

разобшающий эффект наночастиц связан с переносом электронов от электрон-транспортной цепи митохондрий на положительно заряженную поверхность наночастиц и зависит от размеров наночастиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морфология поверхностных наноструктур цветных металлов, осажденных из растворов аблированных наночастиц / С. С. Ануфрик, С. Н. Анучин, И. Г. Сергиенко // Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы. Сер. 6, Тэхніка. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 59–65.

2. Nanoparticle Effects on Stress Response Pathways and Nanoparticle-Protein Interactions / S. J. Cameron [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – V. 23, № 14. – P. 7962.

3. *In vitro* study of carbon black nanoparticles on human pulmonary artery endothelial cells: Effects on calcium signaling and mitochondrial alterations / J. Deweirdt [et al.] // Archives of Toxicology. – 2020. – V. 94, № 7. – P. 2331–2348.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кузьменко А.Т., Батуревич Л.В., Алехнович Л.И., Инаишвили М.

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский
университет», Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Стремительный рост числа пациентов с сахарным диабетом (СД) во всем мире предопределяет приоритетность и социальную значимость данной проблемы. Согласно данным Международной диабетической федерации в мире насчитывается более 425 млн. пациентов с СД, подавляющее большинство которых имеет 2 тип. При этом каждый второй человек, живущий с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), не знает о его наличии [12-13].

СД 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее.

Согласно современным представлениям, объединяющей основой многих клинических проявлений СД 2 типа выступает ИР и гиперинсулинемия (ГИ). С одной стороны, ГИ является компенсаторной, необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений [2].

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области,

нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному типу ожирения, повышенная активность симпатического отдела нервной системы.

Инсулинорезистентность (ИР) – это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. В развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов, фактора некроза опухолей- α , разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 – ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани).

В последние годы опубликовано много научных публикаций, посвященных изучению патогенетических механизмов развития СД, а также установлению различных его подтипов, при которых аутоиммунные процессы, поражение клеток поджелудочной железы и недостаточная выработка инсулина сочетаются с инсулинорезистентностью. Установление данных подтипов СД является определяющим фактором в выборе оптимальной персонифицированной терапии. Поэтому углубленная оценка углеводного статуса с использованием ряда лабораторных тестов является актуальным направлением современной диабетологии.

Определение уровня инсулина/проинсулина крови.

Инсулин синтезируется β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в виде предшественника – препроинсулина, из которого после отщепления пептида образуется проинсулин. Проинсулин – предшественник инсулина и С-пептида. После синтеза проинсулин заключается в секреторные гранулы, где под действием прогормонов конвертаз (PC1/3 и PC2) и карбоксипептидазы Е превращается в инсулин и С-пептид. При нормальном углеводном обмене в системный кровоток попадает минимальное количество проинсулина (от 1 до 3% проинсулина остаются в неизменном виде). Однако вследствие того, что проинсулин имеет более длительный период полураспада, чем инсулин, уровень проинсулина в крови составляет 5–30% от уровня инсулина. Содержание проинсулина по отношению к инсулину повышается после еды, а также у пациентов с резистентностью к инсулину в начальных стадиях СД 2 типа. Проинсулин может связываться с рецептором инсулина, проявляя около 5–10% активности инсулина.

В значительных количествах проинсулин высвобождается только при патологических состояниях. Например, значительные его количества попадают в кровоток при тяжелой гипогликемической гиперинсулинемии (избыточная выработка инсулина при недостатке глюкозы) и во время терапии препаратами с производными сульфонилмочевины. Инсулиномы стимулируют выделение в кровоток инсулина, С-пептида и проинсулина. В отдельных случаях повышается только уровень проинсулина. Поэтому с целью постановки точного диагноза важно выполнять комплекс исследований.

Главным фактором, регулирующим секрецию инсулина, является содержание глюкозы в сыворотке крови. При увеличении содержания глюкозы инсулин выделяется в кровь в течение 3 – 5 минут. При снижении содержания глюкозы до уровня ниже 1,6 ммоль/л выделение инсулина прекращается. Недостаток инсулина способствует возникновению СД. Определение содержания инсулина не является обязательным для диагностики СД, но является уточняющим исследованием функционального состояния β -клеток при дифференцировке разных форм СД. При диагностировании инсулиномы повторный анализ на определение содержания инсулина достаточно информативен, особенно вместе с анализом на С-пептид.

Анализ на определение содержания инсулина не имеет смысл проводить пациенту, получающему инсулинотерапию. Определение инсулина применяется для дифференциации различных форм диабета и для подтверждения диагноза у людей с пограничными нарушениями толерантности к глюкозе. При этом следует иметь в виду, что однократно проведенный анализ на определение инсулина не является информативным ни для диагностики диабета, ни для определения его типа.

