

УДК 616.37-008.64-055.2-056.83-056.85

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.7

СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА В КРОВИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН, НЕ УПОТРЕБЛЯЮЩИХ И УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ**© Блажко А.С.¹, Переверзев В.А.¹, Евсеев А.В.², Правдивцев В.А.², Юренин Е.В.³, Еремейчик С.М.³, Шиманец С.В.⁴, Разводовский Ю.Е.⁵, Переверзева Е.В.¹**¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³УЗ «Городской эндокринологический диспансер», 220029, Республика Беларусь, Минск, ул. Кисилева, 7⁴Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной⁵ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50*Резюме*

Цель. Изучение содержания инсулина (ИРИ) в плазме венозной крови и его динамики у молодых лиц (женщин), употребляющих алкоголь (УА) в режиме и дозах низкого риска, при разных физиологических состояниях (голода и насыщения) с косвенной оценкой у них состояния функциональной активности (ФА) β -клеток поджелудочной железы и чувствительности к инсулину (ЧИ) периферических клеток-мишеней по соответствующим индексам («Инсулиногенный», «НОМА- β », «НОМА-Ig», «QUICKI», «CARO» и др.)

Методика. Исследование выполнено с добровольным участием 24 молодых женщин 18-29 лет, употребляющих алкоголь (n=16), и трезвенниц (n=8). У каждой испытуемой делалось по 11 определений содержания глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК), взятой из 4 пальца нерабочей руки, и цельной венозной крови (СГвЦВК), забранной через катетер из срединной локтевой вены этой же нерабочей руки: исходно (натощак, после ночного 10-12 ч. голодания (1-е), через 1 (2-е), 2 (3-е), 3 (4-е), 4 (5-е), 5 (6-е) и 6 (7-е) ч. умственной работы (УР) натощак, а также через 30 (8-е), 60 (9-е), 90 (10-е) и 120 (11-е) мин. после приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды (перорального теста на толерантность к глюкозе ЛПТГГ). Содержание глюкозы определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией. У всех 24 женщин также 4 раза кровь забиралась в большем количестве (не менее 10 мл) для определения уровня гормонов: исходно, через 6 ч. УР, 60 и 120 мин. после приёма глюкозы. Содержание гормонов: ИРИ (четырежды); гонадотропинов ФСГ и ЛГ (однократно, исходно), а также эстрадиола и прогестерона (однократно, исходно) для эндокринологического подтверждения фазы месячного цикла, – определялось электрохемилюминесцентными иммунотестами на автоматическом анализаторе для иммунологических тестов «Cobas e411»* с соответствующими реагентами для определения: «Elecsys Insulin cobas e»*; «Elecsys Progesterone III cobas e»*; «Elecsys FSH cobas e»*; «Elecsys Estradiol III cobas e»*; «Elecsys LH cobas e»*; «Elecsys Cortizol cobas e»*. Полученные результаты определения содержания ИРИ в сыворотке (плазме, лишенной фибриногена и других белков свёртывающей системы) венозной крови, а также СГвЦКК и СГвЦВК после их пересчёта на глюкозу плазмы капиллярной (ГПКап) и венозной (ГПВен) крови использовали для расчётов индексов, характеризующих (хотя и косвенно) состояние ФА β -клеток поджелудочной железы (индекс «НОМА- β » в нашей модификации и «Инсулиногенный» индекс) и ЧИ клеток-мишеней (индексы: «НОМА-Ig», «QUICKI», «CARO», «Matsuda», «Соотношения площадей под кривыми ГПКап и ИРИ при ПТГГ» «Стадий инсулинорезистентности (Ig) по В.А. Диденко»; соотношение «ГПВен/ИРИ») периферических органов и тканей. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа при накоплении, корректировке и систематизации полученных результатов в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016) с использованием программы «STATISTICA 10» (разработчик - StatSoft.Inc). Полученные результаты принимались как значимые при $p \leq 0,05$ или выполнении неравенства для коэффициентов вариации (КВ): $(КВ_1 - КВ_2) / (\text{корень квадратный из суммы } \{m_{KB1}^2 + m_{KB2}^2\}) > (3 + 6 / \{N - 4\})$.

Результаты. УА молодыми женщинами в режиме низкого риска вызывает значимое распределение случаев гиперинсулинемии натощак в условиях относительного функционального

покоя /ОФП/ (19%) и, особенно, выражено во время насыщения при проведении ПТТГ (в 75% / $p=0,005$ / – 80% / $p=0,003$ / случаев), а также повышенный инсулиновый ответ (в 68,75% случаев / $p<0,001$ /) после приёма 75 г глюкозы. Оценочный относительный риск (ООР) возникновения гиперинсулинемии и повышенного инсулинового ответа у УА молодых женщин во время ПТТГ после 16-18 ч. голодания составил 2,133 ($\chi^2=4,154$; $p=0,042$; $df=1$) и 5,500 ($\chi^2=6,750$; $p=0,014$; $df=1$) соответственно по отношению к аналогичным показателям у ТР. Подтверждена возможность развития у молодых женщин функциональной Ig клеток, выявляемая приёмом глюкозы после 16-18 ч. периода голодания и УР натошак (в последние 6 ч голодания). УА в режиме низкого риска дополнительно и существенно снижает у них ЧИ в 87,5% случаев и усиливает Ig клеток и тканей, что сопровождается нарушениями обмена углеводов (НОУ) и регуляции уровня гликемии. Проведенные на этой основе расчеты показателей режима и доз низкого риска УА молодыми женщинами позволяют рекомендовать установить их новые значения, а именно: 1 балл (но не 1-7) по шкале теста «AUDIT» для режима низкого риска; не более 20 мл/раз и менее 20 мл/мес (но не 200 мл/мес) для доз низкого риска при частоте реже 1 раз/мес, но не 5 раз в неделю.

Заключение. Установлено влияние этанола, употребляемого в режиме и дозах низкого риска, на уровень ИРИ и ЧИ клеток- и тканей-мишеней в виде: гиперинсулинемии натошак у 19% респонденток и повышенного инсулинового ответа на углеводную нагрузку в 69-80% случаев среди УА молодых женщин из-за более высокой ФА β -клеток поджелудочной железы у них по сравнению с ТР; пониженной ЧИ клеток-мишеней, выявляемой ПТТГ у большей части (87,5%) трезвых респонденток с формированием у них Ig с долей 43,8% (по индексам «НОМА-Ir» + «MATSUDA») – 81,3% (по соотношению «ГПВен/ИРИ» или по индексу «Стадий Ig по В.А. Диденко, 1999»).

Ключевые слова: алкоголь (этанол), доза, режим употребления, глюкоза, инсулин, кровь, плазма

BLOOD INSULIN CONTENT AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF PANCREAS BETA CELLS IN YOUNG WOMEN WHO DO NOT USE AND USE ALCOHOL

Blazhko A.S.¹, Pereverzev V.A.¹, Evseev A.V.², Pravdivtsev V.A.², Yurenya E.V.³, Eremeychik S.M.³, Shimanets S.V.⁴, Razvodovsky Yu.E.⁵, Pereverzeva E.V.¹

¹Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

²Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

³Healthcare Institution "City Endocrinological Dispensary", 7, Kisileva St., 220029, Minsk, Republic of Belarus

⁴N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, ag. Lesnoy, 223040, Minsk District, Republic of Belarus

⁵Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, 50, St. Boulevard of Lenin's komsomol, 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. The aim of this work is to study the content of insulin in the venous blood plasma and its dynamics in young people (women) who consume alcohol in a mode and doses of low risk, under different physiological conditions (hunger and satiety) with an indirect assessment of their state of functional activity (FA) β -pancreatic cells and insulin sensitivity of peripheral target cells according to the corresponding indices ("Insulinogenic", "НОМА-Ir", QUICKI, "CARO", etc.)

Methods. The study was carried out with the voluntary participation of 24 young women 18-29 years old, drinking alcohol (n = 16), and teetotalers (n = 8). Each subject had 11 determinations of the glucose content in capillary whole blood taken from the fourth finger of the non-working hand, and whole venous blood taken through a catheter from the median cubital vein of the same non-working hand: initially (on an empty stomach, after a night of 10-12 hours of fasting (1st), after 1 (2nd), 2 (3rd), 3 (4th), 4 (5th), 5 (6th) and 6 (7th) hours of mental work on an empty stomach, as well as after 30 (8th), 60 (9th), 90 (10th) and 120 (11th) minutes after taking 75 g of glucose dissolved in 200-250 ml of water (oral glucose tolerance test / OGTT /). The glucose content was determined by the glucose oxidase method with amperometric detection. All 24 women also had a larger amount of blood (at least 10 ml) taken 4 times to determine the level of hormones: initially, after 6 hours of mental work, 60 and 120 minutes after taking glucose. Hormone content: insulin (four times); gonadotropins - FSH and LH (once, initially), as well as estradiol and progesterone (once, initially) for endocrinological confirmation of the phase of the monthly cycle - was determined by electrochemiluminescence immunoassays on an automatic analyzer for immunological tests "Cobas e411" * with the appropriate reagents to determine: "Elecsys Insulin cobas e"*; «Elecsys Progesterone III cobas e»*; "Elecsys FSH cobas e"*; "Elecsys Estradiol III cobas e"*;

"Elecsys LH cobas e"*; "Elecsys Cortizol cobas e"*). The obtained results of determining the content of insulin in serum (plasma devoid of fibrinogen and other proteins of the coagulation system) of venous blood, as well as serum glucose in capillary whole blood and serum glucose in whole venous blood after their conversion to plasma glucose in capillary and venous blood were used to calculate the indices, characterizing (albeit indirectly) the state of the functional activity of β -cells of the pancreas (index "HOMA- β " in our modification and "Insulinogenic" index) and insulin sensitivity of target cells (indices: "HOMA-Ir", "QUICKI", "CARO", "Matsuda", "The ratio of the areas under the curves of plasma glucose and insulin with OGTT" "Stages of insulin resistance syndrome according to V.A. Didenko"; the ratio "plasma glucose venous / insulin") peripheral organs and tissues. The results of the study were statistically processed using the methods of parametric and nonparametric analysis during the accumulation, correction and systematization of the results obtained in Microsoft Office Excel (2016) spreadsheets using the STATISTICA 10 program (developed by StatSoft.Inc). The results obtained were taken as significant at $p \leq 0.05$ or the inequality for the coefficients of variation (CV): $(CV1 - CV2) / (\text{square root of the sum } \{mCV1^2 + mCV2^2\}) > (3 + 6 / \{N-4\})$.

