

УДК 616.831

И.А. КАДЫРОВА

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан

ВЛИЯНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ НА GFAP-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АСТРОЦИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ



Метаболический синдром - это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования. Определение зависимости между липидным профилем и концентрацией глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы. Выборка составила 113 человек. Исследование включало в себя: анкетирование, измерение антропометрических данных, лабораторное и клинично-инструментальное обследование. Для исследования использовалась следующая информация: пол, возраст, этническая принадлежность, результаты антропометрических, лабораторных и клинично-инструментальных исследований, необходимых для определения метаболического синдрома и маркера GFAP.

Результаты и обсуждение. Научной новизной исследования явилось обнаружение корреляционной связи между липидным профилем и активностью GFAP-положительных астроцитов, что свидетельствует о наличии астроглиоза головного мозга ввиду развившейся лептинорезистентности.

Выводы. Обнаружена корреляционная взаимосвязь между дислипидемией и концентрацией GFAP, что объясняется измененными механизмами транспорта липидов в головной мозг. Эти факторы, в совокупности с лептинорезистентностью, являются патогенетическим звеном самостоятельного ожирения и ожирения как компонента МС.

Ключевые слова: дислипидемия, метаболический синдром, GFAP, астроглиоз.

Метаболический синдром (МС) является комплексом биохимических, физиологических, антропометрических нарушений, которые приводят не только к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и к изменению функционирования организма как системы в целом, затрагивая все органы и ткани, включая и головной мозг.

Одним из критериев МС является дислипидемия. Согласно мировой статистике для пациентов с МС характерна гипертриглицеридемия в сочетании с пониженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (хЛВПП). Концентрации других классов липопротеидов, как правило, повышены: липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) и ремнантных хиломикрон. Что касается липопротеидов низкой плотности (ЛНПП), то нередко их концентрация остается в пределах нормы, однако по своему фенотипу - это липопротеиды типа В, они имеют меньшие размеры и несколько большую плотность, чем ЛНПП у здоровых лиц [1].

Головной мозг - это орган, наиболее богатый холестерином [2]. Жировой гомеостаз нейронов и других клеток поддерживается в основном астроцитами [3, 4, 5], структурным компонентом которых является глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP).

GFAP - это мономер, присутствующий в астроцитах и

эпендимальных клетках головного мозга, и в неврологии он является иммуногистохимическим маркером линии глиальных клеток [6].

Целью исследования явилось определение зависимости между липидным профилем и концентрацией глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было исследовано изменение концентрации GFAP у пациентов с МС. Начальная выборка включала 386 человек, но окончательная выборка составила 113 человек, так как были удалены пациенты без данных по биохимическому анализу крови и по одному из компонентов метаболического синдрома, а также те, чья кровь подверглась лизису.

В исследовании участвовали 113 человек, представляющие контрольную группу и группу пациентов с МС. Контрольную группу составили 38 практически здоровых людей. Критериями включения в контрольную группу явились: возраст от 50-80 лет, ИМТ в пределах 18,5-25,0, нормальное артериальное давление, показатели биохимического анализа крови, соответствующие норме.

Исследуемую группу представили пациенты с МС (75 человек). Диагностирование метаболического синдрома проводилось по критериям IDF (2005) [7].

Критериями исключения из исследования явились:

Контакты: Кадырова Ирина Адильевна, доктор PhD, врач-биохимик, преподаватель кафедры физиологии, Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, РК. Тел.: +7 701 503 37 30, e-mail: irina.adilevna@gmail.com

Contacts: Irina Adilevna Kadyrova, doctor PhD, doctor-biochemist, teacher of the Department of Physiology, Karaganda State Medical University, Karaganda c., RK. Ph.: +7 701 503 3730, e-mail: irina.adilevna@gmail.com

возраст до 50 или после 80, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, смешанный тип инсульта, хроническая дыхательная недостаточность III степени, хроническая печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность II, III степеней, наличие доброкачественных опухолей, онкологические заболевания, демиелинизирующие заболевания, системные васкулиты; диффузные заболевания соединительной ткани, аллергические заболевания в период обострения; коагулопатии; травматические повреждения мозга.

Исследование включало: анкетирование, измерение антропометрических данных, цветное доплерографическое картирование брахиоцефального ствола с определением процента стеноза сонной артерии (ССА), лабораторное обследование (определение общего холестерина, триглицеридов, хЛПВП и хЛПНП, глюкозы крови). Определение GFAP осуществлялось при помощи иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Human GFAP ELISA (BioVendor) на роботизированном комплексе Tescan Evolyser.

