

Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G. Пути коррекции инсулинорезистентности. Роль бишофита = Ways of correction of insulin resistance. The role of bishofite. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(9):663-670. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.31757](https://doi.org/10.5281/zenodo.31757)
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.31757>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%289%29%3A663-670>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/642067>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2015. Revised 05.09.2015. Accepted: 29.09.2015.

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ. РОЛЬ БИШОФИТА WAYS OF CORRECTION OF INSULIN RESISTANCE. THE ROLE OF BISHOFITE

Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, С. Г. Гуща
N. V. Dragomiretska, I. B. Zabolotna, S. G. Gushcha

Государственное учреждение «Украинский научно-исследовательский институт
медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины», Одесса
State Institution «Ukrainian Scientific Research Institute of Medical Rehabilitation and
Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», Odessa

Abstract

The state of insulin resistance was reproduced in white Wistar rats by injection of alloxan in the original dosage. This state was characterized by increased level of glucose during glucose tolerance test. Two-week internal application of aqueous solution of Poltava bishofite prevented disruption of the basal level of glucose in the blood of rats. The obtained data served as an experimental justification of application of bishofite in clinical practice on patients with the syndrome of insulin resistance affected by nonalcoholic fatty liver disease. Decrease in concentration of total cholesterol, triglycerides and tendency to decrease in low density lipoprotein were noted after one month of application of the Poltava bishofite by these patients. Glucose level of the blood serum in the treatment process did not change significantly but insulin level decreased significantly, i.e. effectiveness of insulin activity increased. This resulted in a decrease of HOMA-IR index especially for patients with baseline hyperinsulinemia with insulin level decreasing in 1.6 times during treatment.

Keywords: aqueous solution of Poltava bishofite, insulin resistance.

Реферат

У белых крыс линии Вистар было воспроизведено состояние инсулинорезистентности путем введения аллоксана в оригинальной дозировке. Это состояние характеризовалось повышением уровня глюкозы при проведении теста толерантности к глюкозе. Двухнедельное внутреннее применение водного раствора Полтавского бишофита предотвращало нарушение базального уровня глюкозы в крови крыс. Полученные данные послужили экспериментальным обоснованием применения бишофита в клинической практике у больных с синдромом инсулинорезистентности на фоне неалкогольной жировой болезни печени. У этих больных после месячного приема Полтавского бишофита было установлено уменьшение концентрации общего холестерина, триглицеридов, тенденция к уменьшению липопротеидов низкой плотности. Уровень глюкозы сыворотки крови в процессе лечения существенно не изменился, но уровень инсулина значительно снизился, т.е., эффективность инсулиновой активности повысилась. Это привело к снижению индекса HOMA-IR особенно у больных с исходной гиперинсулинемией, у которых уровень инсулина в процессе лечения снизился в 1,6 раза.

Ключевые слова: водный раствор Полтавской бишофит, резистентность к инсулину.

В последние годы большое внимание исследователей и клиницистов привлекает патофизиологический феномен, получивший название инсулинорезистентности. Под этим термином понимают ухудшение действия гормона инсулина на клетки

инсулиночувствительных тканей – скелетных мышц, печени и жировой ткани. По современным представлениям, инсулинорезистентность является глубинным патофизиологическим дефектом, запускающим каскад патологических реакций и приводящим к формированию целого комплекса нарушений и заболеваний [1].

Поэтому понятие инсулинорезистентности не сводится только к параметрам, характеризующим метаболизм углеводов, а включает также изменение метаболизма жиров, белков, функции эндотелия, экспрессии генов и др.

Установлена взаимосвязь между обусловленными инсулинорезистентностью нарушениями липидного и углеводного обменов и заболеваниями гастроэнтерологическими профилям, прежде всего — с неалкогольной жировой болезнью печени, хронического холецистита, язвенной болезни, панкреатита, синдрома раздраженного кишечника [2, 3, 4].

В настоящее время существуют нефармакологические и фармакологические методы коррекции инсулинорезистентности. К нефармакологическим методам относятся низкокалорийная диета, направленная на снижение массы тела, и регулярные аэробные физические нагрузки средней интенсивности. Фармакологические методы коррекции предполагают длительное использование инсулинсинтетайзеров. Наиболее часто предлагается использовать препараты метформина, относящегося к группе бигуанидов, а также тиазолидиндионы (глитазоны) и сартаны, роль которых сейчас активно изучается.

Однако, одним из недостатков медикаментозной терапии является значительная стоимость препаратов, привыкание к ним, что снижает лечебный эффект, развитие нарушений обмена микро- и макроэлементов и снижение адаптационных резервов организма.

