

Ю.М. Колесник, О.В. Ганчева, А.В. Абрамов

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: лептин, инсулин, возрастной аспект, углеводный и жировой обмен, метаболизм, самки, самцы.

При изучении особенностей регуляции углеводов и жирового обмена у крыс линии Вистар, в зависимости от пола и возраста, было определено, что уровень гликемии имеет положительную корреляционную зависимость с инсулином и отрицательную с лептином. Регулирующее влияние лептина и инсулина имеет общебиологическую закономерность, потому, что не зависит от пола и возраста. Регуляция жирового обмена инсулина и лептина имеет половые и возрастные особенности. У самок наблюдается высокая позитивная корреляционная зависимость показателей жирового обмена и концентрация лептина, отрицательная – с инсулином. Для самцов дополового созревания характерна высокая корреляционная зависимость показателей жирового обмена и лептина, но низкая корреляция с уровнем инсулина. У постпубертатном периоде направленность корреляции с лептином сохраняется и значительно повышается отрицательная корреляционная зависимость с инсулином.

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВИСТАР У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Ю.М. Колесник, О.В. Ганчева, А.В. Абрамов

При вивченні особливостей регуляції вуглеводного і жирового обмінів у щурів лінії Вистар залежно від статі і віку було встановлено, що рівень глікемії має позитивну кореляційну залежність із інсуліном і негативну - з лептином. Регулюючий вплив лептину і інсуліну має загальобіологічну закономірність, тому що не залежить від статі та віку. Регуляція жирового обміну інсуліном і лептином має статеві та вікові особливості. У самок спостерігається висока позитивна кореляційна залежність показників жирового обміну і концентрації лептину, негативна - з рівнем інсуліну. У самців до статевого дозрівання характерна висока кореляційна залежність показників жирового обміну і лептину, але низька кореляція з рівнем інсуліну. У постпубертатному періоді спрямованість кореляції з лептином зберігається та значно підвищується негативна кореляційна залежність із інсуліном.

Ключові слова: лептин, віковий аспект, вуглеводний і жировий обмін, метаболізм, самки, самці.

Патологія. – 2008. – Т.5., №4. – С. 50-52

THE SEXUAL FEATURES OF WISTAR RATS METABOLISM REGULATION IN AGE ASPECT.

Yu.M. Kolesnik, O.V. Gancheva, A.V. Abramov

The peculiarities of carbohydrate and lipid metabolism regulation in Wistar rats depending of their age and sex were studied. It was established that glycemia level has the positive correlation with insulin level and negative correlation with leptin level. The regulatory role of leptin and insulin on glycemia level does not depend on animal's age and sex. The regulation of lipid metabolism by insulin and leptin has sex-specific and age specific features. In female rats high positive correlation between lipid metabolism indices and leptin concentration and negative correlation with insulin level is observed. Male rats before puberty show high positive correlation of lipid metabolism indices and leptin and low negative correlation with insulin level. In male rats after puberty correlation with leptin remains positive; negative correlation with insulin significantly increases

Key words: leptin, age aspect, carbohydrate and lipid metabolism, male, female.

Pathologia. 2008; 5(4): 50-52

Возрастная адаптация организма, к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, во многом определяется адекватностью и сбалансированностью регуляторных гипоталамических систем, зависит от половой принадлежности, уровня гормонов и особенностей метаболизма на каждом из этапов роста и развития [1, 2].

Так гормоны, участвующие в регуляции пищевого и полового поведения, регулирующие углеводный и жировой обмен, в настоящее время, рассматриваются как важные факторы адекватной аутомодификации импрингивных способностей нейронов гипоталамических центров [3, 4].

На сегодняшний день существуют многочисленные факты, свидетельствующие об импрингивных свойствах инсулина и лептина в отношении гипоталамических клеток-мишеней, через программирование экспрессии собственных рецепторов [5]. Поэтому изучение возрастных и половых особенностей лептин- и инсулиноопосредованной регуляции метаболизма позволит создать более полную картину взаимоотношений показателей жирового и углеводного обменов и регуляторных гормонов.

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ было изучить у крыс линии Вистар половые и возрастные особенности лептин- и инсулиноопосредованной регуляции метаболизма.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исследование было проведено на 80 самках и самцах, потомках самок с нормаль-

но протекающей беременностью, возрастом 2, 4, и 6 и 18 месяцев, по 10 животных в каждой группе. Животные находились на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище. При достижении соответствующего возраста животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг).