Статистическая обработка измерений проводилась с помощью пакета программ SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL). На первом этапе проведения статистической обработки была проведена проверка нормальности распределения при помощи описательной статистики, квантильных диаграмм, гистограмм и критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку не все признаки были непрерывными количественными и закон распределения некоторых отличался от нормального, для определения наличия и тесноты взаимосвязи между признаками использовался непараметрический корреляционный анализ К. Спирмена.

Исследование было одобрено этическим комитетом Карагандинского государственного медицинского университета (протокол №2 от 2013 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами получена прямая корреляционная связь между GFAP и параметрами липидного профиля (табл. 1).

Таблица 1 - Коэффициенты корреляции между концентрацией GFAP и изученными параметрами

Параметр	Коэффициент корреляции	n	p
ССА	0,527*	157	<0,001
Холестерин	0,271*	157	0,001
Глюкоза	0,288*	157	<0,001
Триглицериды	0,174*	157	<0,001
хЛПНП	0,164*	157	0,04
КА	0,215*	157	0,007
*Значимые коэффициенты корреляции			

Интересным является факт присутствия прямой связи между GFAP и параметрами липидного профиля: холестерин ($r=0,271$ $p=0,001$), ТГ ($r=0,174$ $p<0,001$), хЛПНП ($r=0,164$ $p=0,04$), КА ($r=0,215$ $p=0,007$).

Липиды, транспортируемые астроцитами, могут быть как полученными с пищей, так и синтезированными ор-

ганизмом [8]. Во время голодания или при приеме пищи, богатой жирами, астроцитами повышается транспорт кетонных тел, свободных жирных кислот и холестерина в мозг. Наблюдается взаимосвязь между регуляторными способностями астроцитов и ожирением. Так, апопротеин Е (апоЕ) синтезируется астроцитами и является переносчиком свободных жирных кислот в мозг [8, 9, 10]. В гипоталамусе апоЕ, повышая уровень липидов, играет роль фактора насыщения [8]. Ингибирующее влияние лептина на аппетит обусловлено транспортными и количественными свойствами апоЕ в гипоталамусе. При голодании или ожирении количество апоЕ снижается и восстанавливается после терапии лептином [8].

Еще одним регулятором концентраций липидов в головном мозге является peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), который синтезируется нейронами и астроцитами. PPAR γ участвует в процессах, вызывающих лептинорезистентность ЦНС [11]. Diano и др. в своих работах показали, что диета, богатая жирами, провоцирует экспрессию PPAR γ в гипоталамусе [11].

Исследования [12, 13, 14, 15] показали, что увеличение веса и употребление человеком пищи, богатой жирами, увеличивает количество и размер астроцитов и снижает нейрогенез. Это приводит к глиозу и блокированию астроцитами нейронов и кровеносных сосудов в гипоталамусе. В результате затрудняется транспорт активных факторов к рецепторам ЦНС, возникает воспалительный процесс в гипоталамусе, что является значимым патологическим звеном ожирения [15]. Астроциты и микроглия быстро реагируют на повреждение или ишемию головного мозга, провоцируя воспаление и глиоз, предупреждая поражение большого количества нейронов. Однако постоянное употребление пищи, богатой жирами, может привести к «истощению» защитной функции глиальной ткани, и нейрональное повреждение будет неизбежным [12].

При абдоминальном ожирении у пациентов присутствует резистентность тканей к лептину, что нарушает липидный обмен и пищевое поведение. Лептиновая недостаточность сказывается и на головном мозге, снижая его вес. Также снижается экспрессия апоЕ в астроцитах - факторах, участвующих в транспорте липидов.

Таким образом, прием пищи, богатой жирами, приводит к липидному дисбалансу, увеличению PPAR γ , снижению апоЕ, резистентности к лептину, глиозу GFAP-положительных астроцитов и воспалительным процессам в ЦНС. Лептинорезистентность приводит к изменению синтеза GFAP. Эти факторы являются патогенетическим звеном самостоятельного ожирения и ожирения как компонента МС.