В то же время практически не рассматриваются возможности природных лечебных ресурсов в коррекции данного патофизиологического феномена. А ведь известно, что они обладают превентивной и саногенетической направленностью действия, влияя одновременно на многие патогенетические звенья формирования патологического процесса, не оказывая при этом побочных эффектов, не вызывая риск полипрагмазии. Природные лечебные факторы владеют значительной биологической активностью, доступны по ценам и могут быть использованы в комплексе с лекарственными препаратами, что позволяет получать стойкие лечебные эффекты [5, 6, 7].

Наше внимание привлёк уникальный природный минерал – бишофит. По составу бишофит – полиминеральный комплекс из хлорида и сульфата магния, калия, кальция, с высоким содержанием йода, брома, цинка, марганца, железа, молибдена, меди, хрома и других микроэлементов. Как показали исследования, эффективность бишофита обусловлена, прежде всего, высоким содержанием магния (до 99 г/дм³), а также самим комплексом и биологическим взаимодействием всех его минералов [8].

В мире известно всего три промышленных месторождения бишофита — Волгоградский бишофит в России (глубина залегания — 1,5 км), в Туркменистане (на поверхности земли) и в Украине. Бишофит Полтавского месторождения является самым древним и залегает под Полтавой на глубине 2,5 км.

Экологичность, экономичность, доступность сырьевого источника и, прежде всего, хорошо известные фармакологические и биологические эффекты солей магния, а также экспериментальные данные о возможностях этого минерала при его внутреннем применении положительно влиять на углеводный и липидный обмен определили интерес к возможностям применения бишофита в коррекции синдрома инсулинорезистентности [9]. Следует подчеркнуть, что особенности развития этого заболевания определяют принципы лечения и реабилитации больных путем использования природных лечебных ресурсов (минеральных вод, пелоидов, глин) и преформированных физических факторов для оказания воздействия на возможно большее число звеньев патогенеза и саногенеза. Кроме того, результаты масштабных исследований свидетельствуют о том, что пониженное содержание магния в пище и пониженное содержание магния в сыворотке крови связаны с повышением риска заболеваемости диабетом II типа [10]. В данном контексте бишофит, являясь ярким представителем этих факторов, обладает полифункциональной биологической активностью, что позволяет прогнозировать наличие его лечебных свойств.

Цель работы: оценить эффективность внутреннего применения раствора бишофита у крыс с моделью инсулинорезистентности для обоснования дальнейшего использования, как метода коррекции у больных с синдромом инсулинорезистентности.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 30 белых крысах-самках линии Вистар массой тела 180 – 200 г в соответствии с правилами содержания и работы с экспериментальными животными [11]. Воспроизведение модели инсулинорезистентности (ИР) путем подкожного однократного введения крысам

свежеприготовленного 5 % водного раствора аллоксана в дозе 7,5 мг на 100 г массы тела [12]. Верификацию экспериментальной модели проводили с использованием метода теста толерантности к глюкозе (ТТГ) на 7-е, 14-е и 21-е сутки после введения аллоксана. [13]. Нагрузку 40 % раствора глюкозой проводили из расчета 0,4 г глюкозы на 100 г массы крысы. Контролем служил ТТГ у интактных животных, эти животные составляли 1-ю контрольную группу сравнения (20 интактных крыс). У крыс 2-й опытной группы (10 животных) вызывали состояние инсулинорезистентности. Третью опытную группу (10 животных) составляли крысы, которым до воспроизведения модели ИР на протяжении 14 дней ежедневно вводили водный раствор Полтавского бишофита (ТзОВ «Т.В.К. Груп») в разведении 5,0 г/дм³ с помощью зондика с металлической оливкой на конце перорально, в дозе 1 % от массы тела. Статистическая обработка полученных данных, методический подход и методики, которые были использованы в экспериментальных исследованиях, приведены в методических рекомендациях [14, 15]. При всех методах обработки статистического материала достоверными изменениями считались те, что находились в границах достоверности в таблицах Ст'юдента $< 0,05$.

В исследовании использовались такие методы как анамнестический и клинический, осуществлялось исследование общеклинических, биохимических показателей крови, в том числе, показателей липидного обмена, оценивалась инсулинорезистентность по данным индекса НОМА-IR, проводилось ультрасонографические исследования органов пищеварения. Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики — рассчитывали средние величины, их ошибки, критерий достоверности Фишера-Стьюдента [15].

В начале исследования было сформировано 2 группы больных. Больные I группы (20 человек, контрольная группа) получали стандартный комплекс лечения (диетотерапия и режим дозированных физических нагрузок), больные II группы (25 человек, основная группа) дополнительно получали внутренний курсовой прием водного раствора бишофита (ТзОВ «Т.В.К. Груп») Полтавского месторождения в разведении 5,0 г/дм³ (разведение 1:39-1:72; 180-200 мл на прием), за 40 минут до еды, 3 раза в день в течение 30 суток.