Во всех группах животных учитывали вес, оценивали состояние углеводного (определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом, определяли концентрацию инсулина - иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Germany)) и жирового (определяли содержание липидов (ЛП), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), в плазме крови с помощью стандартных наборов) обменов. Параллельно в плазме крови определяли концентрацию лептина - иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Germany).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали параметрической t статистикой Стьюдента, считая достоверными отличия в сравниваемых группах при $p < 0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи изучаемых показателей использовали корреляционный анализ из программного пакета EXCEL (Microsoft Corp. США). При этом наличие зависимости между параметрами считали, если коэффициент корреляции был больше, чем 0,5. [6].

© Ю.М. Колесник, О.В. Ганчева, А.В. Абрамов, 2008

Возрастная динамика концентрации лептина и показатели углеводного и жирового обменов у самок крыс линии Вистар (M±m)

Возраст эксп. животных	2 мес	4 мес	6 мес	18 мес
Вес, г	97,5±16,4	159,1±7,3*	180,5±5,2*	266,5±4,8*
Конц. глюкозы, мМ/л	4,46±0,11	3,94±0,15*	4,59±0,12*	4,61±0,14
Конц. инсулина, мкЕД/мл	1,27±0,1	1,47±0,2	1,39±0,14	1,12±0,08
Конц. лептина, нг/мл	6,72±0,31	9,48±0,28*	7,55±0,22*	8,79±0,47*
Конц. триглицеридов мМ/л	1,09±0,18	1,01±0,1	0,97±0,17	1,66±0,04*
Конц. общ. липидов, г/л	3,93±0,38	3,16±0,24	3,85±0,5	5,04±0,13*
Конц. общ. холестерина, мМ/л	4,5±0,2	4,9±0,09	3,5±0,1*	6,25±0,24*

* (*)- достоверные изменения ($Pst < 0,05$) по отношению к группе животных предыдущего возраста

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ. Рассматривая возрастную динамику изменений показателей жирового и углеводного обменов у самок крыс следует отметить достаточно высокую стабильность изучаемых показателей, находящихся в пределах среднестатистических значений (табл.1). Вместе с тем, показатели жирового обмена у самок к 18 месячному возрасту динамически изменялись, достоверно превышая значения всех предыдущих возрастных групп на 30-70%. Для концентрации лептина в плазме была характерна фазная возрастная динамика, наблюдалось максимальное повышение концентрации гормона к пубертату (4 месяца) на 40% [7] и снижение после периода полового созревания (6-18 месяцев), оставаясь при этом достоверно выше, чем у животных до периода полового созревания (см. таб. 1).

У самцов, динамика изменений изучаемых показателей не имела четкой возрастной зависимости. Наблюдались, относительно стабильные, во всех возрастных периодах, показатели углеводного и жирового обменов (табл. 2). При этом тенденция повышения уровня липидов, триглицеридов и холестерина к старости животного (18 месяцев) сохранялась. Концентрация лептина в плазме у самцов была достаточно стабильна во всех возрастных группах (см. табл. 2).

Для выявления зависимости и измерения степени взаимосвязи между характеристиками обмена веществ и уровнем исследуемых гормонов, был проведен корреляционный анализ [6]. Он позволил установить существование определенных зависимостей между уровнем глюкозы, холестерина, триглицеридов, липидами и

концентрацией инсулина и лептина в крови.

Так исследуя половую и возрастную корреляционную взаимосвязь уровня глюкозы с концентрацией инсулина и лептина в крови, нами была установлена высокая отрицательная корреляция (табл. 3) как у самцов, так и у самок. В то время как между концентрациями лептина и инсулина существенных корреляционных взаимосвязей нами выявлено не было.

Чтобы исключить роль половых гомонов, как дополнительного модулирующего фактора чувствительности рецепторов и скорости метаболических процессов [8, 9], мы пересчитали коэффициенты корреляции исследуемых показателей, исключив 2-х месячный возраст.

