



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107036** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**G01N 33/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2015 06534</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>03.07.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.05.2016</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2016, Бюл.№ 10</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Весніна Людмила Едуардівна (UA), Шевченко Юлія Сергіївна (UA), Мамонтова Тетяна Василівна (UA), Баранова Алла Федорівна (UA), Кайдашев Ігор Петрович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</b></p>
--	---

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПІДВИЩЕНОЇ МАСИ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння включає оцінку сироватки крові, яку беруть натщесерце, показників інсулінорезистентності і системного запалення. Інсулінорезистентність визначають за індексом HOMA-IR, а рівень системного запалення - за рівнем церулоплазміну, та додатково визначають рівень орексигенного нейропептиду Агоуті-пов'язаного протеїну (AgRP).

**UA 107036 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, загальної практики, сімейної медицини, ендокринології, та може бути використана для прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння з метою розробки та своєчасного використання профілактичних заходів.

5       Ріст поширеності підвищеної маси тіла та ожиріння в останні роки прийняв масштаби епідемії. Особливо небезпечним є зростання кількості осіб з підвищеною масою тіла та ожирінням у молодому віці, що є загрозою поширення супутніх тяжких захворювань та наступної інвалідизації пацієнтів молодого віку [Пилипчук В.В. Надлишкова маса тіла студентів як проблема метаболізму і фізичної активності / В.В. Пилипчук, М.Б. Августинович, О.Ю. Курінов //Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту: наук. журнал. 2011. - № 4. - С. 122-124.]. Дослідженнями підтверджений взаємозв'язок між підвищеною масою тіла і такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу, гіпертонія, остеоартрит [Billington C.J. National task force on the prevention and treatment of obesity, overweight, obesity, and health risk / C. J. Billington, L. H. Epstein, N. J. Goodwin [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 160 (7). - P. 898-904.]. Саме тому створення способу прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння у молодих осіб надасть можливість проведення своєчасних та ефективних профілактичних засобів.

До аналогів способу, що заявляється, можна віднести спосіб прогнозування ризику розвитку ожиріння у практично здорових людей, що здійснюється шляхом визначення у крові практично здорових людей концентрації  $\alpha$ -фетопротеїну (АФП) та рівня Т-лімфоцитів з рецептором до трансферину (CD71<sup>+</sup>) [Пат. 2452966 Российская Федерация. МПК G01 N33/68 (2006.01). Способ прогнозування ризику розвитку ожиріння у практично здорових людей / Патракеєва В.П., Ставинская О.А., Добродеева Л.К.; заявитель и патентообладатель: Институт физиологии природных адаптации Уральского отделения Российской академии наук. - № 2011107763/15; заявл. 28.02.2011; опубл. 10.06.2012]; спосіб прогнозування прогресування абдомінального ожиріння, з визначенням у хворого на метаболічний синдром рівня С-пептиду в крові [Пат. 2297002 Российская Федерация, МПК G01N33/68. Способ прогнозування прогресування абдомінального ожиріння у больных метаболическим синдромом / Терещенко И.В., Терехова Е.Н.; заявитель и патентообладатель: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". - № 2005121116/15; заявл. 05.07.2005; опубл. 10.04.07]; спосіб прогнозування метаболічних порушень та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням гаплотипу шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії та поліморфізму гена Pro12Ala PPAR- $\gamma$ 2 з додатковим визначенням I/D поліморфізму гена ACE, плазмових рівнів адипонектину та TNF- $\alpha$  [Пат. 74575 Україна, МПК (2012.01) A61B 10/00. Спосіб прогнозування метаболічних порушень та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів / Сидорчук Л.П., Соколенко Л.А.; заявник і патентовласник: Сидорчук Л.П., Соколенко Л.А. - № u 201200516; заявл. 17.01.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21].

40       Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб прогнозування прогресування абдомінального ожиріння у дітей [Пат. 69865 Україна, МПК (2012.01) G01N 33/00. Спосіб прогнозування прогресування абдомінального ожиріння у дітей / Сенаторова Г.С., Чайченко Т.В.; заявник і патентовласник: Харківський національний медичний університет. - № u 201114681; заявл. 12.12.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 9.], що включає вимірювання маркерів інсулінорезистентності, при якому у дітей як предиктори інсулінорезистентності в сироватці крові натще вимірюють концентрації вільних жирних кислот та маркера системного запалення ФНП- $\alpha$ , потім розраховують співвідношення одержаних значень і прогресування абдомінального ожиріння прогнозують при значенні співвідношення 40 ум. од. і більше.

Даний спосіб є найбільш близьким за технічною суттю до того, що заявляється, тому його було вибрано за прототип.