Results. Alcohol consumption in young women in a low-risk regimen causes a significant distribution of cases of fasting hyperinsulinemia under conditions of relative functional rest (19%) and, especially, is expressed during saturation during OGTT (in 75% / $p=0.005$ / - 80% / $p=0.003$ / cases), as well as an increased insulin response (in 68.75% of cases / $p < 0.001$ /) after taking 75 g of glucose. The estimated relative risk of hyperinsulinemia and increased insulin response in young women drinking alcohol during OGTT after 16-18 hours of fasting was 2.133 ($\chi^2=4.154$; $p=0.042$; $df=1$) and 5.500 ($\chi^2=6.750$; $p=0.014$; $df=1$), respectively, in relation to similar indicators among teetotalers. The possibility of the development of functional immunoresistance of cells in young women, revealed by the intake of glucose after 16-18 hours of the fasting period and mental work on an empty stomach (in the last 6 hours of fasting), was confirmed. Drinking alcohol in a low-risk mode additionally and significantly reduces their insulin sensitivity in 87.5% of cases and increases the insulin resistance of cells and tissues, which is accompanied by disturbances in carbohydrate metabolism and glycemic regulation. On this basis, the calculations of the indicators of the regimen and doses of low risk of alcohol consumption by young women made it possible to establish their new values, namely: 1 point (but not 1-7) on the "AUDIT" test scale for the low-risk regime; less than 20 ml / time and 20 ml / month (but not 200 ml / month) for low-risk doses at a frequency of less than 1 time / month (but not 5 times a week).

Conclusion. The effect of ethanol consumed in a low-risk regimen and doses on the level of insulin and insulin sensitivity of target cells and tissues was established in the form of fasting hyperinsulinemia in 19% of the respondents and an increased insulin response to carbohydrate load in 69% -80% cases among young women who drink alcohol due to the higher functional activity of β -cells of the pancreas in them compared with teetotalers; decreased insulin sensitivity of target cells, detected by OGTT in the majority (87.5%) of sober respondents with the formation of insulin resistance in most of them with a share of 43.8% (according to the indices "HOMA-Ir" + "MATSUDA") – 81.3% (according to the ratio "Plasma Venous Glucose / Insulin" or according to the index "Stages of insulin resistance according to VA Didenko, 1999").

Keywords: alcohol (ethanol), dose, consumption mode, glucose, insulin, blood, plasma

Введение

Инсулин (ИРИ) – главный гормон, регулирующий уровень гликемии: повышение его секреции является важнейшим механизмом (фактором) защиты от гипергликемии, а торможение секреции – первым фактором защиты от гипогликемии [3, 6, 10, 11, 24]. Механизм гипогликемического (регуляторного) действия ИРИ связан с тем, что он через свои рецепторы в мышечных, жировых и ряде других клеток увеличивает количество белков-переносчиков глюкозы (прежде всего, GLUT-4 и в меньшем количестве GLUT-1 и GLUT-8) в клеточной и митохондриальной мембранах, усиливая транспорт глюкозы в эти клетки из крови и внутри клеток в митохондрии, в гепатоцитах и миоцитах повышает гликогенез и гликолиз в их митохондриях, тормозит распад гликогена и образование глюкозы из других органических веществ (глюконеогенез) в печени [6, 10, 18, 24]. В тоже время снижение содержания ИРИ в здоровом организме сопровождается увеличением продукции глюкозы в печени и почках, уменьшением утилизации глюкозы инсулинозависимыми тканями, что ведет к увеличению гликемии (контрегуляторное действие гормона). ИРИ является мощным и критическим гормоном, глубокий дефицит или выраженный избыток которого может стать пусковым механизмом развития ряда функциональных или патологических состояний, заболеваний или даже нести прямую угрозу жизни [3, 6, 10-12, 24]. В свою очередь глюкоза (уровень гликемии) выступает в качестве основного фактора, регулирующего секрецию ИРИ β -клетками поджелудочной железы. Злоупотребление алкоголем является хорошо известным [2, 3,

20] фактором риска развития метаболического (инсулинрезистентного) синдрома, сахарного диабета и др. заболеваний. Нашими исследованиями показан существенный риск возникновения гипергликемических нарушений обмена углеводов у людей УА в режиме и дозах низкого риска [3, 13]. Сведений же о влиянии алкоголя, употребляемого в режиме и дозах низкого риска, на содержание ИРИ в крови и ФА β -клеток поджелудочной железы нами не установлено.

В связи с этим целью работы было изучение содержания ИРИ в плазме венозной крови и его динамики у молодых лиц (женщин) УА в режиме и дозах низкого риска, при разных физиологических состояниях (голода и насыщения) с косвенной оценкой у них состояния ФА β -клеток поджелудочной железы и чувствительности к инсулину (ЧИ) клеток-мишеней по соответствующим индексам («Инсулиногенный», «НОМА-Ig», QUICKI», «CARO» и др.)

Методика

Исследование выполнено с участием 24 молодых женщин возрастом 19-29 лет. Они выразили в письменном виде свое добровольное согласие на участие в исследовании за 1-2 недели до эксперимента и повторно подтвердили своё решение в день его проведения. Все молодые респондентки, согласившиеся участвовать в исследовании, заполнили три анкеты: «Общая», «Информированное согласие» и психометрического теста «AUDIT».

Анкеты «Общая» и «Информированное согласие» были утверждены Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ» 10.02.2019. Они заполнялась испытуемыми уже при первом собеседовании. Ответы на вопросы, содержащиеся в анкете «Общая», позволяли оценить искренность (правдивость) ответов респондентов и получить общие сведения о них, включая их отношение к алкоголю (трезвенница или лицо, употребляющее алкогольные напитки). Ответы на вопросы шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [9], представленные в анкете «Общая», позволяли оценить искренность респондентов, что необходимо для суждения о степени доверия их ответам и по другим тестам. Это соответствует современным требованиям проведения психометрической диагностики [5, 9, 13]. Все 24 молодые женщины по результатам анкетирования набрали 6 или более правдивых ответов из 10-и вопросов шкалы «Лжи» (т.е. имели в 60-100% случаев правдивые ответы) и были допущены на второй этап исследования. Для выявления распространенности употребления алкогольных напитков и связанных с этим (алкогольных) проблем у респонденток был использован рекомендованный ВОЗ психометрический тест «AUDIT» [15], который разрешен для использования в наркологической и общемедицинской практике как в Республики Беларусь [1], так и в Российской Федерации [2]. Это позволило установить среди них лиц, не употребляющих алкоголь (трезвенниц /ТР/ в количестве 8 человек) и УА (16 молодых женщин), а также рассчитать для последних частоту (раз/месяц) и объём потребления алкоголя (разовый, месячный в пересчёте на абсолютный этанол) для оценки режима и дозы его употребления. Полученные в тесте «AUDIT» результаты использовали также для расчёта коэффициентов корреляции между показателями УА и содержанием ИРИ в плазме венозной крови, а также с показателями рассчитанных индексов, отражающих в определённой мере состояние ФА β -клеток поджелудочной железы и ЧИ периферических клеток-мишеней.

Исследование заключалось в изучении у всех 24 молодых женщин содержания глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной крови (СГвЦКК и СГвЦВК соответственно), а также содержания в сыворотке (плазме, лишенной фибриногена и др. белков свёртывающей системы) венозной крови Ин при различных физиологических состояниях: голода (при ОФП и активной 6 ч. УР натошак) и насыщения (приём 75 г глюкозы) в условиях ОФП. В каждом исследовании участвовало от 1 до 3 испытуемых, а также врач (первый автор публикации) и медицинская сестра. Перед началом исследования всем респонденткам ставился катетер в срединную локтевую вену нерабочей руки. Исследование проводилось натошак после 10-12 ч. ночного голодания и получения предварительного письменного согласия испытуемых на добровольное участие в нём. Исследование начиналось в 8.00-9.00 и заканчивалось в 16.00-17.00 соответственно. Ход исследования: первый этап – забор цельной капиллярной крови и определение в ней глюкозы, затем первый забор цельной венозной крови в объёме не менее 10 мл для определения СГвЦВК и получения сыворотки (плазмы, лишенной белков свёртывающей системы) из неё для дальнейшего определения в ней ИРИ и других гормонов (см. ниже). Второй этап – длительная УР натошак, при этом у испытуемых ежедневно (через 1, 2, 3, 4 и 5 ч.) определяли СГвЦКК и СГвЦВК (забор 0,5 мл цельной венозной крови). Через 6 ч. УР (16-18 ч. голодания) определяли СГвЦКК и СГвЦВК, а также ИРИ в сыворотке венозной крови (10 мл). Третий этап – начинался с приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды, сразу после 7 определения СГвЦВК (точка отсчёта /нулевая/ времени при проведении ПТТГ в условиях ОФП). Затем через 30, 60, 90 и 120 мин. определяли

СГвЦКК и СГвЦВК, а через 60 и 120 мин. забранные порции венозной крови были большего объёма (не менее 10 мл) для получения из неё сыворотки (плазмы, лишенной фибриногена) для определения в ней ИРИ.

УР у всех испытуемых была однотипной. Она заключалась в выполнении тестов [5, 13]: на внимание, мышление, кратковременную зрительную и слуховую память; а также оценку своего самочувствия, активности и настроения (анкета «САН»), нервно-психической адаптации (анкета «НПА»), тревоги и тревожности (анкета «ШРТЛТ» – Шкала Реактивной /ситуативной/ Тревоги и Личностной Тревожности); – ежечасно (6 раз по 30 мин.) сразу после забора крови из вены. Вторые 30 мин. (также 6 раз) каждая испытуемая изучала медицинские научные тексты и отвечала на вопросы по их содержанию.