Оказалось, что выявленные нами закономерности не зависели от пола животного, корреляционные коэффициенты были стабильны. Так коэффициент возрастной корреляции гликемии и инсулина составил $r = -0,7$, а коэффициент корреляции с лептином варьировал в пределах $r = -0,58$ - $r = -0,78$. Выявленную обратную зависимость взаимоотношений и высокий коэффициент корреляции гликемии с уровнем инсулина и лептина, не зависящую от пола и возраста животного, можно рассматривать как общебиологическую закономерность регулирующего влияния инсулина и лептина на углеводный обмен (табл. 4).

Далеко не однозначными оказались корреляционные отношения показателей жирового обмена (концентрация ТГ, ХС, ЛП), веса животных и уровня инсулина и лептина.

Так у самок в возрастных группах 2-18 месяцев наблюдалась высокая отрицательная корреляционная зависимость уровня ХС, ТГ, ЛП с концентрацией инсулина в

Таблиця 2

Возрастная динамика концентрации лептина и показатели углеводного и жирового обменов у самцов крыс линии Вистар (M±m)

Возраст эксп. животных	2 мес	4 мес	6 мес	18 мес
Вес, г	99,2±10,5	165,1±14,9*	232,5±6,6*	306±8,4*
Конц. глюкозы, мМ/л	4,46±0,1	4,02±0,09*	4,7±0,12*	4,24±0,16
Конц. инсулина, мкЕД/мл	1,25±0,05	2,21±0,2*	1,44±0,15*	1,34±0,16
Конц. лептина, нг/мл	3,26±0,15	3,93±0,45	3,49±0,12	4,39±0,45
Конц. триглицеридов мМ/л	1,09±0,17	1,2±0,13	1,28±0,11	1,57±0,08*
Конц. общ. липидов, г/л	3,54±0,38	3,32±0,34	3,38±0,35	4,14±0,21
Конц. общ. холестерина, мМ/л	4,7±0,09	5,28±0,17*	4,9±0,2	5,56±0,16*

* (*)- достоверные изменения ($Pst < 0,05$) по отношению к группе животных предыдущего возраста

Таблиця 3

Возрастная корреляционная зависимость у крыс линии Вистар показателей углеводного и жирового обмена от концентрации инсулина и лептина

Пол, возраст	Самки 2-18 месяцев		Самцы 2-18 месяцев	
	лептин	Инсулин	Лептин	Инсулин
Лептин	-	+0,18	-	+0,24
Глюкоза	-0,58	-0,7	-0,63	-0,69
Вес	+0,56	-0,5	+0,77	-0,16
Триглицериды	+0,3	-0,89	+0,87	-0,15
Холестерин	+0,54	-0,67	+0,78	-0,4
Общие липиды	-0,9	-0,5	+0,68	-0,5

плазме и положительная – с лептином. В то время как у самцов, в тех же возрастных группах, наблюдалась устойчивая позитивная корреляция показателей веса и жирового обмена с лептином, с инсулином была выявлена низкая корреляционная зависимость. Вероятно, в данном случае, мы наблюдаем половые особенности регуляции жирового обмена, что подтверждается данными литературы [10, 11].

Проанализировав коэффициенты корреляции инсулина, лептина и показателей жирового обмена у животных 4-18 месяцев, нами были отмечены следующие особенности: у самок тенденции корреляционных взаимоотношений инсулина, лептина и показателей жирового обмена была сохранена, тогда как у самцов этих возрастных групп выявлялась высокая негативная корреляционная зависимость показателей жирового обмена и концентрации инсулина в плазме.

Таким образом, нами выявлены определенные особенности и закономерности механизмов регуляции липидного обмена у самок и самцов. Так у самок, не зависимо от возраста, на показатели липидного обмена взаимобратное регулирующее влияние оказывают два гормона - инсулин и лептин. Тогда как у самцов механизмы регуляции имеют возрастную зависимость: в препубертатном периоде наблюдается преимущественное влияние лептина, а после периода полового созревания, возникает устойчивая негативная корреляционная связь показателей жирового обмена и инсулина. Вероятно, гормональный импринтинг в этом периоде определяет уровень функционирования нейроэндокринных и медиаторных систем гипоталамуса модифицируя чувствительность нейронов к инсулину [12, 13].

ВЫВОДЫ

1. У нормальных животных уровень гликемии имеет устойчивую позитивную корреляционную связь с инсулином и негативную - с лептином. Регулирующее влияние лептина и инсулина носит общебиологическую закономерность, т.к. не зависит от пола и возраста.

