

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКЗОГЕННОМ ОЖИРЕНИИ У ПОДРОСТКОВ

¹Даренская М.А., ¹Юзвук Н.А., ¹Рычкова Л.В., ¹Семенова Н.В., ¹Никитина О.А.,
¹Лесная А.С., ¹Шевчук В.А., ¹Прохорова Ж.В., ¹Колесникова Л.И.

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Цель работы – измерить уровень показателей эндогенной интоксикации в крови подростков с экзогенным ожирением. Участниками исследования стали 114 подростков в возрасте 12–17 лет. Группу подростков с ожирением составили 52 человека, из них 24 девушки и 28 юношей. Контрольную группу составили 62 подростка: 33 девушки и 29 юношей. Оценивали уровень эндогенной интоксикации по содержанию уровня среднемолекулярных пептидов спектрофотометрическим методом при длинах волн 238, 254, 280 нм. В результате исследования было обнаружено статистически значимое увеличение содержания среднемолекулярных пептидов фракции 280 нм у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением обоих полов по сравнению с контрольной группой. Также установлено, что в крови девочек-подростков с ожирением отмечается рост значений уровня среднемолекулярных пептидов фракций 238 и 254 нм в сравнении с контролем. Оценка уровня эндогенной интоксикации, проведенная в ходе исследования патогенетических механизмов экзогенно-конституционального ожирения, показала увеличение показателей среднемолекулярных пептидов в сравнении с контролем, что подтверждает данные о развитии метаболических нарушений в данной группе пациентов. В связи с полученными результатами рекомендуется разработка стратегий лечения и профилактики эндотоксикоза, возникающего на фоне последствий, связанных с избыточным весом.

Ключевые слова: ожирение, подростки, среднемолекулярные пептиды, эндогенная интоксикация.

ENDOGENOUS INTOXICATION PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH EXOGENIC OBESITY

¹Darenskaya M.A., ¹Yuzvak N.A., ¹Rychkova L.V., ¹Semenova N.V., ¹Nikitina O.A.,
¹Lesnaya A.S., ¹Shevchuk V.A., ¹Prokhorova Z.V., ¹Kolesnikova L.I.

¹Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Measuring the amount of endogenous intoxication markers in the blood of teenagers with exogenous obesity was aim of the study. The study has involved 114 adolescents aged 12–17 years. The group of obese adolescents consisted of 52 people, including 24 girls and 28 boys. The control group consisted of 62 adolescents: 33 girls and 29 boys. The level of endogenous intoxication was assessed by the content of the level of medium molecular weight peptides using the spectrophotometric method at wavelengths of 238, 254, 280 nm. The study revealed a statistically significant increase in the content of the 280 nm fraction of MMP in adolescents with exogenous constitutional obesity of both sexes compared to the corresponding control groups. It was also found that in the blood of obese teenage girls there is an increase in the level of MMP fractions 238 and 254 nm in comparison with the control. An assessment of the level of endogenous intoxication carried out during the study of the pathogenetic mechanisms of exogenous-constitutional obesity showed an increase in the levels of medium-molecular peptides in comparison with control groups, which confirms the results of the development of metabolic disorders in this group of patients. In connection with the results, it is recommended to develop strategies for the treatment and prevention of endotoxemia that occurs against the background of consequences associated with excess weight.

Keywords: obesity, adolescents, middle molecules, endogenous intoxication.

Введение

Эндогенная интоксикация (ЭИ) является универсальным патологическим явлением, так как может возникать при различных заболеваниях и состояниях независимо от их

специфической природы в виде механизмов развития. В последние годы синдром ЭИ широко изучается как важная составляющая патогенеза ряда заболеваний детского возраста. Наряду с показателями окислительного стресса и недостаточной активностью антиоксидантных факторов показатели синдрома ЭИ, определяемые по содержанию молекул средней массы, могут быть дополнительным критерием оценки тяжести заболеваний [1, 2].

Среднемолекулярные пептиды (СМП) относятся к общепринятым маркерам ЭИ и считаются токсичными соединениями эндогенного происхождения. СМП представляют собой неоднородную группу биологически активных веществ (молекулярная масса менее 5 000 дальтон) [3]. Они образуются в результате усиленного распада белков (протеолиза) при различных патологических состояниях.

Увеличение концентрации СМП в крови может быть обусловлено усиленным распадом белка (катаболизмом), нарушением работы систем детоксикации организма, а также возникать при комбинации этих факторов [3]. Таким образом, содержание СМП определяется интенсивностью их образования в организме, так как показатели СМП в крови связаны с эффективностью работы органов и систем, которые отвечают за их метаболизм и выведение. Известно, что накопление СМП в организме способствует развитию патологического процесса, так как впоследствии они выступают как вторичные токсины и оказывают негативное воздействие на функционирование всех органов и систем человеческого организма.