У каждой из 24 испытуемой 4 раза (натощак, через 6 ч. УР натощак, на 60 и 120 мин. проведения ПТТГ) дополнительно (кроме СГвЦКК и СГвЦВК) определялся ИРИ (четырежды), а также гонадотропины и женские половые гормоны (однократно в первой пробе) в сыворотке венозной крови. Цельную капиллярную кровь для определения в ней глюкозы брали из 2 капли после прокола кожи безымянного (4-го) пальца нерабочей руки. Цельную венозную кровь (использованную затем для определения в ней СГвЦВК и выделения сыворотки из неё) забирали через катетер из срединной локтевой вены этой же нерабочей руки через 30-60 с после забора капиллярной крови и установления в ней глюкозы. СГвЦКК и СГвЦВК измеряли глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) в 1-3 мкл крови с точностью до 0,1 мМ/л. Глюкометр «Rightest GM100» рекомендован к использованию Американской диабетической ассоциацией [17] и Министерством здравоохранения Республики Беларусь (номер гос. регистрации МЗ РБ ИМ-7.94636 от 28.08.2008 г). Определение в сыворотке венозной крови ИРИ (4-е раза), а также однократно гонадотропинов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеонизирующего гормона /ЛГ/) и женских половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) для подтверждения фолликулярной фазы менструального цикла, проведено на базе клинико-диагностической лаборатории Городского эндокринологического диспансера г. Минска. Кровь из вены набиралась в пробирку с красной крышкой (наполнитель – активатор свертывания (двуокись кремния (SiO₂)), габаритные размеры (диаметр* высота): 16×100 мм; объем забираемого биологического материала: 10 мл) строго до метки, потом пробирку плавно переворачивали 5-6 раз на 180° для перемешивания крови с активатором свертывания. Затем пробирка с венозной кровью находилась в штативе, в вертикальном положении не менее 30 мин. до момента образования сгустка. Далее проводилось центрифугирование 3000 об/мин (2000 g) в течение 10 мин. и проводился отбор сыворотки во вторичную пластиковую пробирку с крышкой. Транспортировка осуществлялась с помощью термоконтейнера с хладагентами для поддержания температуры 4-8°С. Содержание гормонов определялось электрохемилюминесцентными иммунотестами на автоматическом анализаторе для иммунологических тестов «Cobas e411»* с соответствующими реагентами для определения: «Elecsys Insulin cobas e»*; «Elecsys Progesterone III cobas e»*; «Elecsys FSH cobas e»*; «Elecsys Estradiol III cobas e»*; «Elecsys LH cobas e»*. (*Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа «Кобас 6000» (cobas 6000), «Cobas e411» в различных конфигурациях, с принадлежностями. РУ №РЗН 2015/3050, от 05.05.2021. Roche Diagnostics International Ltd. https://diagnostics.roche.com/ru/ru/products/systems/cobas_-6000-analyzer-series.html).

Полученные результаты определения содержания ИРИ в сыворотке венозной крови, а также СГвЦКК и СГвЦВК после их пересчёта на глюкозу плазмы капиллярной (ГПКап) и венозной (ГПВен) крови использовали для расчётов индексов, характеризующих (хотя и косвенно) состояние ФА β-клеток поджелудочной железы и ЧИ клеток-мишеней периферических органов и тканей (в нашем случае нерабочей руки). ГПКап рассчитывали согласно принятых рекомендаций [12] путём увеличения СГвЦКК и СГвЦВК в среднем на 10-15% по формулам: $ГПКап_{(ммоль/л)} = 0,102 + 1,066 \times СГвЦКК_{(ммоль/л)}$; $ГПВен_{(ммоль/л)} = 0,0558 + 1,119 \times СГвЦВК_{(ммоль/л)}$.

ФА β-клеток оценивали по двум индексам: «ФАβ-клеток» и «Инсулиногенный», – в нашей модификации. Индекс «ФАβ-клеток» рассчитывали согласно рекомендуемой структурированной математической модели для индекса «НОМА-β» натощак [11, 19, 23] по формуле {НОМА-β=20×ИРИ/(ГПВен–3,5)}, в которой ГПВен заменена на ГПКап и сам индекс рассчитывался не только натощак, но и при насыщении по модифицированной формуле: $ФАβ-клеток = 20 \times ИРИ / (ГПКап - 3,5)$. Таким образом, индекс рассчитывался 4 раза: натощак при ОФП через 10-12 ч. голодания; натощак после 6 ч УР (16-18 ч. голодания); при насыщении через 60 и 120 мин. после приёма 75 г глюкозы. Замена показателя «ГПВен» на «ГПКап» обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, в данном случае глюкоза выступает в качестве регулирующего (но не регулируемого) секрецию ИРИ фактора, а это значит (во-вторых), что с позиций анатомии и физиологии кровообращения и физиологии эндокринной регуляции следует использовать

показатель содержания глюкозы в плазме капиллярной (более близкой к артериальной) крови. Именно исходя из этих анатомо-физиологических подходов нами внесена аналогичная модификация (замена «ГПВен» на «ГПКап») в формулу и второго рассчитываемого индекса «Инсулиногенный» [3, 19]. Модифицированная нами формула индекса «Инсулиногенный»: $\Delta\text{Ин}/\Delta\text{ГПКап}=(\text{ИРИ}_{60}-\text{ИРИ}_0)/(\text{ГПКап}_{60}-\text{ГПКап}_0)$.

Наличие Ig клеток-мишеней и её выраженность оценивали согласно имеющихся рекомендаций [7, 11, 14, 16, 19-23] по соответствующим индексам, рассчитанным по математическим моделям на основании содержания ИРИ и ГПВен (рассчитанной из СГвЦВК): «QUICKI», «CARO» «НОМА-Ig»; «Соотношения площадей под кривыми ГПВен и ИРИ при ПТТГ»; «Matsuda», полученного с помощью электронного калькулятора «mmatsuda.diabetes-sms.jp/Mendex.html»; «Стадий Ig по В.А. Диденко (1999)». Все 24 респондентки находились в фолликулярной фазе цикла для избегания возможной физиологической Ig в лютеиновой фазе.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [8]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы «STATISTICA 10» (разработчик – StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) и стандартных ошибок средних величин (m). В случае описания количественных показателей, имеющих асимметричное распределение, определялась медианна (Me) и рассчитывалась величина нижнего ($V_{0,25}$) и верхнего ($V_{0,75}$) квартиля. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами (молодыми женщинами УА и трезвенницами) проводили при помощи критериев: «t» – Стьюдента (количественного, параметрического критерия); «F» – Фишера (качественного критерия); «U» и «Z» – Манна-Уитни (количественного, непараметрического критерия). Сравнение количественных показателей между двумя зависимыми показателями в группах молодых женщин УА или трезвенниц при различных физиологических состояниях (ОФП натощак, УР натощак или после приёма глюкозы) проводили при помощи критериев: Стьюдента (количественного, параметрического «t» критерия); Вилкоксона или знаков (количественных, непараметрических: «T» и «Z»; «%» и «Z» критериев соответственно).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, долей (С) в процентах, а также долей в виде коэффициентов вариации (КВ) с рассчитанными для них ошибками (ошибками долей (m_C) и ошибками коэффициентов вариации (m_{KB})) [16]. Сравнение номинальных данных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при общем числе наблюдений 5 и более в каждой выборке) при помощи электронного калькулятора в программе «Медстатистика.ру» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Оценка различий между двумя долями (20-80%) проводилась с помощью t-критерия, который сравнивался с его критическими значениями для выбранного числа наблюдений или же путём сравнения КВ (долей менее 20%) распространённости признака и их ошибок в двух независимых выборках или к нулевой гипотезе на основании следующего алгебраического выражения неравенства [8]: $(KB_1 - KB_2)/(\text{корень квадратный из суммы } \{m_{KB1}^2 + m_{KB2}^2\}) > (3+6/(N-4))$, где N – число испытуемых в меньшей выборке. При выполнении неравенства, т.е. когда левая половина была больше правой, различия считались значимыми.

Взаимодействие у респонденток между показателями УА (баллом теста «AUDIT», признаваемыми частотой, разовой и месячной дозами алкоголя в пересчёте на абсолютный этанол, длительностью /днями/ трезвого состояния) с одной стороны и содержанием ИРИ, индексами ФА β -клеток и ЧИ с другой стороны, – оценивалось с помощью коэффициентов корреляции: ранговой Спирмана (непараметрической «r») и линейной Пирсона (параметрической «r») с расчетом соответствующей формулы линейной регрессии между ними и определения вклада ($r^2 \times 100\%$) показателей УА в изменение уровня инсулинемии и соответствующих индексов.

ООР развития гиперинсулинемии рассчитывали в абсолютных значениях как соотношение абсолютных рисков (АР) возникновения такого состояния в группах УА к ТР ($ООР=AP_{УА}/AP_{ТР}$) при помощи электронного калькулятора в программе «Медстатистика.ру» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>) или в процентах как разницу долей (КВ) возникновения гиперинсулинемии в указанных группах ($ООР \text{ в } \% = C(KB)_{УА} - C(KB)_{ТР}$). Полученные результаты принимались как значимые при $p \leq 0,05$ или выполнении неравенства для КВ: $(KB_1 - KB_2)/(\text{корень квадратный из суммы } \{m_{KB1}^2 + m_{KB2}^2\}) > (3+6/\{N-4\})$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из представленных в таблице 1 данных видно, что содержание ИРИ в крови натощак у молодых женщин обеих групп в состоянии ОФП и УР достоверно и многократно ниже, чем во время проведения ПТТГ. УР натощак сопровождается дополнительным и существенным понижением уровня инсулинемии в 2,72 раза ($t=2,492$; $p=0,041$) в группе ТР и в 3,51 раза ($t=2,846$; $p=0,025$) у женщин УА (табл. 1) за счёт увеличения среди них лиц с выраженной гипоинсулинемией в обеих группах на 37-38%. Столь выраженное снижение уровня инсулинемии в обеих группах при УР натощак (табл. 1) может быть обусловлено торможением ФА β -клеток поджелудочной железы под влиянием симпатического отдела автономной нервной системы или же с повышенным разрушением гормона инсулиназой.