Инсулин крови определяется натощак. Для получения достоверных результатов необходимо исключить прием любых медикаментозных препаратов влияющих на уровень данного гормона, вести обычный образ жизни: режим питания, труда и отдыха.

Повышенный уровень инсулина при высоком уровне глюкозы характерен для СД 2 типа. Ориентироваться на определение уровня инсулина в крови у пациента с СД 1 типа нельзя, т. к. в ходе лечения инсулином к нему образуются антитела, способные исказить достоверность результатов, получаемых с использованием ряда традиционно применяемых методов исследования [4]. Поэтому для суждения о секреции инсулина β -клетками необходимо определять уровень С-пептида крови.

Определение С-пептида в крови.

С-пептид (от англ. connecting peptide, «соединяющий пептид») – это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин.

При увеличении уровня глюкозы в крови проинсулин ферментативно расщепляется на инсулин и С-пептид, которые секретируются в кровь в эквимольных количествах. Время полураспада С-пептида в крови «длиннее», чем у инсулина. Поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. С-пептид биологически неактивен и подвергается относительно меньшей трансформации в печени.

Уровень С-пептида является более стабильным индикатором секреции инсулина, чем быстро меняющийся уровень самого инсулина. Еще одно преимущество определения С-пептида заключается в том, что он позволяет отличить эндогенный инсулин от инъекционного инсулина, так как в отличие от инсулина, С-пептид не вступает в перекрестную реакцию с антителами к инсулину. Учитывая, что лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид,

его определение в сыворотке крови позволяет оценивать функцию β -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД, получающих инсулин.

У пациента с СД величина базального уровня С-пептида и, особенно, его концентрация после нагрузки глюкозой (при проведении глюкозотолерантного теста) позволяют установить наличие резистентности или чувствительности к инсулину, определить фазы ремиссии и тем самым скорректировать терапевтические мероприятия. При обострении СД, особенно СД 1 типа, уровень С-пептида в крови снижается, что свидетельствует о недостаточности эндогенного инсулина. Учитывая все эти факторы, можно сделать вывод о том, что исследование концентрации С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина в различных клинических ситуациях.

Определение содержания С-пептида в крови также дает возможность интерпретации колебаний уровня инсулина при задержке его в печени.

У пациентов с диабетом, имеющих антитела к инсулину, связывающие проинсулин, иногда наблюдаются ложноповышенные уровни С-пептида за счет перекрёстно реагирующих антител с проинсулином.

У пациентов с инсулиномой концентрация С-пептида в крови значительно увеличена, а мониторинг содержания С-пептида особенно важен после оперативного лечения инсулиномы. Обнаружение повышенного содержания С-пептида в крови указывает на метастазы или рецидив опухоли.

Показания к назначению:

- дифференциальная диагностика диабета 1-го и 2-го типов
- дифференциальная диагностика гипогликемических состояний (диагностика инсулиномы, подозрение на искусственную гипогликемию)
- выбор тактики лечения СД.

Диагностика инсулинорезистентности

Как правило, диагностика ИР применяется преимущественно в научных целях. При этом возможно использование как прямых, так и непрямых методов оценки действия инсулина [1, 2, 3].

Непрямые методы диагностики ИР направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся:

- пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ),
- внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ).

Прямые методы основаны на внутривенном введении экзогенного инсулина с последующим анализом его эффективности на обмен глюкозы. К ним относятся:

- инсулиновый тест толерантности (ИТТ),
- эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест (ЭГК),
- инсулиновый супрессивный тест (ИСТ).

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) – самый доступный лабораторный метод определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 минут после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250 мл воды [2, 7, 11].

Определение уровня плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки инсулиночувствительности тканей. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию уровня инсулина в плазме крови.

Расчетные индексы

В ряде исследований с целью изучения действия инсулина, выявления ИР используются расчетные индексы: гликемический индекс (НОМА-IR), индекс Саго, инсулиноглюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Для расчета данного индекса используют формулу:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5}$$

Для лиц от 20 до 60 лет индекс НОМА-IR в норме составляет от 0 до 2,7.

Если у пациента повышен уровень глюкозы или инсулина натощак, то данный индекс повышается, что соответствует росту ИР клеток и тканей, а также свидетельствует о повышенном риске развития СД 2-го типа и его осложнений. Пороговое значение ИР, рассчитанное с помощью индекса НОМА-IR, определяется как 70-75 перцентили его кумулятивного популяционного распределения.