На текущий момент наблюдается возрастание значимости исследований патогенетического подхода к генезу ожирения. Известно, что экзогенно-конституциональное ожирение (ЭКОЖ) в подростковом возрасте является очень распространенной формой ожирения, в ее основе лежат избыток потребления калорий и недостаточность их расходования. В современном мире наблюдается увеличение распространенности детского ожирения, которое обусловлено усилением негативного воздействия таких факторов, как малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, повторяющиеся стрессовые ситуации. Избыточный вес и ожирение в детстве и подростковом возрасте представляют собой одну из сложнейших проблем общественного здравоохранения нашего столетия из-за масштабов эпидемии и связанной с этим значительной заболеваемости, смертности и увеличения затрат на здравоохранение [4].

Цель исследования: оценка уровня показателей эндогенной интоксикации в крови подростков с экзогенным ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 114 подростков в возрасте 12–17 лет, разделенных на две группы: контрольную (юноши: n=29, девушки: n=33); группу с экзогенно-конституциональным ожирением (юноши: n=28, девушки: n=24).

Обследование проводилось во время профилактического осмотра, методом сплошной выборки, на территории Иркутской области. В соответствии с «Рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков», выпущенными в 2015 г., были проведены уточнение медицинских диагнозов и деление на группы.

Проведение экспертизы клинического статуса подростков было осуществлено методом физикального обследования. Для диагностики ЭКОЖ использовался показатель, именуемый как SDS (Standard Deviation Score – стандартное отклонение) ИМТ (Индекс массы тела). Его определяли с использованием программы ВОЗ Antro Plus, 2009. Таким образом, если у пациента SDS ИМТ имело значения от +1,0 до +2,0 (85–95-й перцентили), делали заключение об избыточной массе тела. Если значение превышало +2,0, делали заключение об ожирении (при SDS ИМТ 2,0–2,5 устанавливают I степень ожирения, при значениях 2,6–3,0 устанавливают II степень ожирения).

Для экспертизы качества жизни здоровых и больных детей и проведения ее оценки в исследовании была использована русская версия общего опросника качества жизни с оригинальным названием «Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL™ 4.0, Generic Core Scale, PedsQL™ 4.0», разработанного в Лионе, Франция. Опросник относится к надежным, валидным методам изучения качества жизни детей в возрасте от 12 до 18 лет. Участникам исследования проводили сбор анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения (масса тела, рост), измерение уровня САД и ДАД (систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление в мм рт. ст.), а также оценку содержания глюкозы в крови (гликемии) натощак. Также для установления диагноза ожирения были использованы методы анкетирования, позволяющего сделать выводы о наследственной отягощенности, оценить пищевой статус и уровень физической активности. Для исключения вторичных форм ожирения у пациентов проводились дополнительные исследования, включая анализ гормонального статуса и консультации невролога и эндокринолога. Не было выявлено статистически значимых различий в группах с ожирением по отношению к контрольной группе ($p > 0,05$) по основным показателям, таким как возраст, рост, уровень АД, гормональный статус, уровень гликемии.

Основные критерии для включения в группу пациентов с ЭКОЖ:

- подписание информированного добровольного согласия родителями / законными представителями подростков;

- избыток массы тела, превышающий 95-й перцентиль (SDS более +2,0) для пола, возраста и роста пациента;
- постоянное проживание пациента на территории Иркутской области;
- отсутствие острых или обострения хронических заболеваний за месяц до включения в исследование и во время его проведения.

Исключение из группы пациентов с ЭКОЖ проходило по следующим критериям:

- другие формы ожирения (симптоматические, генетические, нейроэндокринные);
- задержка физического развития: SDS роста менее -2 для данного возраста и пола в соответствии с референсными таблицами ВОЗ;
- дефицит массы тела: SDS веса менее -2 для данного возраста и пола по референсным таблицам ВОЗ.

Контрольная группа формировалась из девушек и юношей, соответствующих критериям:

- 1-я группа здоровья;
- нормальная масса тела;
- наличие подписанного информированного согласия родителей / законных представителей подростков на участие в исследовании.

Взятие крови из периферического кровотока осуществляли утром натощак (с 8 до 9 часов утра) из локтевой вены, используя одноразовые вакуумные системы. У девушек забор крови осуществляли с учетом фазы менструального цикла: на 3–9-й день.

Измерение СМП при трех величинах длины волны (СМП 238, СМП 254, СМП 280) проводили с помощью метода спектрофотометрии [5]. Этот метод предполагает центрифугирование сыворотки крови для отделения ее от форменных элементов и получение безбелковой пробы. Для получения такой пробы к 1 мл сыворотки добавляли 0,5 мл 10%-ной трихлоруксусной кислоты (ТХУ). После этого смесь центрифугировали в течение 30 минут при 3000 об/мин. Для проведения разбавления к 0,5 мл надосадочной жидкости добавляли 4,5 мл дистиллированной воды. Оптическую плотность полученного образца измеряли на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) при длинах волн 238, 254 и 280 нм. Уровень фракции СМП выражали в условных единицах (у.е.) оптической плотности.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; последняя редакция – Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.). Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр

проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка № 9 от 08.10.2014 г.).