Таблица 1. Содержание ИРИ в плазме венозной крови при различных физиологических состояниях молодых женщин – трезвенниц (группа №1, ТР) и употребляющих алкоголь (группа №2, УА)

Физиологическое состояние	Содержание ИРИ (мкЕд/мл плазмы)		Достоверность различий ДМГ по: t-Стьюдента; Z-Манна-Уитни; F-отн. дисперс.	Распределение случаев				Достоверность различий УВ по χ^2 Пирсона между группами
	группа №1, ТР:	группа №2, УА:		гиперинс-и в группах:		Гипоинс-и в группах:		
	N; M \pm m; Me (25%; 75%)	N; M \pm m; Me (25%; 75%)		№ 1 ТР	№2 УА	№ 1 ТР	№2 УА	
ОФП, натощак	N=8; 6,48 \pm 1,47; 6,60 (2,69; 10,02)	N=16; 8,25 \pm 1,54; 7,53 (3,28; 10,48)	t=0,731; p=0,473 Z=0,521; p=0,610 F=2,180; p=0,305	–	n=3 19%	n=2 25%	n=2 13%	$\chi^2_{1-2}=2,069$; p=0,363 (df=2)
6 ч. УР, натощак	N=8; 2,38 \pm 0,51 [■] ; 1,81 (1,12; 3,99)	N=16; 3,22 \pm 0,83 [■] ; 1,84 (0,88; 5,08)	t=0,697; p=0,493 Z=0,097; p=0,925 ■F=10,519; p=0,004	–	n=1 6%	n=5 63%	n=8 50%	$\chi^2_{1-2}=0,704$; p=0,704 (df=2)
60 мин. после ПГ	N=8; 23,34 \pm 8,10* 10,32 (5,9; 46,8) [▼]	N=15; 56,1 \pm 8,15* 57,6 (26,0; 88,5) [▼]	*t=2,582; p=0,0174 ▼Z=2,421; p=0,013 F=2,210; p=0,299	n=3* 38%	n=12* 80%	–	–	* $\chi^2_{1-2}=4,154$; p=0,042 (df=1)
120 мин. после ПГ	N=8; 24,41 \pm 7,56 18,7 (9,6; 38,3)	N=16; 44,47 \pm 6,57 39,5 (24,1; 69,8)	t=1,830; p=0,0821 Z=1,692; p=0,091 F=1,620; p=0,573	n=3 38%	n=12 75%	–	–	$\chi^2_{1-2}=3,200$; p=0,074 (df=1)
— – различия достоверны (p<0,05)	ОФП 60 мин 6ч	ОФП 60 мин 6ч	Сравнение двух зависимых выборок по t-критерию Стьюдента внутри каждой из групп №1 или №2 при разных физиологических состояниях					
— – различия достоверны (p<0,05)	ОФП 60 мин 6ч	ОФП 60 мин 6ч	Сравнение двух зависимых выборок по критерию Вилкоксона внутри каждой из групп №1 или №2 при разных физиологических состояниях					
— – различия достоверны (p<0,05)	ОФП 60 мин 6ч	ОФП 60 мин 6ч	Сравнение двух зависимых выборок по критерию знаков внутри каждой из групп №1 или №2 при разных физиологических состояниях					
ПП под ИК (СИО)	N=8; 50,1 \pm 9,4* 48,6 (21,9; 73,8) [▼]	N=16; 103,8 \pm 12,7* 98,2 (66; 115,5) [▼]	*t=2,344; p=0,0295 ▼Z=2,185; p=0,029 F=3,980; p=0,099	n=1* 13%	n=11* 69%	–	–	* $\chi^2_{1-2}=6,750$; p=0,014 (df=1)

Примечания: ДМГ – данные между группами (№ 1 ТР и № 2 УА). ИРИ – иммуно-реактивный инсулин. УВ – удельный вес (распределение случаев гиперинсулинемии /гиперин-и/ и гипоинсулинемии /гипоинсул-и/). N – число молодых женщин, у которых определяли содержание ИРИ, в каждой группе при различных физиологических состояниях; n – число женщин из каждой группы, у которых находили повышенный (гиперинсулинемия) или пониженный (гипоинсулинемия) уровни ИРИ в крови. ОФП – относительный функциональный покой. ПП под ИК – показатель площади под инсулиновой кривой после приёма 75 г глюкозы (за время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе). ПГ – приём глюкозы (75 г). СИО – суммарный инсулиновый ответ

Рассчитанный с помощью формулы математической модели «НОМА- β » [11, 19, 23] в нашей модификации индекс «ФА β -клеток» составлял в группах ТР 103,5% и УА 85,5% при ОФП натощак после 10-12 ч. ночного голодания (табл. 2). Он понижался после 6 ч УР натощак в 3,7 (до 28,0%) только в группе ТР и практически не менялся в группе УА молодых женщин (73,4%), что указывает на повышенную ФА β -клеток поджелудочной железы у молодых женщин УА в 2,62 раза ($F=23,89$; $p=0,0003$) по сравнению с таковой у ТР. Это может быть обусловлено у лиц УА как

прямым, так и опосредованным (через снижение ЧИ клеток-мишеней) стимулирующим действием этанола на β -клетки, что угрожает истощением их функции из-за избыточного синтеза и выделения ИРИ, а также его разрушения инсулиназой. Об этом свидетельствует гипoinsулинемия (табл. 1) через 6 ч. УР у лиц УА на фоне нормальной ФА β -клеток (табл. 2).

Таблица 2. Индексы инсулиночувствительности и секреции инсулина у молодых женщин (трезвенниц /ТР, n=8/ и употребляющих алкоголь /УА, n=16/) при различных физиологических состояниях и их связь с показателями признаваемого потребления этанола (ПППЭ)

Индекс	Формула его расчёта, литературный источник	Величины индексов у		КК (ρ , r) ПППЭ (% вклада) с индексами			
		ТР (M \pm m)	УА (M \pm m)	AUDIT	раз/месяц	мл/раз	мл/месяц
Состояние натощак (10-12 ч. голодания) при относительном функциональном покое							
QUICKI	$1/(\log\text{ИРИ}_n + \log\text{ГПВен}_n)$ [11, 21]	0,73 \pm 0,09	0,69 \pm 0,05	$\rho=-0,114$	$\rho=-0,155$	$\rho=-0,161$	$\rho=-0,133$
		$F_{\text{ТР-УА}}=1,740$; $p=0,350$		$r=-0,091$	$r=-0,133$	$r=0,075$	$r=-0,102$
		U=56,0; Z=0,459; $p=0,646$		0,83%	1,77%	0,56%	1,04%
CARO (соотношение ГП/ИРИ)	$\text{ГПВен}_n / \text{ИРИ}_n$ [11, 16]	2,10 \pm 0,99 \blacksquare	1,20 \pm 0,23 \blacksquare	$\rho=-0,137$	$\rho=-0,094$	$\rho=-0,171$	$\rho=-0,076$
		$F_{\text{ТР-УА}}=9,120$; $p=0,00038$		$r=-0,134$	$r=-0,138$	$r=-0,006$	$r=-0,119$
		U=56,0; Z=0,459; $p=0,646$		1,79%	1,90%	0,004%	1,42%
НОМА-Ig	$\text{ИРИ} \times \text{ГПВен} / 22,5$ [11, 19, 23]	1,65 \pm 0,38	2,06 \pm 0,37	$\rho=0,114$	$\rho=0,094$	$\rho=0,161$	$\rho=0,133$
		$F_{\text{ТР-УА}}=2,090$; $p=0,329$		$r=0,138$	$r=0,098$	$r=0,077$	$r=0,083$
		U=56,0; Z=0,459; $p=0,646$		1,90%	0,96%	0,59%	0,69%
ФА β -клеток по формуле «НОМА- β »	$(20 \times \text{ИРИ}) / (\text{ГПКап} - 3,5)$ в нашей модификации по [11, 19, 23]	103,5 \pm 39,5	85,5 \pm 15,1	$\rho=-0,058$	$\rho=0,038$	$\rho=-0,042$	$\rho=-0,056$
		$F_{\text{ТР-УА}}=3,40$; $p=0,055$		$r=-0,129$	$r=-0,058$	$r=-0,142$	$r=-0,081$
		U=53,0; Z=0,167; $p=0,867$		1,66%	0,34%	0,18%	0,66%
Состояние насыщения (через 60 мин. от начала ПТТГ) при относительном функциональном покое							
QUICKI (при насыщении)	$1/(\log\text{ИРИ}_{60} + \log\text{ГПВен}_{60})$ по формуле как натощак только на 60 мин. ПТТГ	0,49 \pm 0,02* \blacktriangledown	0,39 \pm 0,04* \blacktriangledown	$\rho=-0,536^{\square}$	$\rho=-0,472^{\square}$	$\rho=-0,637^{\square}$	$\rho=-0,625^{\square}$
		$F_{\text{ТР-УА}}=2,889$; $p=0,00878$		$r=-0,392$	$r=-0,301$	$r=-0,443^{\square}$	$r=-0,323$
		$\blacktriangledown U=23,0$; $Z=2,356$; $p=0,018$		15,37%	9,06%	19,62%	10,43%
Соотношение ГП / ИРИ	$\text{ГПВен}_{60} / \text{ИРИ}_{60}$ (CARO при насыщении)	0,99 \pm 0,28 \blacktriangledown	0,39 \pm 0,14 \blacktriangledown	$\rho=-0,569^{\square}$	$\rho=-0,496^{\square}$	$\rho=-0,632^{\square}$	$\rho=-0,649^{\square}$
		$F_{\text{ТР-УА}}=1,96$; $p=0,270$		$r=-0,357$	$r=-0,320$	$r=-0,370$	$r=-0,350$
		$\blacktriangledown U=26,0$; $Z=2,162$; $p=0,031$		12,74%	10,24%	13,69%	12,25%
ФА β -клеток по формуле «НОМА- β »	$(20 \times \text{ИРИ}_{60}) / (\text{ГПКап}_{60} - 3,5)$ в нашей модификации на 60 мин. ПТТГ	88,0 \pm 28,4	179,5 \pm 29,6	$\rho=0,498^{\square}$	$\rho=0,409$	$\rho=0,572^{\square}$	$\rho=0,575^{\square}$
		$t_{\text{ТР-УА}}=2,039$; $p=0,055$		$r=0,610^{\square}$	$r=0,439^{\square}$	$r=0,471^{\square}$	$r=0,416$
		U=29,0; Z=1,808; $p=0,071$		37,21% \square	19,27% \square	22,18% \square	17,31% \square
Инсулино- генный (ДИРИ/ДГКП)	$\text{ДИРИ} / \text{ДГКП} = (\text{ИРИ}_{60} - \text{ИРИ}_0) / (\text{ГПКап}_{60} - \text{ГПКап}_0)$ на 60 мин. ПТТГ [5,41-43]	5,98 \pm 2,21 \blacksquare	13,46 \pm 3,72 \blacksquare	$\rho=0,495^{\square}$	$\rho=0,411$	$\rho=0,580^{\square}$	$\rho=0,594^{\square}$
		$F_{\text{ТР-УА}}=6,061$; $p=0,03578$		$r=0,655^{\square}$	$r=0,714^{\square}$	$r=0,243$	$r=0,728^{\square}$
		U=29,0; Z=1,808; $p=0,071$		46,77% \square	50,98% \square	5,90%	53,00% \square
Состояние насыщения (через 120 мин. от начала ПТТГ) при относительном функциональном покое							
QUICKI (при насыщении)	$1/(\log\text{ИРИ}_{120} + \log\text{ГП}_{120})$ по формуле как натощак только на 120 мин ПТТГ	0,47 \pm 0,05* \blacktriangledown	0,41 \pm 0,02* \blacktriangledown	$\rho=-0,468^{\square}$	$\rho=-0,371$	$\rho=-0,352$	$\rho=-0,383$
		$F_{\text{ТР-УА}}=3,570$; $p=0,03679$		$r=-0,308$	$r=-0,208$	$r=-0,216$	$r=-0,219$
		$\blacktriangledown U=23,0$; $Z=2,356$; $p=0,018$		9,47%	4,33%	4,67%	4,80%
Соотношение ГП / ИРИ	$\text{ГПВен}_{120} / \text{ИРИ}_{120}$ (CARO при насыщении)	0,39 \pm 0,09	0,31 \pm 0,09	$\rho=-0,433^{\square}$	$\rho=-0,418^{\square}$	$\rho=-0,266$	$\rho=-0,361$
		$F_{\text{ТР-УА}}=2,01$; $p=0,356$		$r=-0,352$	$r=-0,319$	$r=-0,371$	$r=-0,353$
		U=47,0; Z=1,010; $p=0,312$		12,39%	10,18%	13,76%	12,46%
Соотношение площадей под кривыми Гл и ИРИ при ПТТГ	$(\text{ГПВен}_{0+60+120} / \text{ИРИ}_{0+60+120})$ [11, 18] (суммарный CARO)	0,50 \pm 0,02 \blacktriangledown	0,27 \pm 0,05 \blacktriangledown	$\rho=-0,615^{\square}$	$\rho=-0,577^{\square}$	$\rho=-0,552^{\square}$	$\rho=-0,637^{\square}$
		$t_{\text{ТР-УА}}=2,043$; $p=0,054$		$r=-0,405$	$r=-0,347$	$r=-0,300$	$r=-0,358$
		$\blacktriangledown U=26,0$; $Z=2,162$; $p=0,031$		16,40%	12,04%	9,00%	12,82%
		$\blacksquare F_{\text{ТР-УА}}=3,726$; $p=0,03466$					
ФА β -клеток по формуле «НОМА- β »	$(20 \times \text{ИРИ}_n) / (\text{ГПКП}_n - 3,5)$ в нашей модификации на 120 мин. ПТТГ	215,5 \pm 61,6	257,0 \pm 45,7	$\rho=0,421^{\square}$	$\rho=0,493^{\square}$	$\rho=0,009$	$\rho=0,270$
		$F_{\text{ТР-УА}}=1,101$; $p=0,967$		$r=0,383$	$r=0,488^{\square}$	$r=-0,079$	$r=0,457^{\square}$
		U=44,0; Z=0,564; $p=0,573$		14,67%	23,81% \square	0,62%	20,88% \square