2. Инсулин- и лептинопосредованная регуляция жирового обмена имеет половые и возрастные особенности.

3. У самок наблюдается высокая позитивная корреляционная зависимость показателей жирового обмена и концентрации лептина, негативная - с уровнем инсулина.

4. У самцов до полового созревания характерна высокая корреляционная зависимость показателей жирового

Таблиця 4

Корреляционная зависимость у крыс линии Вистар показателей углеводного и жирового обмена от концентрации инсулина и лептина в постпубертатном периоде

Пол, возраст	Самки 4-18 месяцев		Самцы 4-18 месяцев	
	лептин	Инсулин	Лептин	Инсулин
Лептин	-	+0,06	-	-0,11
Глюкоза	-0,76	-0,7	-0,65	-0,67
Вес	-0,03	-0,99	+0,53	-0,9
Триглицериды	+0,2	-0,96	+0,75	-0,74
Холестерин	+0,64	-0,72	+0,74	-0,75
Общие липиды	-0,89	-0,5	+0,84	-0,64

обмена и лептина, но низкая корреляция с уровнем инсулина. В постпубертатном периоде направленность корреляции с лептином сохраняется и значительно повышается негативная корреляционная зависимость с инсулином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник Ю.М., Ганчева О.В., Абрамов А.В., Беленичев И.Ф. Метаболические нарушения у потомков самок-крыс линии Вистар с экспериментальным гестационным диабетом. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 9-10 лютого 2006р. - Харків - 2006– С.51-53.
2. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. – Киев: Наук.думка, 1982. –252 с.
3. Резников А. Г. Перинатальная модификация развития нейроэндокринной системы: феномены и механизмы // Проблемы эндокринологии. -2004. -Т.50, №4.-С. 42-48.
4. Фролькис В.В., Резников А.Г., Парамонова Г.И., Носенко Н.Д. Импринтинг микросомальных монооксигеназ печени самцов и самок крыс разного возраста как следствие пренатального стресса // Журн. АМН Украины. - 2000. - Т.6, №4. - С. 745-753.
5. Reznikov A.G., Nosenko N.D. Catecholamines in steroid-dependent drain development // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 1995. – Vol.53, № 1-6. – P. 349-353.
6. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: «Статистика», 1976-598с.
7. Soderberg S., Ohson T., Eliasson M. et al. A strong association between biologically active testosterone and leptin in non-obese men and women is lost with increasing (central) adiposity. // Int. J. Obesity.- 2001.- Vol. 25, № 1.- P. 98-105.
8. Martinez-Urbistondo D., Solomon A., Martinez J.A. Gender-dependent differences in the response of human adipocytes to leptin lipolytic action. // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2008.- Vol. 30, № 1. P. 7-11.
9. Li L., Boehn S.N., Yu X., Zhang Q. et al. Faster rates of post-puberty kidney deterioration in males is correlated with elevated oxidative stress in males vs females at early puberty. // BMC Genomics. – 2007- Vol. 9, №8. – P.221.
10. Desbonnet L., Garrett L., Daly E., McDermott K.W., Dinan T.G. Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain. // Int. J. Dev. Neurosci. – 2008. – Vol. 26, № 3-4. – P. 259-268.
11. Valle A., Garc?a-Palmer F.J., Oliver J., Roca P. Sex differences in brown adipose tissue thermogenic features during caloric restriction. // Cell. Physiol. Biochem. – 2007. – Vol. 19, № 1-4. P. 195-204.
12. Kupila A., Keskinen P., Simell T, et al. Genetic risk determines the emergence of diabetes-associated autoantibodies in young children. // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, № 3. P. 646-651.
13. Guevara R., Valle A., Gianotti M., Roca P., Oliver J. Gender-dependent differences in serum profiles of insulin and leptin in caloric restricted rats. // Horm. Metab. Res. -2008. – Vol. 40, № 1. – P. 38-43.

Сведения об авторах:

Колесник Ю.М., д.мед.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ректор ЗГМУ; Абрамов А.В., д.мед.н., профессор кафедры патологической физиологии; Ганчева О.В., к.мед.н., доцент кафедры патологической физиологии.

Адрес для переписки: Ганчева Ольга Викторовна 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ,Тел.: (0612)34-35-61