Оценку результатов исследования осуществляли с применением программы STATISTICA 10.0 Stat-Soft.Inc., США. Для определения соответствия количественных признаков данных нормальному закону распределения применяли визуально-графический метод с вычислением критерия согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (Lilliefors test) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test). Ввиду неправильного распределения данных для оценки различий количественных показателей между группами использовали критерий Манна–Уитни (U-test, Mann–Whitney test). При $p < 0,05$ различия показателей считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

При измерении уровней показателей ЭИ в исследуемых группах были установлены статистически значимые различия в показателях основных и контрольных групп у подростков мужского и женского пола (таблица).

Показатели ЭИ у девушек и юношей с ЭКОЖ (Me [Q1;Q3])

Показатели	Девушки Контрольная группа (n=33) (1)	Девушки Группа с ожирением (n=24) (2)	Юноши Контрольная группа (n=29) (3)	Юноши Группа с ожирением (n=28) (4)	p
СМП 238, усл.ед.	0,11 [0,07; 0,17]	0,24 [0,17; 0,26]	0,17 [0,08; 0,29]	0,17 [0,17; 0,28]	$p_{1-2} < 0,001$
СМП 254, усл.ед.	0,17 [0,15; 0,18]	0,19 [0,18; 0,22]	0,18 [0,14; 0,21]	0,18 [0,18; 0,21]	$p_{1-2} = 0,037$
СМП 280, усл.ед.	0,27 [0,24; 0,30]	0,32 [0,29; 0,37]	0,29 [0,24; 0,34]	0,30 [0,30; 0,37]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,036$

Примечание: p – статистически значимые различия между группами.

СМП представляют собой фрагменты эндогенных белков, образующихся в результате неполного расщепления и неферментативной трансформации белков, что свидетельствует о нарушениях в нормальной работе клеток. В зависимости от длины волны определяют несколько фракций СМП. Показатели ЭИ с ЭКОЖ отмечали более высокие значения СМП 238 (девушки ($p < 0,001$)), СМП 254 (девушки ($p = 0,037$)), СМП 280 (девушки ($p = 0,002$)), юноши ($p = 0,036$)) в сравнении с соответствующими контрольными группами.

Известно, что фракция СМП 254 нм является индикатором содержания ультрафиолетовых поглощающих веществ, к которым относятся не только продукты распада белка, но и другие вещества, участвующие в нормальном и патологическом метаболизме [6].

В проведенном авторами исследовании наиболее информативной оказалась фракция СМП, поглощающая ультрафиолет при 280 нм. Именно для этой фракции были обнаружены статистически значимые различия между группами с ожирением и контрольными группами независимо от пола пациентов. Появление высоких значений при 280 нм свидетельствует о наличии патологических процессов в организме. В биологических жидкостях здорового человека такие вещества присутствуют в незначительных количествах, т.е. не определяются стандартными методами (их количество ниже порога чувствительности метода) [7]. В исследовании Л.В. Бельской и соавторов было показано, что увеличение СМП 280 может быть связано с накоплением ароматических пептидов, содержащих тирозин и триптофан [6]. Это происходит из-за потери ароматических аминокислот белками в результате окислительной модификации молекул. Известно также, что увеличение уровня СМП может косвенно указывать на избыточную генерацию активных форм кислорода, таких как супероксидные радикалы и перекись водорода. Это означает, что перекисное окисление белков приводит к их разрушению и, таким образом, образованию СМП. В исследовании Т.И. Виткиной подтверждены данные о непосредственной связи между накоплением СМП и усилением свободнорадикальных процессов в организме, которые приводят к образованию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8].

СМП, взаимодействуя с белками мембран, снижают поверхностную активность липидов в биологических мембранах, что приводит к нарушениям микроциркуляции веществ в организме. Кроме того, СМП ингибируют ключевые ферменты углеводного и энергетического обмена, а также способствуют нарушению основных процессов окислительного фосфорилирования. В результате перечисленных нарушений происходит активация провоспалительных процессов в организме [9].

При патологических состояниях, связанных с накоплением СМП и усилением свободнорадикальных процессов, происходит активация клеток иммунной системы, вследствие чего продуцируется больше свободных радикалов, это в свою очередь приводит к накоплению СМП. Определение уровня СМП может использоваться как косвенный показатель избыточной генерации кислородных метаболитов и перекисного повреждения белков.