Данный индекс информативен в качестве показателя нарушенной толерантности к глюкозе и развития СД у пациентов с уровнем глюкозы ниже 7 ммоль/л. Индекс НОМА-IR может быть использован при подозрении на развитие ИР при синдроме поликистозных яичников, гестационном СД, хронической почечной недостаточности, хронических гепатитах В и С, стеатозе печени неалкогольной этиологии, ряде инфекционных, онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также терапии рядом лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы и др.).

Индекс Саго – также расчетный показатель:

$$\text{индекс Саго} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{\text{инсулин (мкМЕ/мл)}}$$

Индекс Саго у здорового человека составляет не менее 0,33. Снижение этого показателя – верный признак резистентности к инсулину.

Внутривенный глюкозотолерантный тест (ВВГТТ) – это инсулин-модифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе [5, 6, 10].

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с ПГТТ заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. ВВГТТ является динамическим тестом, который позволяет воспроизвести нормальную физиологическую модель

действия инсулина. В отличие от эугликемического гиперинсулинемического клэмп теста ВВГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. Наряду с преимуществом, данный тест имеет и недостатки в виде сложности выполнения – требуется 2 внутривенных доступа и частый забор крови (15 раз на протяжении 3-х часов).

Проведение теста начинают в период с 8.30 до 9.00 часов утра после 30 минут отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключается курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Для выполнения теста устанавливаются 2 кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болюсно вводят 40% раствор глюкозы в течение 2-х минут из расчета 0,3 г/кг массы тела с последующим забором крови для определения уровней глюкозы, инсулина и С-пептида (15 раз за 3 часа). На 20-ой минуте от введения глюкозы внутривенно болюсно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 Ед/кг массы тела. Схема забора крови: -10, -5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 минут (за 0 точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 30 минут.

Интерпретация полученных результатов осуществляется с использованием модели, предложенная Bergman и соавторами. Данная модель предполагает, что концентрация глюкозы в плазме крови снижается благодаря одному из двух механизмов: независимо от уровня инсулина (индекс эффективности глюкозы SG) и под действием инсулина (индекс чувствительности к инсулину SI).

Индекс SI характеризует способность инсулина снижать концентрацию глюкозы во внеклеточной жидкости (уменьшая эндогенную продукцию глюкозы и увеличивая утилизацию последней).

Индекс SG характеризует снижение уровня глюкозы под действием базального уровня инсулина, независимо от повышения его концентрации. После болюсного введения глюкозы инфузия экзогенного инсулина улучшает оценку индекса SI, но изменяет позднюю фазу эндогенного синтеза инсулина.

Для расчета индексов SI, SG, оценки фаз инсулинового ответа используется компьютерная программа MINMOD или ее модификации.

За нормальную чувствительность к инсулину принимаются значения индекса $SI = 4,0 - 8,0 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1} (\text{мкЕд/мл})^{-1}$.

Индекс $SI < 2,0 \times 10^{-4}$ характерен для пациентов с СД.

Панкреатический ответ описывается параметрами Ф1 (первая фаза инсулинового ответа) $= 2,0 - 4,0 \text{ мин}^{-1} (\text{мкЕд/мл})^{-1}$ и Ф2 (вторая фаза инсулинового ответа) $= 20 - 35 \text{ мин}^{-1} (\text{мкЕд/мл})^{-1}$.

Эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест (ЭГК) – «золотой стандарт» определения чувствительности тканей к инсулину [8, 9].

В основе теста лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания

концентрации глюкозы в крови на заданном нормо- или гипергликемическом уровне.

Методика проведения состоит в постоянной внутривенной инфузии инсулина со скоростью 1 МЕ /мин на 1 кг массы тела и повторных инфузиях глюкозы (каждые 5 минут определяется уровень глюкозы крови с целью определения необходимой скорости ее инфузии, для поддержания состояния эугликемии). Не ранее чем через 120 минут, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время для выполнения теста используется компьютерная программа PACBERG, встроенная в специальную систему для инфузий (Биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими методиками имеет ряд преимуществ: точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину SI в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп пациентов, что позволяет дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину.

Недостатками метода являются его сложность, дороговизна, необходимостью наличия специальной технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологичными. В связи с этим широкое применение теста ограничено рамками специальных научных исследований.

Инсулиновый тест толерантности (ИТТ)

Принцип ИТТ состоит в болюсном внутривенном введении инсулина в дозировке 0,1 Ед на 1 кг массы тела [8]. Тест может выполняться в 2-х модификациях:

- короткий (принцип теста состоит в ежеминутном определении уровня глюкозы крови в течение 15 минут с момента введения инсулина) и
- длинный (уровень глюкозы измеряется каждые 5 минут с 10-й по 40-ю минуту от момента введения инсулина).

