшения фильтрационной функции, но показала уменьшение способности почечных канальцев к реабсорбции натрия (табл. 4). Такой комплекс изменений показателей метаболизма можно

Таблица 5. Сравнительная характеристика влияния изучаемых факторов развития МС на состояние метаболизма и функции органов

| Факторы МС | Нарушения обмена | | | | Нарушение функции | |
|------------------------|------------------|-----------|------------|-----------|-------------------|-------|
| | углеводного | липидного | пуринового | белкового | печени | почек |
| Высококалорийная диета | +++ | ++ | - | ± | + | ++ |
| Андрогенный дефицит | - | + | + | + | - | + |
| Стресс | + | ± | - | - | - | + |
| Комбинация факторов | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ |

связать с негативным влиянием избытка катехоламинов и стероидных гормонов надпочечников, поступившим в кровь в результате стрессорного воздействия, являющихся контринсулярными гормонами и способствующими усилению выработки глюкозы, ухудшению ее утилизации и активации липолиза, а также усиливающими процессы катаболизма белков, приводящих к увеличению креатинина и калия и повышению их экскреции. Нарушение реабсорбирующей функции почечных канальцев и усиление суточной экскреции электролитов у этих животных может быть объяснено нарушением внутриорганной микроциркуляции, вызванным избытком катехоламинов, с развитием циркуляторной гипоксии, индикатором чего служит значительное увеличение ферментурии в отношении всех исследованных ферментов (табл. 3).

Следующим этапом нашего исследования было изучение совместного действия изучаемых факторов МС – насколько их действие может суммироваться или потенцировать друг друга. О возможности кумулятивного эффекта свидетельствовали различный спектр изменений параметров метаболизма при изолированном действии этих факторов, а также разный механизм их развития. Оценка влияния изучаемых факторов на разные компоненты метаболизма и на функциональное состояние органов показала, что наибольшее негативное влияние оказывает высококалорийная диета, которая приводила к выраженным нарушениям углеводного и липидного обмена, незначительным сдвигам в обмене белков и к умеренным нарушениям функции печени и почек. Факторы андрогенного дефицита и стрессового воздействия оказывали менее выраженное негативное влияние, но оно проявлялось в других компонентах метаболизма, в частности в обмене пуринов (табл. 5).

Полученные данные подтвердили наше предположение о кумуляции негативных эффектов сочетанного действия изучаемых факторов. У предварительно кастрированных крыс, содержащихся на высококалорийной диете в течение 3 месяцев и подвергнутых иммобилиза-

ционному стрессу, выявлялись максимально выраженные нарушения по всем изучаемым параметрам метаболизма, характеризующих функциональное состояние почек и печени (табл. 2, 3). У них происходило повышение уровня глюкозы крови с увеличением ее выведения с мочой (то есть, степень гликемии превышала порог реабсорбирующих возможностей почечных канальцев). Хотя уровень общего холестерина достоверно не менялся, но отношение липопротеинов высокой и низкой плотности сдвигалось в сторону преобладания последних, что относят к атерогенным факторам. Уровень триглицеридов также достоверно возрастал. Возрастала концентрация мочевой кислоты в крови с одновременным увеличением ее экскреции с мочой. Усиление катаболических процессов подтверждало увеличение концентрации мочевины и креатинина в крови, сопровождающееся усилением выведения креатинина с мочой. Концентрация кальция и фосфора в крови достоверно снижалась, что было связано с увеличением экскреции этих катионов с мочой. Происходило также достоверное возрастание уровня билирубина крови при снижении концентрации общего белка. В моче выявлялась массивная ферментурия с повышением экскреции всех изучаемых ферментов, а также выраженная протеинурия. Функциональные показатели, характеризующие состояние почек, достоверно ухудшались, как в отношении фильтрационной функции, так и в отношении состояния канальцевой реабсорбции (табл. 4).

Таким образом, совместное действие всех трех изучаемых факторов приводит к наиболее выраженным нарушениям обмена углеводов, липидов, пуринов и белков, характерным для МС, что сопровождается значительным ухудшением функционального состояния печени и почек, более выраженным, чем при действии отдельных факторов.