Рядом исследований показано, что увеличение концентрации СМП в биологических жидкостях наблюдается при разных патологических состояниях, сопровождающихся эндогенной интоксикацией. Повышенный уровень СМП в крови отражает степень эндотоксикоза, их высокий уровень характерен для пациентов с более выраженной тяжестью

состояния [10, 11]. Считается также, что ожирение сопровождается выраженными признаками эндотоксикоза [11].

Многие исследования показывают, что увеличение СМП говорит о развитии ЭИ на фоне ожирения [12, 13]. Локальная периферическая гипоксия, специфичная для состояний ожирения, приводит к переключению периферических тканей на анаэробный катаболизм. Это, в свою очередь, вызывает накопление в тканях недоокисленных токсичных продуктов метаболизма [14]. Данный процесс снижает функциональную активность органов и систем, что усугубляет ЭИ, развившийся из-за анаэробного катаболизма [13]. Накопление СМП не только сигнализирует о наличии ЭИ, но и играет активную роль в его развитии. В нормальных условиях СМП являются естественными биогенными регуляторами, однако при повышенных концентрациях они обладают широким спектром патологических свойств.

Заключение

Установлено, что во всех группах пациентов с ЭКОЖ независимо от пола отмечались повышенные уровни СМП 280. В крови девочек-подростков с ЭКОЖ было показано увеличение уровня СМП 238, а также увеличение уровня СМП 254. Таким образом, полученные данные показывают, что у подростков с ЭКОЖ идет развитие ЭИ в организме, что подтверждается высокими концентрациями среднемолекулярных пептидов.

Результаты, полученные в ходе исследования, имеют теоретическую и практическую значимость, способствуют увеличению представлений о патофизиологических механизмах ожирения у пациентов подросткового возраста, поскольку имеется недостаточно информации об уровне ЭИ при наличии ЭКОЖ.

Полученные результаты открывают новые возможности для понимания связи между ЭИ и рисками ожирения у подростков. Использование СМП как биохимических маркеров может стать ценным инструментом для оценки тяжести ЭИ, что, в свою очередь, поможет разработать эффективные стратегии лечения и профилактики ожирения у представителей этой возрастной группы.

Список литературы

1. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Кравцова О.В., Семенова Н.В., Бричагина А.С., Колесникова Л.И. Изменения в системе липопероксидации при базовой терапии экзогенно-конституционального ожирения у подростков разного пола // Вопросы детской диетологии. 2022. № 1. С. 5-11.
2. Никитина О.А., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Лесная А.С.,

Прохорова Ж.В., Колесникова Л.И. Антиоксидантный статус у подростков при идиопатическом ожирении // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33006> (дата обращения 15.08.2024). DOI: 10.17513/spno.33006.

3. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких // Медицинский совет. 2022. № 17. С. 106-115.

4. Vourdoumpa A., Paltoglou G., Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review // Nutrients. 2023. Vol. 15. Is. 6. P.1416-1427. DOI: 10.3390/nu15061416.

5. Гаврилов В.Б., Бидула М.М, Фурманчук Д.А., Конев С.В., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 2. С.13-17.

6. Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого // Вестник РАМН. 2016. № 4. С. 313-322.

7. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Balzhirova D.B., Semenova N.V., Nikitina O.A., Lesnaya A., Yuzvak N., Rashidova M.A., Kolesnikova L.I. The level of lipid peroxidation products and medium-molecular-weight peptides in adolescents with obesity // International Journal of Biomedicine. 2023. Vol. 13. Is. 2. P. 292-295. DOI: 10.21103/Article13(2)_OA17.

8. Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 2. С. 70-72.

9. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Никитина О.А., Лесная А.С., Колесникова Л.И. Показатели окислительного повреждения ДНК, белков и С-реактивного белка у девушек и юношей с экзогенно-конституциональным ожирением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. № 9. С. 307-311.

10. Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В. Значимость уровня молекул средней массы в плазме крови, как показателя эндогенной интоксикации, в прогнозировании гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. № 96. С. 66-72.

11. Уракова Т.Ю., Лысенкова Н.С. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2009. № 5. С. 39-45.

12. Клищ И.М., Мялюк О.П., Осинчук Р.Р., Марущак М.И. Эндогенная интоксикация

у крыс с алиментарным ожирением // Научное обозрение. Биологические науки. 2016. № 1. С. 57-59.

13. Салехов С.А., Гулов М.К., Абдулов С.М., Салехова М.П., Максимюк Н.Н. Патогенез портальной эндогенной интоксикации при экспериментальном ожирении // International Journal of Medicine and Psychology. 2021. № 1. С. 131-136.

14. Максимюк Н.Н., Салехов С.А., Цыган В.Н. Способ исследования портальной эндогенной интоксикации при моделировании экспериментального ожирения // Патент РФ № 2725859. Патентообладатель ФГБОУ ВО «НовГУ». 2020. Бюл. № 2019145404.