Результаты и их обсуждение

Воспроизведение модели инсулинорезистентности у крыс характеризуется состоянием нарушения толерантности к глюкозе. При этом, на фоне сохранения

нормального базального (или тощакового) уровня глюкозы, после нагрузки глюкозой, характер гликемической кривой изменяется.

На 7-й день развития модели ИР, уровень глюкозы на 1-й, 2-й и 3-й час после нагрузки не снижался и оставался значительно выше показателей здоровых животных ($p < 0,01$), (табл. 1). На 14-е сутки развития патологического процесса установлены более значительные нарушения характера гликемической кривой.

У животных, получавших предварительный курс бишофита, установлена нормализация уровня гликемической кривой. Уровень глюкозы на 7-е сутки развития состояния инсулинорезистентности на 1-й, 2-й и 3-й час после нагрузки не отличался от нормального уровня (при $p > 0,5$, $p > 0,5$ и $p > 0,5$ соответственно).

Таблица 1

Показатели уровня концентрации глюкозы в крови при проведении ТТГ у крыс с моделью ИР и крыс, получавших раствор бишофита до воспроизведения модели ИР ($M \pm m$)

Группы крыс	Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л			
	натощак	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа
Интактные крысы (контроль)	4,42± 0,11	6,44 ± 0,26	4,80 ± 0,20	4,23 ± 0,14
7-е сутки модели ИР	4,08 ± 0,12 ($p > 0,5$)	7,58 ± 0,31 ($p < 0,01$)	5,85 ± 0,29 ($p < 0,01$)	5,31 ± 0,23 ($p < 0,01$)
14-е сутки модели ИР	4,35 ± 0,15 ($p > 0,5$)	9,95 ± 0,47 ($p < 0,01$)	6,75 ± 0,59 ($p < 0,01$)	5,52 ± 0,32 ($p < 0,01$)
7-е сутки модели ИР и предварительный курс бишофита	4,20 ± 0,17 ($p > 0,5$)	7,25 ± 1,02 ($p > 0,5$)	4,23 ± 0,28 ($p > 0,5$)	3,75 ± 0,30 ($p > 0,5$)
14-е сутки модели ИР и предварительный курс бишофита	4,50 ± 0,12 ($p > 0,5$)	7,64 ± 0,41 ($p < 0,05$)	4,75 ± 0,27 ($p > 0,5$)	4,86 ± 0,28 ($p > 0,5$)

Примечание p — рассчитано между показателями 2-й и 3-й опытной группы и контрольной группой интактных крыс

На 14-е сутки, после 1-го часа нагрузки, уровень глюкозы оказался выше, чем у здоровых животных, а на 2 — 3 час, уровень глюкозы при проведении ТТГ не

отличался от уровня контрольной группы ($p > 0,5$ и $p > 0,5$). Видимо, на 14-е сутки протекторное действие бишофита ослабевает, что требует продолжения его дальнейшего применения.

Полученные результаты экспериментальных испытаний стали основанием для проведения клинических исследований.

Для этого было обследовано 45 больных (28 женщин и 17 мужчин в возрасте от 43 до 64 лет) с синдромом инсулинорезистентности на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Признаки инсулинорезистентности определялись у 100 % пациентов. При этом уровень глюкозы сыворотки крови превышал референтные значения и составлял в среднем по группе ($6,51 \pm 0,40$) моль/л. Уровень инсулина был повышен в 20 % случаев и составлял в среднем $22,66 \pm 1,47$ мкЕд/мл. У остальных пациентов гиперинсулинемии не наблюдалось.

Индекс НОМА-IR в среднем составлял 4,89 ед., что превышало нормальные значения показателя в 2 раза.

Анализ результатов лечения с применением внутреннего курсового приема бишофита продемонстрировал улучшение клинического течения основного заболевания ($p < 0,05$), сопутствующей патологии билиарного тракта ($p < 0,05$) и кишечника ($p < 0,001$).

Положительные изменения липидного спектра крови характеризовались достоверным уменьшением концентрации общего холестерина ($p < 0,02$), триглицеридов ($p < 0,05$), тенденцией к уменьшению липопротеидов низкой плотности ($p > 0,05$).

Учитывая лежащие в основе НАЖБП в рамках метаболического синдрома инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, необходимо было проследить влияние внутреннего курсового приема бишофита на показатели индекса НОМА-IR.

Так, уровень глюкозы сыворотки крови в процессе лечения существенно не изменился ($p > 0,5$), (табл. 2). В то же время уровень инсулина претерпел существенное снижение ($p < 0,01$), что позволило уменьшить индекс НОМА-IR ($p < 0,01$). Особенно это касалось лиц с исходной гиперинсулинемией, у которых уровень инсулина в процессе лечения снизился в 1,6 раза.