Примечания: ИРИ – ИммуноРеактивный Инсулин (плазмы венозной крови); ГП – Глюкоза Плазмы (венозной крови); ГКП – Глюкоза Плазмы Капиллярной крови; ФА – Функциональная Активность; n – Натощак (через 10-12 ч. голодания); 0, 60, 120 – время забора крови перед (0), на 60 и 120 мин. после приёма 75 г глюкозы; ПТТГ – Пероральный Тест на Толерантность к Глюкозе; КК – коэффициенты Корреляции: ранговой « ρ » (Спирмена) и линейной « r » (Пирсона); \square – КК значимы ($p < 0,05$); *, \blacktriangledown , \blacksquare – межгрупповые различия величин показателей значимы ($p < 0,05$) согласно критериев Стьюдента (t), Манна-Уитни (U, Z) и/или Фишера (F) соответственно

Индивидуальный анализ содержания ИРИ в крови респонденток в условиях голодания позволил установить у части из них наличие явления гиперинсулинемии при ОФП (3 наблюдения) и через 6 ч. УР (1 случай), когда уровень гормона превышал рекомендуемый (не более 12,5 мкМЕ/мл плазмы натощак [7, 14]). Причём все четыре случая гиперинсулинемии выявлены среди респонденток УА, что связано с избыточной секреторной функцией β -клеток у них (индекс «ФА β -клеток» > 200%). Проведенный анализ распространения гиперинсулинемии с расчётом КВ показал

его значимость не только для самих женщин УА как при ОФП после ночного голодания ($18,75 \pm 3,43\%$; $5,5 > 3,5$ /неравенство выполнено/), так и через 6 ч. УР натощак ($6,25 \pm 1,11\%$; $5,6 > 3,5$ /неравенство выполнено/), но и по сравнению с ТР с такими же различиями в $18,75\%$ ($5,5 > 4,5$; неравенство выполнено) и $6,25\%$ ($5,6 > 4,5$; неравенство выполнено) соответственно. Это обусловлено тем, что среди последних (ТР) не было выявлено случаев гиперинсулинемии натощак – ни исходно при ОФП, ни через 6 ч. УР (табл. 1). Следовательно, УА молодыми женщинами в режиме и месячной дозе низкого риска хоть и незначительно, но значимо на $18,75\%$ и $6,25\%$ повышает у них ООР развития гиперинсулинемии натощак в условиях ОФП и УР по сравнению с ТР. Таким образом, среди молодых женщин УА даже в условиях голодания и угрозы возникновения гипогликемии при УР имеет место повышенная в 2,62 раза ($F=23,89$; $p=0,0003$) ФА β -клеток поджелудочной железы по сравнению с таковой у ТР; не широкое, но значимое распространение гиперинсулинемии среди выпивающих (табл. 1), что указывает на нарушение системного механизма регуляции гликемии у них и риск развития у них же патологической (не физиологической) инсулинорезистентности (I_r), или «метаболического синдрома Х» и НОУ: нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета типа 2 (СД-2).

Употребление респондентками 75 г глюкозы приводило у большинства из них к резкому нарастанию содержания ИРИ (табл. 1). Этот максимальный прирост инсулинемии во время проведения ПТТГ по сравнению с уровнем гормона в нулевой точке (по окончании УР и перед приёмом 75 г глюкозы) составил для ТР 10,3 раза ($t=2,847$, $p=0,029$; $Z_{\text{Вилк.}}=2,366$, $p=0,018$), а для женщин УА – 17,4 раза ($t=5,934$, $p=0,000$; $Z_{\text{Вилк.}}=3,296$, $p=0,001$). Следует отметить, что среднее содержание ИРИ в группе ТР через 2 ч. после приёма глюкозы (табл. 1) соответствовало нормальному уровню гормона и было ниже критического значения гиперинсулинемии (принятого за $28,5$ мкМЕ/мл плазмы [7, 14]) в данных условиях. В то же время, аналогичный показатель в группе женщин УА был в 1,56 раза выше (табл. 1) его критического значения (в $28,5$ мкМЕ/мл) и указывал вместе с гипергликемией на высокую вероятность наличия у них выраженной I_r. Распределение случаев гиперинсулинемии среди УА молодых женщин через 120 мин. после приёма глюкозы составило 75% (табл. 1) и было значимо выше с их же показателями во время голодания как в аналогичных условиях ОФП натощак в 4 раза ($18,75\%$; $\chi^2=10,667$, $p=0,005$), так и 6-часовой УР в 12 раз ($6,25\%$; $\chi^2=18,126$, $p<0,001$). Столь широкое распределение случаев абсолютной гиперинсулинемии при ПТТГ среди УА лиц свидетельствует о выраженном нарушении у них системного механизма регуляции глюкозного гомеостаза, возможно, из-за избыточной ФА β -клеток.

Расчёт ФА β -клеток поджелудочной железы у молодых респонденток обеих групп через 60 мин. после приёма глюкозы показал её восстановление у ТР (с $28,0\%$ до $88,0\%$ / $t=2,486$, $p=0,042$; $T_{\text{Вилк.}}=2,0$, $Z_{\text{Вилк.}}=2,240$, $p=0,025$ /) и повышение в 2,45 раза у женщин УА (с $73,4\%$ до $179,5\%$ / $t=2,781$, $p=0,017$; $T_{\text{Вилк.}}=13,0$, $Z_{\text{Вилк.}}=2,271$, $p=0,023$ /), а через 120 мин. – её увеличение в среднем уже до $215,5\%$ ($t=2,697$, $p=0,036$; $T_{\text{Вилк.}}=0,0$, $Z_{\text{Вилк.}}=2,366$, $p=0,018$) и до $257,0\%$ ($t=3,501$, $p=0,004$; $T_{\text{Вилк.}}=5,0$, $Z_{\text{Вилк.}}=2,982$, $p=0,003$) соответственно. Причем величины индексов «ФА β -клеток» в группе респонденток УА в условиях углеводной нагрузки были больше по сравнению с аналогичными показателями ТР (табл. 2), а вклад этанола в их повышение составлял от $19,27\%$ ($p<0,05$) до $37,21$ ($p<0,01$). Эти данные подтверждаются и сравнением величин инсулиногенного индекса в этих группах молодых женщин (табл. 2) на 60 мин. ПТТГ: он был у ТР в 2,25 раза ($F=6,061$; $p=0,03578$) меньше по сравнению с таковым у респонденток УА. Вклад месячной дозы этанола в повышение индекса «Инсулиногенный» составил $53,00\%$ ($p<0,001$).

Индивидуальный расчёт показателя площади под инсулиновой кривой за время проведения ПТТГ показал, что у 12 из 24 респонденток суммарный инсулиновый ответ β -клеток на потребление глюкозы был повышенным (табл. 1), т.е. содержание ИРИ было больше рекомендуемого [7, 14] его количества (>80 мкМЕ/мл). Причём 11 из 12 указанных респонденток УА и только одна из них была ТР. Таким образом, повышенный суммарный инсулиновый ответ и ООР ($0,6875/0,125=5,5$) его возникновения за время проведения ПТТГ среди УА молодых женщин встречался в 5,5 раза чаще ($\chi^2=6,750$; $p=0,014$; $df=1$), чем среди ТР (табл. 1), составляя соответственно $68,75\%$ (абсолютный риск: $0,6875$) и $12,5\%$ (абсолютный риск: $0,125$). Абсолютные значения площади под инсулиновой кривой за время ПТТГ составили в среднем по группе УА $103,8 \pm 12,7$ мкМЕ/мл, что было на $23,8$ мкМЕ/мл выше порогового значения в 80 мкМЕ/мл [7, 14] и в 2,07 раза ($t=2,344$, $p<0,030$; $U_{\text{M-Y}}=21,0$, $Z=2,185$, $p=0,029$) больше по сравнению с аналогичным показателем по группе ТР (табл. 1).