Недоліками існуючого способу є відсутність можливості прогнозування розвитку підвищеної маси тіла до появи проявів ожиріння, використання прогнозу за умов вже існуючого ожиріння у дитячому віці, не врахування показника загальноприйнятого індексу інсулінорезистентності, відсутність оцінки рівня нейропептидів, що контролюють харчову поведінку і енергетичний метаболізм.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння, який дозволить на основі комплексної оцінки інсулінорезистентності, системного запалення з урахуванням змін центральних регуляторних механізмів за рівнем нейропептидів, що контролюють харчову поведінку та енергетичний

метаболізм, розробити та реалізувати своєчасні та ефективні профілактичні заходи для запобігання розвитку ожиріння.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння, який включає оцінку сироватки крові, яку беруть натщесерце, показників інсулінорезистентності і системного запалення. Інсулінорезистентність визначають за індексом HOMA-IR, а рівень системного запалення за рівнем церулоплазмину та додатково визначають рівень орексигенного нейропептиду Агоуті-пов'язаного протеїну (AgRP).

Спосіб реалізується наступним чином: проводять антропометричні дослідження - визначення маси тіла, зросту, обхвату талії (ОТ), стегон (ОС), їх співвідношення, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ, WHO, 1998). Кров для лабораторних досліджень отримують зранку, натщесерце, з кубітальної вени у вакутайнери. Оцінюють вуглеводний обмін за концентрацією глюкози, інсуліну в сироватці крові. Індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховують за формулою:  $HOMA-IR = \frac{\text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкЕд/мл)}}{22,5}$  [Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rusenski [et al.] // *Diabetologia*. - 1985. -- Vol. 28 (7). - P. 412-419.]. Наявність хронічного системного запалення визначають за рівнем церулоплазмину. Рівень нейропептиду Агоуті-пов'язаного протеїну - AgRP - в сироватці крові досліджують імуноферментним методом. За наявності ознак інсулінорезистентності за індексом HOMA-IR, системного запалення за підвищенням рівня церулоплазмину та збільшення рівня AgRP вище 9,79 пг/мл у досліджуваних прогнозують розвиток підвищення маси тіла та ожиріння.

Дослідженнями підтверджено тісний зв'язок абдомінального ожиріння з інсулінорезистентністю [Ferranini E. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the study of insulin resistance (EGIR) / E. Ferranini, A. Natali, Capaldo et al. // *Hypertension*. - 1997. Vol. 30. P.1 144-1149.] та іншими гормональними та метаболічними порушеннями. Вважається, що накопичення ліпідів у жировій тканині сполучено з хронічним запальним процесом низької інтенсивності, яке є системним, не пов'язаним з інфекційним процесом [Yuan M. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee [et al.] // *Science*. - 2001. - № 293(5535). P. 1673-1677.], сприяє порушенню механізмів регуляції енергетичного гомеостазу та призводить до розвитку дисліпідемії, атеросклеротичного ураження артерій, дисфункції ендотелію. Жирова тканина при ожирінні є основним джерелом хронічного запалення [Ye J. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese / J. Ye, Z. Gao, J. Yin, Q. He // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. - 2007. - Vol. 293(4). - P. E1118-E1128.], одним із найбільш чутливих маркерів якого може бути церулоплазмин [Куценко Л.А. Место церулоплазмину среди белков острой фазы как маркера системного воспаления / Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев // *Лабораторна діагностика*. - 2011. - № 3(57). - С. 59-68]. Припущено, що розвиток запалення в жировій тканині є регуляторним сигналом місцевого локального рівня та системним - для енергетичного обміну, зокрема, витрат енергії [Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации / И.П. Кайдашев // *Укр. мед. часопис*. - 2013. - № 5(97), IX-X. - С. 103-108.]. В більшості випадків причиною розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння є надлишкове надходження енергії в організм з їжею, перевищення споживання енергії її витратам. Сталість маси тіла підтримується системою нейрофізіологічної регуляції, ключову роль у якій відіграє гіпоталамус опосередковано синтезом орексигенних та анорексигенних нейропептидів - нейропептиду Y, Агоуті-пов'язаного протеїну (AgRP),  $\alpha$ -меланоцит-стимулюючого гормону ( $\alpha$ -MSH) і кокаїн- і амфетамін опосередкованого транскрипту (CART). Взаємодія та баланс орексигенних та анорексигенних пептидів забезпечує регуляцію харчової поведінки. AgRP відіграє центральну роль в енергетичному обміні шляхом модуляції ефективності сигнальної функції гіпоталамічних рецепторів меланокортину MCR 3 та MCR 4, що призводить до стимуляції апетиту та зниженню енергозатрат [Madonna M.E. Agouti-related protein segments outside of the receptor binding core are required for enhanced short and long term feeding stimulation / M.E. Madonna, J. Schurdak, Y. Yang [et al.] // *ACS Chem. Biol*. - 2012. - № 7(2). P. 395-402.], що в кінцевому результаті призводить до збільшення маси тіла.

Даний факт обґрунтовує провідну роль AgRP у контролі за сталістю маси тіла та його зв'язок зі станом інсулінорезистентності та системним запаленням і може бути покладений в основу способу прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння, що не враховується в існуючих способах.