ВЫВОДЫ

Суммируя данные литературных источников и результаты проведенного исследования, можно сделать вывод, что существует тесная взаимосвязь между дислипидемией и GFAP-положительными астроцитами. Это объясняется повышенной продукцией лептина адипоцитами и инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентность приводит к дислипидемии, характеризующейся увеличением концентраций холестерина, ТГ, ХС ЛПНП и КА, что в свою очередь влияет на транспорт липидов астроцитами и синтез GFAP.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми автором. Автор не получал гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Evans M., Anderson RA., Graham J. et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. – 2000. – No. 101(15). – P. 1773-1779
- 2 Cook R.P. Cholesterol: chemistry, biochemistry, and pathology. – NY, 1958. – P. 542
- 3 Pfrieger F.W. Outsourcing in the brain: do neurons depend on cholesterol delivery by astrocytes // *Bioessays*. – 2003. – No. 25 (1). – P. 72-78
- 4 Wong J., Quinn C.M., Guillemin G., Brown A.J. Primary human astrocytes produce 24(S), 25-epoxycholesterol with implications for brain cholesterol homeostasis // *Journal of Neurochemistry*. – 2007. – No. 103(5). – P. 1764-1773
- 5 Pitas R.E., Boyles J.K., Lee S.H., Foss D., Mahley R.W. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1987. – No. 917(1). – P. 148-161
- 6 Matthew B. Maas, Karen L. Furie. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis // *Biomarkers in Medicine*. – 2009. – No. 4. – P. 363-375
- 7 Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism // *Circulation*. – 2006. – No. 113. – P. 898-918
- 8 Shen L., Tso P., Wang D.Q., Woods S.C., Davidson W.S., Sakai R. et al. Up-regulation of apolipoprotein E by leptin in the hypothalamus of mice and rats // *Physiology and Behavior*. – 2009. – No. 98(1-2). – P. 223-228
- 9 Pitas R.E., Boyles J.K., Lee S.H., Hui D., Weisgraber K.H. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B, E(LDL) receptors in the brain // *Journal of Biological Chemistry*. – 1987. – No. 262(29). – P. 14352-14360
- 10 Boyles J.K., Pitas R.E., Wilson E., Mahley R.W., Taylor J.M. Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system // *Journal of Clinical Investigation*. – 1985. – No. 76(4). – P. 1501-1513
- 11 Diano S., Liu Z.W., Jeong J.K., Dietrich M.O., Ruan H.B., Kim E. et al. Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species sets melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity // *Nature Medicine*. – 2011. – No. 17(9). – P. 1121-1127
- 12 Thaler J.P., Yi C.X., Schur E.A., Guyenet S.J., Hwang B.H., Dietrich M.O. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – No. 122(1). – P. 153-162
- 13 Moraes J.C., Coope A., Morari J., Cintra D.E., Roman E.A., Pauli J.R. et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons // *PLoS One*. – 2009. – No. 4(4). – P. 5045

14 Lee E.B., Ahima R.S. Alteration of hypothalamic cellular dynamics in obesity // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – No. 122(1). – P. 22-25

15 McNay D.E., Briancon N., Kokoeva M.V., Maratos-Flier E., Flier J.S. Remodeling of the arcuate nucleus energy-balance circuit is inhibited in obese mice // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – No. 122(1). – P. 142-152

REFERENCES

- 1 Evans M., Anderson RA., Graham J. et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000;101(15):1773-9
- 2 Cook R.P. Cholesterol: chemistry, biochemistry, and pathology. New York; 1958. P. 542
- 3 Pfrieger F.W. Outsourcing in the brain: do neurons depend on cholesterol delivery by astrocytes. *Bioessays*. 2003;25(1):72-8
- 4 Wong J., Quinn CM, Guillemin G, Brown AJ. Primary human astrocytes produce 24(S), 25-epoxycholesterol with implications for brain cholesterol homeostasis. *Journal of Neurochemistry*. 2007;103(5):1764-73
- 5 Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Foss D, Mahley RW. Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1987;917(1):148-61
- 6 Matthew B. Maas, Karen L. Furie. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. *Biomarkers in Medicine*. 2009;4:363-75
- 7 Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918
- 8 Shen L, Tso P, Wang DQ, Woods SC, Davidson WS, Sakai R, et al. Up-regulation of apolipoprotein E by leptin in the hypothalamus of mice and rats. *Physiology and Behavior*. 2009;98(1-2):223-8
- 9 Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Hui D, Weisgraber KH. Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B, E(LDL) receptors in the brain. *Journal of Biological Chemistry*. 1987;262(29):14352-60
- 10 Boyles JK, Pitas RE, Wilson E, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76(4):1501-13
- 11 Diano S, Liu ZW, Jeong JK, Dietrich MO, Ruan HB, Kim E, et al. Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species sets melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity. *Nature Medicine*. 2011;17(9):1121-7
- 12 Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(1):153-62
- 13 Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR, et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS One*. 2009;4(4):5045
- 14 Lee EB, Ahima RS. Alteration of hypothalamic cellular

dynamics in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(1):22–5

15 McNay DE, Briancon N, Kokoeva MV, Maratos-Flier E, Flier JS. Remodeling of the arcuate nucleus energy-balance circuit is inhibited in obese mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(1):142–52