Глюкозотолерантность, гипергликемию и гиперинсулинемию обычно [4, 6, 7, 10-12, 14, 16, 19, 21-23] связывают со снижением чувствительности инсулинозависимых клеток и тканей к гипогликемическому действию ИРИ. Расчёт соответствующих индексов ЧИ и I_r («QUICKI», «НОМА-I_r», «CARO» и др.) у молодых женщин натощак и в условиях углеводной нагрузки это

подтвердил (табл. 2). Так, средние значения всех трех индексов в обеих группах респонденток во время голодания при ОФП соответствовали норме для здоровых людей и показывали меньшую ИЧ клеток-мишеней среди УА женщин, что подтверждалось значимыми различиями индекса «CARO» у них (в 1,75 раза / $F=9,120$; $p<0,001$ / ниже) по сравнению с таковым у ТР. Во время проведения ПТТГ эти индексы существенно изменялись, выявляя снижение ИЧ и наличие Ig, особенно выражено, в группе молодых женщин УА. Так, средняя величина «QUICKI» через 60 и 120 мин. после приёма глюкозы в группе УА женщин снизилась в 1,68 ($t=5,758$, $p<0,001$; $Z_{\text{Вилк.}}=3,464$, $p<0,001$) – 1,77 ($t=5,930$, $p<0,001$; $Z_{\text{Вилк.а}}=3,408$, $p<0,001$) раза и стала менее 0,45 (табл. 2), т.е. меньше критического значения этого индекса, свидетельствующего по мнению В.А. Диденко (1999), М.Г. Твороговой и соавторов (2003) о недостаточной ЧИ клеток, меньшему по сравнению со здоровыми людьми. У ТР средняя величина «QUICKI» в аналогичных условиях также снизилась, но оставалась выше 0,45 (табл. 2), соответствуя уровню здоровых людей.

Соотношение «ГПВен/ИРИ» (соответствующее по формуле расчёта индексу «CARO» [11, 16]) у УА женщин через 60 мин. после приёма глюкозы (табл. 2) снизилось в 3,08 раза ($t=2,933$, $p=0,011$; $T_{\text{Вилк.}}=10,0$, $p=0,005$), приблизившись к критической величине (0,33). Через 120 мин. после приёма глюкозы это соотношение «ГПВен/ИРИ» в группе молодых женщин УА, снизившись в 3,87 раза ($t=3,799$, $p=0,002$; $T_{\text{Вилк.}}=9,0$, $p=0,002$), стало 0,31, т.е. меньше критического уровня. Это указывает на наличие Ig клеток и тканей к гипогликемическому действию гормона на большинство испытуемых УА, выявляющееся у них в состоянии насыщения. У ТР (табл. 2) средние величины соотношения «ГПВен/ИРИ» на 60 и 120 мин. снизились в 2,12 раза и 5,38 раза ($T_{\text{Вилк.}}=0,0$; $p=0,012$), но остались больше его критической величины ($>0,33$). Это свидетельствует о сохранении достаточной Ич клеток и тканей ТР к гипогликемическому действию гормона. Подтверждением данным заключениям является сравнение соотношения площадей под кривыми глюкозы и ИРИ плазмы венозной крови во время ПТТГ ($\text{ГПВен}_{(0+60+120)}/\text{ИРИ}_{(0+60+120)}$) у ТР и УА молодых женщин (табл. 2). У женщин УА это соотношение составило 0,27, что в 1,85 раза (или на 46,0%) меньше ($F_{\text{ТР-УА}}=3,727$, $p=0,035$; $U_{\text{М-У}}=26,0$, $p=0,031$) по сравнению с аналогичным показателем у ТР (0,50) и на 18,2% ниже критического значения «CARO» натошак (0,33). Эти факты подтверждают наличие Ig у молодых женщин УА, выявляемость которой существенно возрастает в условиях насыщения, нагрузки глюкозой.

Индивидуальный анализ соответствия рассчитанных по структурированным математическим моделям индексов ЧИ и Ig их должным величинам выявил следующие факты. В условиях голодания при ОФП через 10-12 ч. после еды (табл. 3) и 6 ч. УР натошак индекс «QUICKI» у всех испытуемых обеих групп в 100% случаев соответствовал таковому для здоровых людей с должной ЧИ клеток-мишеней. Индекс «CARO» показал должные величины в 100% случаев в группе ТР, а у молодых женщин УА выявил случаи Ig со значимой долей в 18,75% по отношению к ТР (табл. 3), которые были подтверждены и величинами индекса «НОМА-Ig» у этих же УА респонденток (табл. 3), а также соответствовали случаям гиперинсулинемии у них же (табл. 1).

Таблица 3. Частота случаев снижения чувствительности к инсулину (\downarrow ЧИ) или наличия инсулинорезистентности (NIr), выявленных по соответствующим индексам или соотношениям среди молодых женщин, употребляющих алкоголь (УА), и трезвенниц (ТР)

Группа	N	Индекс для оценки, автор	Доля случаев (натошак, через 10-12 ч. голодания)		Индекс для оценки, автор	Доля случаев после приёма 75 г глюкозы		ООР
			n	$S \pm m_s$ (мкв) в % (ур-е)		N	$S \pm m_s$ в %; (χ^2 , p)	
ТР	8	QUICKI;	0	0	QUICKI;	3	$37,5 \pm 17,1^*$; $\chi^2=6,454$;	-
УА	16	\downarrow ЧИ [11, 21]	0	0	\downarrow ЧИ; $<0,45$	14	$87,5 \pm 8,3^*$; $p=0,012$	2,333*
ТР	8	CARO;	0	0% ∇ ; нр-о выполнено	ГПВен/ИРИ;	3	$37,5 \pm 17,1^*$; $\chi^2=4,594$;	-
УА	16	NIr [11, 16]	3	$18,75 \pm (3,43)\% \nabla$; /5,5>4,5/	NIr; $<0,33$	13	$81,3 \pm 9,8^*$; $p=0,033$	2,167*
ТР	8	НОМА-Ig;	1	$12,5 \pm (3,17)\%$; нр-о не выполнено	MATSUDA;	0	0% ∇ ; нр-о выполнено	-
УА	16	NIr [19, 23]	3	$18,75 \pm (3,43)\%$; /1,3>4,5/	NIr [3,19,22]	4	$25,0 \pm (4,69)\% \nabla$; /5,3>4,5/	1,250
ТР	8	Стадии развития синдрома инсулинорезистентности по В.А. Диденко (1999); NIr при стадии ≥ 1 [7, 14]				3	$37,5 \pm 17,1^*$; $\chi^2=4,594$;	-
УА	16					13	$81,3 \pm 9,8^*$; $p=0,033$	2,167*

Примечания: ИРИ – ИммуноРеактивный Инсулин (плазмы венозной крови); ГП – Глюкоза Плазмы (венозной крови); N – число молодых женщин в каждой группе; n – число молодых женщин в каждой группе, у которых рассчитанные по структурным математическим формулам на основе уровней гликемии и инсулинемии индексы и соотношения косвенно указывают на снижение чувствительности к инсулину (\downarrow ЧИ) и/или даже наличие инсулинорезистентности (NIr) клеток и тканей в условиях голодания и/или насыщения (после приёма 75 г глюкозы); нр-о – неравенство; KB – коэффициент вариации; ООР – оценочный относительный риск по сравнению с ТР; *, ∇ – межгрупповые различия величин показателей значимы ($p<0,05$) согласно критерия χ^2 или выполнения условий неравенства при сравнении KB долей соответственно

Во время насыщения, после приёма 75 г глюкозы при проведении ПТТГ показатели изученных индексов у большинства испытуемых резко менялись (табл. 3) и стали указывать на недостаточную ЧИ клеток- и тканей-мишеней у большинства УА молодых женщин и в достоверно меньшей степени среди ТР. Так, распределение респондентов с должной величиной ЧИ по индексу «QUICKI» (после приема глюкозы) на уровне здорового человека ($QUICKI > 0,45$) составило 62,5% среди ТР и только 12,5% среди молодых женщин УА ($\chi^2=6,454$; $p=0,012$; $df=1$; точный критерий Фишера $F=0,021$; $p<0,05$). Соответственно снижение ЧИ клеток и тканей при проведении ПТТГ наблюдалось в 37,5% случаев у ТР и в 2,333 раза ($\chi^2=6,454$; $p=0,012$; $df=1$) чаще у лиц УА с долей в 87,5 % (табл. 3). Таким образом, вероятность сохранения должной величины ЧИ на уровне здорового человека у ТР в 5 раз выше ($p=0,012$), чем у женщин УА, и соответственно ООР снижения ЧИ под влиянием этанола достоверно ($p=0,012$) возрастает в 2,333 раза (табл. 3).

Индивидуальный анализ рассчитанных величин соотношения «ГПВен/ИРИ» на 60 мин. ПТТГ показал наличие Ig у 37,5% ТР и у 81,25% УА женщин ($\chi^2=4,594$; $p=0,033$; $df=1$). Таким образом, в условиях проведения ПТТГ ООР возникновения Ig у женщин УА (табл. 3) возрастает в 2,167 раза ($p=0,033$), а вероятность сохранения должной ЧИ снижается в 3,333 раза ($p=0,033$) по сравнению с ТР. Индекс «MATSUDA», рассчитанный по содержанию глюкозы и ИРИ в плазме венозной крови по трём точкам на 0, 60 и 120 мин. ПТТГ, выявил наличие Ig (NIr) только среди молодых женщин УА (4 человека) с долей в 25,0%, что значимо как внутри самой группы ($15,3>3,5$ / неравенство выполнено), так и по отношению к группе ТР (табл. 3).

Индивидуальная оценка стадии развития синдрома Ig (метаболического синдрома X) по В.А. Диденко (1999) на основе комплексного анализа 4-х показателей (ИРИ натощак; ИРИ через 2 ч. после ПТТГ; сумма под инсулиновой кривой при ПТТГ; состояние углеводного обмена) установила её наличие у молодых женщин обеих групп: у 13 респондентов УА с долей в 81,25% и только у 3 ТР с долей в 37,50% (табл. 3). ООР развития синдрома Ig под влиянием этанола возрастает в 2,167 раза ($\chi^2=4,594$; $p=0,033$ при $df=1$).