Увеличение интенсивности стрессового воздействия (3-кратная суточная иммобилизация с интервалом 1 день) усиливала метаболические нарушения, преимущественно связанные с функционированием почек, что проявлялось в увеличении экскреции основных катионов

(натрий, кальций, фосфор), выраженности протеинурии и глюкозурии. В крови выявляли выраженное возрастание гликемии, связанное, по всей видимости, с действием стрессорных гормонов (катехоламины, кортикостероиды), усиливающих гликогенолиз в печени. Усиление экскреции трансаминаз (АЛТ, АСТ) с мочой может свидетельствовать об усилении клеточной деструкции, как в почках, так и в печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждая механизмы нарушения функции печени и почек при действии изучаемых факторов развития МС, многие авторы ведущую роль отдают нарушению углеводного обмена. Экспериментальные исследования показали, что обогащение диеты углеводами, наряду с формированием характерных для МС нарушений углеводного и жирового обмена (гипергликемия, повышение уровня инсулина, холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови), вызывает выраженные гистологические изменения в печени (жировая дистрофия, воспаление, склероз, очаги некроза) и почках (склероз клубочков, очаги некроза) [2, 6-9]. Избыточное по отношению к энергетическим затратам поступление углеводов в организм индуцирует нарушение липидного обмена, повышая концентрацию лептина в крови – белка, синтезируемого главным образом адипоцитами [10], и вызывая дислипидемию [6-8, 11]. Эти изменения нарастают при добавлении к углеводной диете насыщенных жиров и сопровождаются снижением концентрации тестостерона в крови, то есть развитием андрогенной недостаточности, причем ряд авторов выявил обратно пропорциональную зависимость между концентрациями в крови лептина и тестостерона [10-13].

Как следствие стойкой гипергликемии с развитием резистентности к инсулину происходит гликозилирование белков, в том числе ферментов, нарушающее их функциональную активность, одним из проявлений чего является нарушение механизма регуляции процессов свободнорадикального окисления с активацией продукции активных форм кисло-

рода и оксида азота в различных органах, в том числе печени, почках, яичках и их придатках [3, 9, 14]. Именно с окислительным и нитрозативным повреждением клеточных структур можно связать выявляемые воспалительные, некротические и склеротические изменения, определяемые при гистологическом исследовании этих органов [3, 8-10, 14]. При этом возможно, что негативное действие окислительного стресса на состояние органов опосредуется ухудшением их микроциркуляции [6].

Андрогенный дефицит может не только являться следствием нарушения углеводного и липидного обмена, но и быть пусковым механизмом, для формирования МС [1]. Показано, что нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена при экспериментально вызванном МС у крыс, более выражены у самцов, чем у самок [15]. Метаболическое влияние недостатка тестостерона определяется его участием не только в функционировании органов мужской половой системы, но и в поддержании мышечной и костной массы, а также в метаболизме углеводов и липидов [12].

Вероятно, именно поэтому в нашем исследовании кастрация, хотя и не вызвала полного симптомокомплекса МС, но приводила к ряду метаболических сдвигов, характерных для этого состояния, в частности к повышению уровня триглицеридов и мочевой кислоты в крови и выраженному ухудшению функции почек.

Известно, что стрессовые воздействия, вызывая активацию свободно-радикальных процессов, индуцируют функциональные и структурные нарушения во внутренних органах [16], что может оказывать влияние на развитие или поддержание метаболических нарушений, ведущих к формированию МС. Наши исследования показали, что дополнительное стрессорное воздействие, усиливая свободнорадикальное повреждение клеточных структур, может служить важным дополнительным фактором развития МС и связанного с ним повреждением внутренних органов, в частности, почек.

Непосредственную взаимосвязь между развивающимися метаболическими нарушениями и ухудшением функции печени и почек подтвер-

ждают исследования [5-8], в которых показано, что коррекция нарушений углеводного и липидного обмена с помощью статинов или растительных препаратов уменьшает выраженность гистологических изменений в печени и почках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами экспериментальное исследование показало, что комплексное действие высококалорийной диеты, андрогенного дефицита и стрессовой ситуации ведет у крыс к ухудшению функционального состояния печени с формированием нарушений углеводного и липидного обмена, предрасполагающим к развитию атеросклероза, а также к возникновению хронической болезни почек. Данная экспериментальная модель может быть полезной для изучения взаимосвязи андрогенного дефицита и МС с развитием патологических процессов в организме, в том числе со стороны органов мочеполовой системы, а также разработки методов их профилактики и коррекции. ■

Ключевые слова: метаболический синдром, высококалорийная диета, стресс, андрогенный дефицит, углеводный обмен, липидный обмен, функция печени, функция почек.