ТҰЖЫРЫМ

И.А. ҚАДЫРОВА

«Қарағанды мемлекеттік медицина университеті» РМҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

МЕТАБОЛИКАЛЫҚ СИНДРОМЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІҢ GFAP-ОҢ АСТРОЦИТТЕРІНЕ ДИСЛИПИДЕМИЯНЫҢ БЫҚПАЛЫ

Метаболикалық синдром – метаболикалық, гормональды және клиникалық бұзылыстардың кешені, олар жүрек-тамыр ауруымен ауыру қаупінің факторлары болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Метаболикалық синдромы бар пациенттерде липидті профиль мен глиальды фибриллярлы қышқыл протеин (GFAP) шоғырлануының тәуелділігін анықтау.

Материал және әдістері. Зерттеуге 113 адам қатысты. Зерттеу барысында сауалнама жүргізілді, антропометрикалық деректері өлшенді, лабораториялық зерттеу жүргізілді және клиникалық-инструментальды зерттеу назарға алынды. Зерттеу үшін келесідей ақпарат пайдаланылды: жынысы, жасы, этникалық тобы, сонымен қатар метаболикалық синдром мен GFAP маркерін анықтау үшін лабораториялық зерттеулердің, клиникалық-инструментальды зерттеудің нәтижелері.

Нәтижелері және талқылауы. Зерттеудің ғылыми жаңалығы – липидті профиль мен GFAP-оң астроциттерінің белсенділігі арасында корреляциялық байланыстың табылуы болып отыр, бұл лептинорезистенттілік дамығандықтан бас мида астроглиоздың барын дәлелдейді.

Қорытынды. Дислипидемия мен GFAP шоғырлануы арасында корреляциялық өз ара байланыс табылды, бұл бас миына липидтердің тасымалдануы механизмдерінің өзгергендігін білдіреді. Бұл факторлар лептинорезистенттілікті қоса алған

кезде өз бетінше семіру мен МС компоненті ретінде семірудің патогенетикалық буыны болып табылады.

Негізгі сөздер: дислипидемия, метаболикалық синдром, GFAP, астроглиоз.

SUMMARY

I.A. KADYROVA

Karaganda State Medical University, Karaganda c., Republic of Kazakhstan

EFFECT OF DYSLIPIDEMIA ON GFAP-POSITIVE ASTROCYTES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome - is a complex of metabolic, hormonal and clinical disorders which are risk factors for cardiovascular disease. The presented material demonstrates the relationship between the presence of MS and the variation in the concentration of glial fibrillar acid protein (GFAP).

The aim of the study was to determine the relationship between the lipid profile and the concentration of glial fibrillar acidic protein (GFAP) in patients with metabolic syndrome.

Material and methods. The sample consisted of 113 people. The study included: questioning, measurement of anthropometric data, laboratory examination and clinical and instrumental examination. For the study, the following information was used: sex, age, ethnicity, the results of anthropometric, laboratory and clinical and instrumental studies needed to determine the metabolic syndrome and the GFAP marker.

Results and discussion. The scientific novelty of the study was the discovery of a correlation between the lipid profile and the activity of GFAP-positive astrocytes, which indicates the presence of astrogliosis of the brain due to the developed leptin resistance.

Conclusion. It was found a correlation relationship between dyslipidemia and GFAP concentration, due to altered lipid transport mechanisms in the brain. These factors, in combination with leptin resistance, are the pathogenetic element of independent obesity development and obesity as a MS component.

Key words: dyslipidemia, metabolic syndrome, GFAP, astrogliosis.

Для ссылки: Кадырова И.А. Влияние дислипидемии на GFAP-положительные астроциты у пациентов с метаболическим синдромом // Медицина (Алматы). – 2017. – № 10 (184). – С. 81-84

Статья поступила в редакцию 15.07.2017 г.

Статья принята в печать 16.10.2017 г.