Для расчета чувствительности к инсулину используется формула:

$$\text{Чувствительность к инсулину} = \frac{\text{глюкоза (0)} \times \text{глюкоза (15)}}{\text{глюкоза (0)}}$$

где глюкоза (0) – базальный уровень глюкозы;

глюкоза (15) – уровень глюкозы на 15-й минуте от введения инсулина.

В норме при выполнении теста должно наблюдаться линейное снижение уровня глюкозы крови. Для расчета угла наклона линии пользуются формулой:

$$\text{угол наклона} = \frac{0,693}{\text{период полувыведения глюкозы плазмы}}$$

По линии наклона судят о чувствительности к инсулину: с увеличением угла наклона чувствительность к инсулину растет.

Достоинством данного метода является простота в выполнении, а также экономичность. Недостатками метода являются отсутствие возможности дать количественную оценку ИР, а также невозможность определить, какие ткани участвуют в нарушении действия инсулина. Кроме того, в ходе выполнения теста у пациента возможно развитие инсулининдуцированной гипогликемии.

Заключение

Выявление ИР на раннем этапе её развития является одним из методов первичной профилактики СД 2 типа, а также развития его осложнений. Поэтому крайне важно внедрение методов оценки инсулинорезистентности в практику научно-клинических исследований.

Исходя из сравнительного анализа имеющихся методов оценки действия инсулина, в качестве скринингового теста в клинической практике чаще всего используется пероральный глюкозо-толерантный тест, что обусловлено простотой, экономичностью и четкой корреляцией результатов с данными, полученными при использовании клэмп-теста [3]. При необходимости выявления ИР возможно использование внутривенного теста толерантности к глюкозе, поскольку данный метод позволяет рассмотреть обе фазы секреции инсулина и дать количественную оценку ИР, а в сравнении с золотым стандартом оценки ИР «клэмп-тестом» метод более прост, экономичен и не требует специального оборудования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алишева, Е.К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е.К. Алишева, Е.И. Красильникова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2002. – №1. – С.29–34.
2. Зимин, Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю.В. Зимин // Кардиология. – 1998. – № 6. – С.71–81.
3. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики / М.Г. Творогова [и др.] // Лабораторная медицина. – 2003. – №6. – С.71–81.
4. Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21 июня 2021 г. № 85 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/1КП_Диагностика_и_лечение_пациентов_сахарным_диабетом_взр_население_пост_МЗ_21_06_2021_№85.pdf – Дата доступа: 25.03.2025.
5. Bergman, N. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. / Bergman N. // Computer methods and programs in biomedicine. – 1986. – Vol. 23. – P. 113–122.

6. Bergman, R. Assessment of insulin sensitivity in vivo / R. Bergman, D. Finegood, M. Ader // *Endocrine Rev.* – 1985. – Vol. 6. – P. 45–86.
7. Caro, F. Insulin resistance in obese and nonobese man. / Caro F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 73. – P. 691–695.
8. DeFronzo, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. DeFronzo, J. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 237. – P. 214–223.
9. Ferrannini, E. Physiological and metabolic consequences of obesity / E. Ferrannini // *Metabolism.* – 1995. – Vol. 44 (9 Suppl 3). – P. 7–15.
10. Mari, A. Assessment of insulin sensitivity with minimal model: role of model assumptions. / A. Mari // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. 925–934.
11. Seltzer, M., Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus / M. Seltzer, W. Allen, A. Herron // *J. Clin. Invest.* – 1969. – Vol. 46. – P. 323–330.
12. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes – 2024 // *Diabetes Care* 2024; Vol 47 (Supplement 1): P. 111–125. Mode of access: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S5/153943/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes – Дата доступа: 25.03.2025.
13. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants // *Lancet.* – 2024. – Vol 404. – P. 2077–2093. Mode of access: [https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736\(24\)02317-1](https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736(24)02317-1) – Дата доступа: 25.03.2025.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ МИОПАТИИ

Лелевич В.В., Лихван Д.С.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Гродно, Республика Беларусь*

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) является классическим примером длительного экзогенного воздействия на организм. В обобщенном плане ее можно рассматривать как генерализованную патологию, затрагивающую большинство тканей организма. Многочисленные висцеральные изменения при ХАИ в ряде случаев могут играть ключевое значение в формировании клинического статуса алкогольной зависимости. В доступной литературе представлен обширный материал о медицинской и социальной значимости алкоголь-индуцированной висцеральной патологии [1]. При этом следует отметить интересную особенность – в общесоматической практике часто встречаются пациенты с заболеванием внутренних органов, которое обусловлено ХАИ, при отсутствии у них типичных признаков алкогольной зависимости. Как правило стадийность поражения внутренних органов синхронизирована с динамикой основного наркологического заболевания. В клинической и