Таблица 2

Динамика показателей инсулинорезистентности под влиянием лечения, ($M \pm m$),
n = 45

Показатели	Основная группа, n = 25			Контрольная группа, n = 20		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Глюкоза, ммоль/л	6,49±0,48	5,91±0,22	> 0,5	6,52±0,36	5,87±0,42	> 0,5
Инсулин, мкЕд/мл	16,75±0,81	12,29±0,7	<0,01	18,54±0,82	16,67±0,94	> 0,1
Индекс НОМА-IR, ед	4,49±0,28	3,12±0,23	<0,01	5,29±0,44	4,11±0,56	> 0,1

Примечание величина p рассчитывалась между показателями до и после лечения

Следует отметить, что в группе контроля (пациенты, не получавшие внутренний курс бишофита) подобных изменений углеводного и липидного не наблюдалось.

Такое выраженное влияние бишофита, как магнийсодержащего природного лечебного фактора на динамику синдрома инсулинорезистентности, можно объяснить тем, что Mg^{2+} является эссенциальным кофактором ферментов метаболизма углеводов и жиров, активно участвуя в процессах окисления и фосфорилирования.

Кроме того, магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина, а сама молекула рецептора инсулина является важнейшим магнийзависимым белком во внутриклеточном каскаде передачи сигнала от рецептора инсулина [16, 17].

Таким образом, получены новые экспериментальные и клинические данные, обосновывающие внутреннее курсовое применение водного раствора бишофита (ТзОВ «Т.В.К. Групп») Полтавского месторождения в разведении $5,0 \text{ г/дм}^3$ у больных с синдромом инсулинорезистентности. Применение немедикаментозных технологий в комплексном лечении больных с синдромом инсулинорезистентности позволит снизить медикаментозную нагрузку, избежать полипрагмазии и развития побочных реакций.

Список литературы:

1. Колеснікова О.В. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому / О.В. Колеснікова, К.О. Дубров, Е.О. Крахмалова // Український терапевтичний журнал. — 2013. — № 3. — С. 81 — 86.

2. Ткач С.М. Патогенетическая роль нарушений кишечной микробиоты в развитие неалкогольной жировой болезни печени, / С.М. Ткач, Т.Л. Черета, А.В. Казнодий // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 4 (84). — С. 90 — 96.
3. Драпкина О.М Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин // Россицкие медицинские вести. — 2010. — № 2 — С. 72 — 78.
4. Bedogni G. A simple index of lipid over accumulation is a good marker of liver steatosis / G. Bedogni, S. Bellentani, S.A. Tirbelli // BMS Gastroenterol. — 2013. — № 11. — P. 98.
5. Драгомирецкая Н.В., Заболотная И.Б., Ижа А.В., Шевченко Н.А., Калиниченко Н.В. Ранняя курортная реабилитация пациентов с заболеваниями органов пищеварения: 30-летний опыт и перспективы развития / Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2013. — № 3. — С. 19 — 22.
6. Мінеральні води Полтавщини / За ред. К.Д. Бабова, О.М. Нікіпелової, О.Д. Гавловського. — К.: КІМ, 2010. — 220 с.
7. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України / Г.І. Рудько, О.В. Нецький, С.Г. Гуца [та ін.], за ред. Г.І. Рудька. — Київ — Чернівці: Букрек, 2015. — 724 с.
8. Роль солевой формы иона магния в биологической активности магнийсодержащих природных средств / Н.А. Алексеенко, И.В. Рудько, С.Г. Гуца, [и др.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2010. — № 1 (61). — С. 21 — 24.
9. Золотарева Т.А. Внутреннее применение бишофита, как магнийсодержащего природного минерала / Т.А. Золотарева, Е.С. Павлова // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2010. — № 1. — С. 24 — 27.
10. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women / R. Lopez-Ridaura, W.C. Willett, E.B. Rimm, J.E. Manson // Diabetes Care. — 2004. Vol. 27. — P. 134 — 140.
11. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official Journal L 276, 20.10.2010. — P. 0033 — 0079.
12. Пат. 63252 А Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання цукрового предіабету / Т.А. Золотарьова, О.С. Павлова, Н.О. Алексеенко, А.С. Ручкіна, Б.А. Насібуллін, О.Я. Олешко, С.Г. Гуца; Укр. НДІ МР та К; опубл. 15.01.04, Бюл. № 1 (Кн.І).
13. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский. — изд. 3-е. — Одесса: Экология, 2005. — 608 с.
14. Доклинические исследования лекарственных средств / Под. ред. А.В. Стефанова. — К.: Авицена, 2002. — 576 с.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова, под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д. В. Самолова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
16. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике / Е.Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — № 4. — С. 545 — 553
17. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О.А. Громова, Л.Э. Федотова, Т.Р. Гришина [и др.] // Педиатрия. — 2014. — № 2. — С. 123 — 142.