Приклад використання способу: проведено дослідження за участю 68 осіб обох статей, віком 18-25 років. Були проведені антропометричні дослідження, за даними ІМТ досліджуваних віднесено до осіб з нормальною масою тіла - 41 особа (ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) та з підвищеною масою тіла - 27 осіб (ІМТ вище 25 кг/м<sup>2</sup>). Оцінювали показники ліпідного обміну шляхом визначення у сироватці крові рівня загального холестерину (ХЛ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛ ЛПВЩ), вуглеводний обмін за концентрацією глюкози, інсуліну з розрахунком індексу НОМА-ІR. Наявність хронічного системного запалення визначали за рівнем фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) та церулоплазміну. Оцінювали рівень нейропептидів AgRP та CART.

Визначено вірогідні відмінності антропометричних показників - маси та ІМТ осіб з підвищеною масою тіла від показників групи контролю на 34 % та 34,5 % відповідно, середнє значення ОТ у осіб з підвищеною масою тіла перевищувало значення групи контролю на 21,9 %, а показник ОС на 14,2 % ( $p < 0,05$ ). Дослідження показників ліпідного обміну показало відсутність вірогідних змін показників рівня ХЛ, ТГ, ХЛ ЛПНЩ, ХЛ ЛПВЩ.

В групі осіб з підвищеною масою тіла визначено вірогідне збільшення рівня інсуліну на 47,38 % (відповідно  $15,77 \pm 1,55$  проти  $10,70 \pm 0,87$  мкЕД/мл) та показника індексу інсулінорезистентності на 44,02 % в порівнянні з групою, яка мала нормальну масу (відповідно  $3,01 \pm 0,30$  проти  $2,09 \pm 0,18$ ). Рівень глюкози натщесерце залишався в обох групах без відмінностей.

Дослідження рівня ЦП показало його збільшення на 10,98 % у осіб з підвищеною масою тіла з  $217,67 \pm 2,33$  до  $241,58 \pm 7,97$  мг/л. Рівень ФНП-α залишався без змін. Рівень AgRP у осіб з підвищеною масою тіла був вище на 62,72 % в порівнянні з особами з нормальною масою (відповідно  $15,93 \pm 2,29$  проти  $9,79 \pm 1,22$  пг/мл ( $p < 0,05$ )). Рівень CART мав тенденцію до зниження, але вірогідних відмінностей між двома групами не знайдено. Кореляційним аналізом встановлені вірогідні позитивні кореляційні зв'язки помірної сили між рівнем AgRP та інсуліну ( $r = 0,317$ ,  $p < 0,05$ ) у осіб з підвищеною масою тіла.

Обстеженню підлягали молоді особи віком 18-25 років, 27 із яких мали вірогідно вищу масу тіла, індекс маси тіла та обхвати талії та стегон. Відповідно до класифікації ВООЗ, особи з ІМТ від 25,0 до 29,99 мають підвищену масу тіла, що класифікується як передожиріння [World Health Organization Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization. Technical Reports Series; 854. Geneva: World Health Organization, 1995. - 463 p.].

Незважаючи на вірогідне збільшення маси тіла та ІМТ, показники ліпідного обміну у осіб обох груп не відрізнялись, але вірогідно підвищувався рівень інсуліну та індекс НОМА-ІR, розрахунок якого є найбільш ефективним методом оцінки резистентності до інсуліну у осіб з підвищеною масою тіла. Вірогідне підвищення рівня ЦП є першою ознакою формування процесів хронічного запалення у осіб з підвищеною масою тіла. У осіб з підвищеною масою тіла зі збільшенням рівня інсуліну та AgRP спостерігався вірогідний позитивний кореляційний зв'язок помірної сили між рівнем AgRP та інсуліну ( $r = 0,317$ ,  $p < 0,05$ ), у осіб з нормальною масою - між рівнем анорексигенного нейропептиду CART і інсуліну ( $r = 0,418$ ,  $p < 0,05$ ). Враховуючи, що нейрони дугоподібних ядер гіпоталамуса, що експресують нейропептид AgRP, стимулюють прийом їжі, надаючи анаболічний вплив, його підвищений рівень сприяє подальшому збільшенню маси тіла. Зроблено висновок, що інсулінорезистентність (індекс НОМА-ІR  $> 3,0$ ), підвищення рівня церулоплазміну та рівня AgRP вище 9,79 пг/мл прогнозує розвиток підвищеної маси тіла та ожиріння.

Позитивний результат заявленого способу полягає у можливості прогнозу розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння на етапі початкових змін метаболізму та регуляторних систем, що контролюють енергетичний обмін та харчову поведінку, що забезпечить розробку та проведення системних заходів профілактики, що включають обмеження надходження енергії та підвищення фізичної активності.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку підвищеної маси тіла та ожиріння, який включає оцінку сироватки крові, яку беруть натщесерце, показників інсулінорезистентності і системного запалення, який **відрізняється** тим, що інсулінорезистентність визначають за індексом НОМА-ІR, а рівень системного запалення - за рівнем церулоплазміну, та додатково визначають рівень орексигенного нейропептиду Агоуті-пов'язаного протеїну (AgRP).

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601