Key words: metabolic syndrome, high-calorie diet, stress, androgen deficiency, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, hepatic function, kidney function.

ЛИТЕРАТУРА

- Gorbachisky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urological diseases. // Rev Urol. 2010. Vol. 12, N 4. P. 157-180.
- Larque C, Velasco M, Navarro-Tableros V, Duhne M, Aguirre J, Gutierrez-Reyes G, Moreno J, Robles-Diaz G, Hong E, Hirtart M. // IUBMB Life. 2011. Vol. 63, N 10. P. 831-839.
- Mallidis C, Czerwec A, Filippi S, O'Neill J, Maggi M, McClure N. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism. // Reproduction. 2011. Vol. 142, N 1. P. 63-71.
- Меерсон Ф.З., Долгих В.Т., Смоленцева В.Н., Баграченко Е.Р. Предупреждение нарушений метаболизма и функции сердечной мышцы при иммобилизационном стрессе с помощью предварительной адаптации к коротким стрессорным воздействиям. // Вопр. Мед. химии. 1985. № 3. С. 41.
- Kong X, Zhang DY, Wu HB, Li FX. Losartan and pioglitazone ameliorate nephropathy in experimental metabolic syndrome rats. // Biol Pharm Bull. 2011. Vol. 34, N 5. P. 693-699.
- Vazquez-Prieto MA, Gonzalez RE, Renna NP, Galmarini CR, Miatello RM. Aqueous garlic extracts prevent oxidative stress and vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome. // J Agric Food Chem. 2010. Vol. 58, N 11. P. 630-635.
- Jadeja RN, Thounaojam MC, Ansarullah, Patel VB, Devkar RV, Ramachandran AV. Protective effect of Clerodendron glandulosum extract against experimentally induced metabolic syndrome in rats. // Pharm. Biol. 2010. Vol. 28, N 12. P. 1312-1319.
- Vila L, Rebollo A, Adalsteisson GS, Alegre TM, Merlos M, Roglans N, Laguna JC. Reduction of liver fructokinase expression and improved hepatic inflammation and metabolism in liquid fructose-fed rats after atorvastatin treatment. // Toxicol Appl Pharmacol. 2011. Vol. 251, N 1. P. 32-40.
- Dhibi L, Brahm F, Mnari A, Houas Z, Charg I, Bchir L, Gazzah N, Alsaif MA, Hammami M. The intake of high fat diet with different trans-fatty acids levels differentially induces oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease (NAPLD) in rats. // Nutr Metab. (Lond). 2011. Vol.8, N 1. P. 65.
- Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, Kauter K, Sernia C, Campbell F, Ward L, Gobe G, Fenning A, Brown L. High-carbohydrate high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. // J Cardiovasc Pharmacol. 2011. Vol. 57, N 1. P. 51-64.
- Isidori AM, Caprio M, Strollo F. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution for reduced androgen levels. // J Clin Endocrinol Metab. 1999. Vol. 84. P. 3673-3680.
- Yassin AA, Saad F, Gooren IJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. // Andrologia. 2008. Vol. 40. P. 259-264.
- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. // J Clin Endocrinol Metab. 1998. Vol. 83. P. 3243-3246.
- Korandji C, Zeller M, Guillard JC, Collin B, Lauzier B, Sicard P, Duvillard L, Goirand F, Moreau D, Cottin Y, Rochette L, Vergely C. Time course of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and oxidative stress in fructose-hypertensive rats: a model related to metabolic syndrome. // Atherosclerosis. 2011. Vol. 214, N 2. P. 310-315.
- Shuprovych AA, Hurina NM, Korpacheva-Zynych OV. Disorders of uric acid metabolism in rats with fructose-induced experimental insulin resistance syndrome. // Fiziol Zh. 2011. Vol. 57, N 1. P. 72-81.
- Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., Медицина, 1984, 272 с.