Таким образом, все, рассчитанные по структурным математическим моделям индексы («НОМА-Ig», «CARO», «QUICKI», «MATSUDA») и соотношения («ГП/ИРИ» и «ГПВен₍₀₊₆₀₊₁₂₀₎/ИРИ₍₀₊₆₀₊₁₂₀₎») показывают возможность развития у молодых женщин функциональной Ig клеток, которая особенно чётко выявляется ПТТГ после периода длительного голодания (не менее 16 ч.), усиленного УР натощак (в последние 6 ч. голодания). Алкоголь, принимаемый женщинами в режиме низкого риска, дополнительно и существенно (в 2,333 раза / $p=0,012$ /) расширяет среди них долю лиц (до 87,5% согласно результатов индекса «QUICKI») со сниженной Ич и достоверно увеличивает (в 2,167 раза / $p=0,033$ /) долю лиц с Ig (до 81,25% согласно соотношения «ГП/ИРИ»), что сопровождается нарушением регуляции уровня гликемии и обмена углеводов, а в ряде случаев и развитием НГН, НТГ, НГН+НТГ и СД [3].

Проведенный линейный и ранговый корреляционный анализ (табл. 4) между показателями признаваемого УА женщинами и содержанием ИРИ у них натощак и во время проведения ПТТГ показал наличие достоверных положительных (прямых) и отрицательных (обратных) связей. Абсолютные значения тесноты достоверных корреляционных связей между этими показателями менялась (табл. 4) в пределах 0,4077 ($p=0,048$) – 0,6537 ($p=0,001$), т.е. от умеренной до сильной.

Проведенный расчёт вклада ($r^2 \times 100\%$) признаваемых показателей УА в содержание ИРИ и прирост инсулинемии (на 60 и 120 мин. ПТТГ) на основе рассчитанных коэффициентов Пирсона и представленных в таблице 4, составил: для разовой дозы этанола 16,62% – 27,45%; для месячной дозы этанола 18,95%; режима УА (балл теста «AUDIT») 21,09% – 30,21%. Этот вклад этанола в прирост инсулинемии при ПТТГ был выше такового в прирост гликемии в аналогичных условиях [3], что может быть обусловлено как большим снижением ЧИ клеток и тканей у женщин УА, развитием у них Ig и необходимости усиленного синтеза этого гормона β -клетками поджелудочной железы, так и возможно прямой стимуляцией этих клеток этанолом. Обоснованность выдвинутых предположений подтверждается результатами рангового корреляционного анализа между соответствующими индексами и показателями потребления алкоголя (табл. 2).

Ранговый корреляционный анализ (табл. 2) показал наличие достоверных отрицательных (обратных) умеренной силы и сильных связей между показателями УА (режимом, частотой, разовой и месячной дозами) с индексом «QUICKI», а также с соотношением «ГПВен/ИРИ» и «Площадей под кривыми глюкозы и инсулина» после употребления глюкозы (ПТТГ) и отсутствие значимых связей натощак. Число достоверных ранговых связей между изучаемыми парами показателей УА и Ig составило 15 с долей 46,9%, а не значимых связей – 17 с долей 53,1%. Распределение значимых (1) и не значимых (31) линейных связей между показателями УА и Ig составило 3,1% и 96,9%. Эта одна значимая отрицательная связь умеренной силы была между признаваемой разовой дозой признаваемого этанола и индексом «QUICKI» ($r=-0,443$ / $p<0,05$ /) с её (дозы) вкладом в снижение ЧИ клеток 19,62%. Таким образом, общее распределение долей

значимых и не значимых отрицательных связей между показателями УА и индексами Ig составило 25,0% и 75,0%.

Таблица 4. Корреляции и уравнения регрессии между показателями употребления алкоголя респондентками и содержанием иммунно-реактивного инсулина (ИРИ) в плазме венозной крови у них натощак, через 6 ч. умственной работы (УР) и во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ)

Показатели признаваемого употребления алкоголя (ППУА)	Коэффициенты (К) линейной (r) и ранговой (ρ) корреляции между ППУА и ИРИ								
	К	ИРИ: натощак (Н); 6 ч. УР Н; на 60 и 120 мин. ПТТГ (* – p<0,05, связь значима)				Динамика ИРИ во время ПТТГ по отношению к её величинам Н (гн) и 6 ч.УР (g _{6чУР})			
		Натощак	6 ч. УР	60 мин.	120 мин.	Δg ₆₀ –гн	Δg ₁₂₀ –гн	Δg ₆₀ –g _{6чУР}	Δg ₁₂₀ –g _{6чУР}
Разовая доза этанола (мл/раз)	R	0,3674	0,4077*	0,5020*	0,5239*	0,4551*	0,3168	0,5065*	0,4780*
	P	0,1150	–0,1146	0,5165*	0,4637*	0,5104*	0,4635*	0,5878*	0,4850*
Частота употребления (раз/месяц)	R	0,0346	0,0087	0,3563	0,3662	0,3638	0,3140	0,3882	0,3774
	P	0,0584	–0,1049	0,4754*	0,4934*	0,4602*	0,5540*	0,5561*	0,5449*
Месячная доза этанола (мл/месяц)	R	0,0726	–0,0426	0,3168	0,4353*	0,3155	0,3373	0,3566	0,4573*
	P	0,0913	–0,1146	0,5416*	0,5309*	0,5295*	0,5864*	0,6254*	0,5768*
Период трезвости (дни без этанола)	R	–0,1083	–0,0089	–0,4721*	–0,0396	–0,4726*	–0,0304	–0,5470*	–0,0389
	P	–0,1627	0,2376	–0,4232	–0,2766	–0,4278*	–0,2850	–0,5424*	–0,3311
Балл теста «AUDIT»	R	0,1356	0,1657	0,5282*	0,4592*	0,5238*	0,3917	0,5496*	0,4479*
	P	0,1440	–0,0024	0,5960*	0,5615*	0,5692*	0,5992*	0,6537*	0,5794*
Показатель ИРИ	Уравнения линейной регрессии содержания ИРИ от ППУА (по данным 24 девушек)								
Содержание ИРИ через 6 ч. УР Н(натощак)	Содержание ИРИ = 2,10*+(+0,036665*)•X (мл/раз) * t _{для 2,10} =2,199878; p=0,038616 * t _{для (+0,036665)} =2,094045; p=0,047996								
Содержание ИРИ на 60 мин. (сИРИ ₆₀) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) – насыщении и ОФП	сИРИ ₆₀ = 30,3*+(+0,38736*)•X (мл/раз) * t _{для 30,3} =3,753958; p=0,001168 * t _{для (+0,38736)} =2,659860; p=0,014655				сИРИ ₆₀ =32,2*+(+3,81672*)•X(Балл AUDIT) * t _{для 32,2} =4,400242; p=0,000250 * t _{для (+3,81672)} =2,850956; p=0,009568				
	сИРИ ₆₀ = 60,2*+(–0,19452*)•X(дней тр.) * t _{для 60,2} =6,85140; p=0,000001 * t _{для (–0,19452)} =–2,45388; p=0,022948								
Содержание ИРИ на 120 мин. (сИРИ ₁₂₀) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) – насыщении и ОФП	сИРИ ₁₂₀ = 26,2*+(+0,31290*)•X (мл/раз) * t _{для 26,2} =4,089649; p=0,000570 * t _{для (+0,31290)} =2,750918; p=0,012321				сИРИ ₁₂₀ =29,9*+(+2,55893*)•X(Балл AUDIT) * t _{для 29,9} =4,961444; p=0,000075 * t _{для (+2,55893)} =2,311551; p=0,031581				
	сИРИ ₁₂₀ = 31,9*+(+0,05521*)•X (мл/месяц) * t _{для 31,9} =5,567295; p=0,000019 * t _{для (+0,05521)} =2,162389; p=0,042882								
Δ g ₆₀ – гн – разность сИРИ на 60 мин. (g ₆₀) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её содержанием натощак (гн)	Δ сИРИ = 24,5*+(+0,33759*)•X (мл/раз) * t _{для 24,5} =3,071868; p=0,005786 * t _{для (+0,33759)} =2,342029; p=0,029114				Δ сИРИ = 25,2*+(+3,63823*)•X(Балл AUDIT) * t _{для 25,2} =3,568170; p=0,001815 * t _{для (+3,63823)} =2,817644; p=0,010313				
	Δ сИРИ=52,0*+(–0,18722*)•X(дней тр.) * t _{для 52,0} =6,15886; p=0,000004 * t _{для (–0,18722)} =–2,45751; p=0,022770								
Δ g ₆₀ – g _{6чУР} – разность сИРИ на 60 мин. (g ₆₀) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её содержанием через 6 ч. УР Н (g _{6чУР})	Δ сИРИ = 24,0*+(+0,40052*)•X (мл/раз) * t _{для 24,0} =2,909327; p=0,008386 * t _{для (+0,40052)} =2,691860; p=0,013854				Δ сИРИ = 25,6*+(+4,06983*)•X(Балл AUDIT) * t _{для 25,6} =3,464595; p=0,002318 * t _{для (+4,06983)} =3,015035; p=0,006591				
	Δ сИРИ=57,2*+(–0,23099*)•X(дней тр.) * t _{для 57,2} =6,69875; p=0,000001 * t _{для (–0,23099)} =–2,99422; p=0,006913								
Δ g ₁₂₀ – g _{6чУР} – разность сИРИ на 120 мин. (g ₁₂₀) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её содержанием через 6 ч. УР Н (g _{6чУР})	Δ сИРИ = 23,9*+(+0,27653*)•X (мл/раз) * t _{для 23,9} =3,744616; p=0,001277 * t _{для (+0,27653)} =2,433576; p=0,024453				Δ сИРИ = 26,8*+(+2,41835*)•X(Балл AUDIT) * t _{для 26,8} =4,550123; p=0,000195 * t _{для (+2,41835)} =2,240651; p=0,036560				
					Δ сИРИ = 28,2*+(+0,05619*)•X (мл/месяц) * t _{для 28,2} =5,138295; p=0,000050 * t _{для (+0,05619)} =2,299468; p=0,032383				

Связи между показателями признаваемого УА и индексами, характеризующими эндокринную функцию поджелудочной железы («ФАβ-клеток» и «Инсулиногенный») были (табл. 3) положительными (прямыми) с долей существенных связей 50,0% как для ранговой, так и для

линейной корреляций. Причём эти положительные умеренные или сильные связи свидетельствовали о выраженном стимулирующем действии этанола на β -клетки по синтезу ИРИ с его прямым вкладом, достигающем 53,00% ($p < 0,001$) для индекса «Инсулиногенный».

Выявленные факты свидетельствуют о выраженном нарушении системных механизмов регуляции гликемии у молодых женщин УА в режиме низкого риска вследствие гиперинсулинемии у них из-за повышения ФА β -клеток поджелудочной железы, снижения ЧИ и повышения Ig клеток и тканемишеней.

Коэффициенты линейной регрессии (табл. 4) для расчета должных величин содержания ИРИ или её прироста во время ПТТГ колеблются: от +0,055 (при $p=0,043$) для месячной дозы этанола; до +4,070 (при $p=0,007$) для режима УА (балла теста «AUDIT»). Если взять за верхнюю границу нормы колебания уровня ИРИ во время проведения ПТТГ 28,5 мкЕ/мл [7, 14] и составить структурированную математическую модель для расчета режима и дозы низкого риска УА (по приведенным в таблице 4 уравнениям линейной регрессии) то окажется, что величины этих показателей составят: только 1 балл (но не 7 баллов [1, 2]) по шкале теста «AUDIT»; 8,7-17,7 мл этанола за 1 раз; 2,9-14,8 мл (но никак не 200 мл) этанола в месяц; период трезвости при таких малых дозах 1,2-3,1 месяца (а не два дня в неделю [1, 2]). У респонденток настоящего исследования, употребляющих алкогольные напитки периодически (с частотой 1-2 раза в месяц) в месячной дозе и режиме низкого риска признаваемых в настоящее время [1, 2, 13], для достижения должных величин содержания ИРИ в плазме венозной крови, в том числе и в условиях проведения ПТТГ, согласно расчётов потребуется длительность периода трезвости от 124 до 163 дней (от 3 до 4 месяцев отказа от УА). Таким образом, уже с учётом влияния алкоголя не только на уровень гликемии и распространённость НОУ [3], но также на содержание ИРИ в плазме крови (и, косвенно, на ФА β -клеток поджелудочной железы и ЧИ клеток и тканей) у трезвых людей (табл. 1-4) новые показатели режима и доз низкого риска УА должны составлять: не более 1 балла по шкале теста «AUDIT» (режим низкого риска); не более 20 мл/раз и менее 20 мл/мес в пересчёте на абсолютный этанол (дозы низкого риска) при частоте употребления алкогольных напитков реже 1 раза в месяц.

Выводы

1. УА молодыми женщинами в режиме низкого риска вызывает у них в условиях проведения ПТТГ (после 16-18 ч голодания) гиперинсулинемию в 75% ($\chi^2=10,667$; $p=0,005$; $df=2$) – 80% ($\chi^2=11,952$; $p=0,003$; $df=2$) случаев и повышенный инсулиновый ответ в 68,75% случаев ($\chi^2=16,762$; $p < 0,001$; $df=1$), что является важным признаком нарушения системных механизмов регуляции углеводного гомеостаза. ООР возникновения гиперинсулинемии и повышенного инсулинового ответа у УА молодых женщин во время ПТТГ составил 2,133 ($\chi^2=4,154$; $p=0,042$; $df=1$) и 5,500 ($\chi^2=6,750$; $p=0,014$; $df=1$) соответственно по отношению к аналогичным показателям у ТР. Проведенные на этой основе расчеты показателей режима и доз низкого риска УА молодыми женщинами позволяют рекомендовать к пересмотру имеющиеся величины в сторону их снижения, а именно: до 1 балла (но не 1-7 баллов) по шкале теста «AUDIT» для режима низкого риска; не более 20 мл/раз и менее 20 мл/месяц (но не 200 мл/месяц) для доз низкого риска при частоте употребления реже 1 раза/месяц (но не 5 раз в неделю).
2. Подтверждена возможность развития у молодых женщин функциональной Ig клеток, выявляемая приёмом глюкозы после 16-18 ч периода голодания и УР натошак (в последние 6 ч голодания). УА в режиме низкого риска дополнительно и существенно снижает у них ЧИ в 87,5% случаев (по индексу «QUICKI») и повышает среди них долю лиц с Ig до 43,75% (по индексам «НОМА-Ig» + «MATSUDA») или даже до 81,3% (по соотношению «ГПВен/ИРИ» или по индексу «Стадий развития синдрома Ig по В.А. Диденко»)
3. Установлены системные механизмы, способствующие возникновению НОУ у молодых женщин под влиянием алкоголя, употребляемого в режиме и дозах низкого риска: гиперинсулинемия натошак (у 19% респонденток /табл. 1/) и повышенный инсулиновый ответ на углеводную нагрузку в 69%-80% случаев (табл. 1) из-за повышенной ФА β -клеток поджелудочной железы, а также сниженная ЧИ клеток-мишеней, выявляемая ПТТГ у большей части (87,5%) трезвых респонденток (табл. 3) с формированием у них Ig (табл. 2, 3) с долей 43,8% (по индексам «НОМА-Ig» + «MATSUDA») – 81,3% (по соотношению «ГПВен/ИРИ» или по индексу «Стадий развития синдрома Ig по В.А. Диденко»).

Литература (references)

1. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени. Инструкция по применению. Утверждена 5 декабря 2013 г. Регистрационный №203-1213. – Минск, 2013. – 11 с. [*Algoritm klinicheskoj diagnostiki alkogol'noj bolezni pecheni. Instruktsiya po primeneniyu*. Algorithm for the clinical diagnosis of alcoholic liver disease. Instructions for use. Approved on December 5, 2013. Registration N203-1213. – Minsk, 2013. – 11 p. (in Russian)]
2. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с. [*Alkogolizm: Rukovodstvo dlja vrachej*. Alcoholism: A guide for doctors / ed. by N.N. Ivants, M.A. Vinnikova. – Moscow: ООО "Publishing house "MIA", 2011. – 856 p. (in Russian)]
3. Блашко А.С. Переверзев В.А., Сикорский А.В. и др. Уровень гликемии натощак, его динамика после приёма 75 г глюкозы и распространённость нарушений её обмена у здоровых молодых женщин, употребляющих алкоголь // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 51-65. [Blazhko A.S. Pereverzev V.A., Sikorskij A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N3. – P. 51-65. (in Russian)]
4. Васюкова О.В., Огороков П.Л., Петеркова В.А. Уровень гликемии на 60-й минуте стандартного перорального глюкозотолерантного теста как новый критерий оценки инсулиносекреции у детей с ожирением // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №6. – С. 523-531. [Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Peterkova V.A. *Saxarnyj`diabet*. Diabetes mellitus. – 2020. – V.23, N6. – P. 523-531. (in Russian)]
5. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора / Под ред. В.А. Переверзева. – Минск, 2005. – 244 с. [Vlasenko, V.I. *Psihofiziologija: metodologicheskie principy professional'nogo psihologicheskogo otbora*. Psychophysiology: methodological principles of professional psychological selection. – Minsk, 2005. – 244 p.(in Russian)]
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с. [Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. *Saxarnyj`diabet u detej i podrostkov*. Diabetes mellitus in children and adolescents. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 160 p. (in Russian)]
7. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 49-57. [Didenko V.A. *Laboratornaya medicina*. Laboratory medicine. – 1999. – N2. – P. 49-57. (in Russian)]
8. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Lifyandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya medicinskaya statistika*. Applied Medical Statistics. – St. Petersburg: Folliant, 2006. – 432 p. (in Russian)]
9. Кабанов, М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с. [Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. *Metody psihologicheskoy diagnostiki i korrekcii v klinike*. Methods of psychological diagnostics and correction in the clinic. – Leningrad: Medicine, 1983. – 310 p. (in Russian)]
10. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Руководство. Эндокринология по Вильямсу. – М.: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Saharnyj`diabet i narusheniya uglevodnogo obmena. Rukovodstvo. Jendokrinologija po Vil'jamsu*. Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
11. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19-23. [Majorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. *Ozhirenie i metabolism*. Obesity and metabolism. – 1999. – N2. – P. 49-57. (in Russian)]
12. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: пособие / Под ред. М. Н. Мамедова. – М.: ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», 2017. – 108 с. [Rannie narusheniya uglevodnogo obmena v kardiologicheskoy praktike: posobie / Edited by M. N. Mammadov. – M.: FSBI "State Research Center for Preventive Medicine", 2017. – 108 p. (in Russian)]
13. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с. [Sostoyaniye kognitivnykh funktsiy u studentov-medikov Belarusi s razlichnym otnosheniyem k alkogolyu / Ed. V.A. Pereverzeva. The state of cognitive functions among medical students of Belarus with different attitudes towards alcohol. – Minsk: BSMU, 2013. – 167 p. (in Russian)]
14. Творогова М.Г., Яськова К.Н., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Инсулинорезистентность и методы её диагностики // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – 6 с. [Tvorogova M.G., YAs'kova K.N., Mychka V.B., CHazova I.E. *Laboratornaya medicina*. Laboratory medicine. – 2003. – N6. – 6 p. (in Russian)]

15. Babor T.F., Biddle-Higgins J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care. Second Edition World Health Organization. – Geneva; Switzerland, 2001. – 40 p.
16. Caro P. Insulin resistance in obese and nonobese man // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1991. – V.73. – P. 691-695.
17. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes / American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity // Diabetes Care. – 2004. – V.27, N2. – P. 596-601.
18. Glucose homeostasis / Editor Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
19. Hiroshi Yamashita, Yasuhi Ichiro, Koga Megumi et al. Fetal sex and maternal insulin resistance during mid-pregnancy: a retrospective cohort study // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – V.20. – P. 560.
20. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // Annals of Internal Medicine. – V.140, N3. – P. 211-219.
21. Hřebíček J., Janout V., Malincíková J. et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2002. – V.87, N1. – P. 144-147.
22. Matsuda M., Fronzo R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp // Diabetes Care. – 1990. – V.22. – P. 1462-1470.
23. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. – 1985. – N28. – P. 412-419.
24. Pereverzev V.A., Sikorsky A.B., Welcome M.O. et al. Classification of fasting normoglycemia based on regulatory, psychophysiological and clinic-biochemical approaches // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N3. – P. 74-84.

Информация об авторах

Блашко Андрей Сергеевич – ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: 220270@mail.ru; BlazhkoAS@bsmu.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

Юрения Елена Васильевна – главный врач УЗ «Минский городской эндокринологический диспансер» г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: yureniaalena@gmail.com

Еремейчик Светлана Михайловна – Заведующий лабораторией УЗ «Минский городской эндокринологический диспансер» г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: yureniaalena@gmail.com

Шиманец Сергей Валерьевич – научный сотрудник диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова), Беларусь. E-mail: serg.shimanets@gmail.com

Разводовский Юрий Евгеньевич – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», г. Гродно, Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: ElenaVP2015@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.