

© Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.
УДК-612.397:613.25

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПІДВИЩЕНОЇ МАСИ ТІЛА У МОЛОДИХ ОСІБ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Обследованы лица обоего пола в возрасте 18-25 лет, которые были разделены на две группы по индексу массы тела (ИМТ), 41 человек - с нормальной массой (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²) и - 27 с повышенной массой (ИМТ выше 25 кг/м²). Исследованы показатели общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, уровень глюкозы, инсулина, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Уровень хронического системного воспаления определяли по уровню фактора некроза опухоли-альфа и церулоплазмину (ЦП). Определяли уровень нейропептидов - Агоути-связанного протеина - AgRP и кокаин- и амфетамин опосредованного транскрипта - CART. В группе лиц с повышенной массой тела были достоверно увеличены уровень инсулина на 47,38%, показатель НОМА-IR на 44,02%, уровень ЦП на 10,98%, нейропептида AgRP на 62,72%. Предположено, что при избыточном поступлении питательных веществ, формировании гиперинсулинемии и инсулинорезистентности инсулин способствует повышенному выделению орексигенного нейропептида AgRP и началу формирования патологического круга.

Ключевые слова: повышенная масса тела, хроническое системное воспаление, нейропептиды, энергетический обмен.

Споживання висококалорійної їжі із значно більшою часткою жирів та вуглеводів, порушення режиму харчування, недостатній по відношенню до кількості спожитої їжі рівень фізичної активності становлять провідні фактори розвитку ожиріння у представників сучасного суспільства. Сприяють переїданню та неухильному зростанню маси тіла зміна значення їжі, коли над її енергетичним значенням починає домінувати релаксуюче і соціальне [26].

Епідемічний ріст поширеності підвищеної маси тіла та ожиріння у всьому світі потребує більш уважного ставлення з боку медичної, наукової спільноти та соціальних інститутів. Стурбованість, зокрема, повинна викликати наявність добре обґрунтованого взаємозв'язку між надмірною масою тіла і такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу, гіпертонія, остеоартрит [11].

Наразі вважається, що накопичення ліпідів у жировій тканині сполучено з хронічним запальним процесом низької інтенсивності, яке є системним, не пов'язаним з інфекційним процесом [28], але є таким, що сприяє порушенню механізмів регуляції енергетичного гомеостазу та призводить до розвитку дисліпідемії, атеросклеротичного ураження артерій, дисфункції ендотелію.

Висунуто припущення, що розвиток запалення в жировій тканині може бути регуляторним сигналом місцевого локального рівня та системним – для енергетичного обміну, зокрема, витрат енергії [3].

При ожирінні саме жирова тканина є основним джерелом хронічного запалення [27]. Збільшення маси жирової тканини призводить до розвитку місцевої відповіді на гіпоксію [14], що стає основою стресорної відповіді жирової тканини у вигляді оксидативного стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму та запального стресу.

В адипоцитах та макрофагах осіб з ожирінням в умовах гіпоксії відбувається активація ядерного фактору транскрипції NF-κB за альтернативним механізмом, що забезпечує таким чином розвиток хронічного запалення у жировій тканині [14].

Взагалі, розвиток та існування хронічного системного запалення є патогенетичною основою формування у майбутньому цілої низки соматичних захворювань. А розвиток ожиріння з наступними проявами хронічного запалення у молодому віці ще більше є загрозливим у зв'язку зі зниженням працездатності та її можливою втратою у працездатному віці. Тому метою нашого дослідження стало визначення механізмів формування та розвитку підвищеної маси тіла у молодих осіб.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети проведено дослідження за участю 68 осіб обох статей, віком 18-25 років. На проведення дослідження отримано дозвіл комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Перед початком обстеження від усіх учасників отримано добровільну згоду на участь у дослідженні.

Були проведені антропометричні дослідження - визначення маси тіла, зросту, обхвату талії (ОТ), стегон (ОС), їх співвідношення, проведено розрахунок індексу маси тіла (ІМТ, WHO, 1998). За даними ІМТ сформовано дві групи. Контрольну групу становила 41 особа - 20 юнаків та 21 дівчина з нормальною масою тіла (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²), основну - 27 осіб, з них 16 юнаків та 11 дівчат з підвищеною масою тіла (ІМТ вище 25 кг/м²).

Кров для лабораторних досліджень отримували зранку, натщесерце, з кубітальної вени у вакутайнери («Weston Dickinson», США). Ліпідний обмін оцінювали шляхом визначення у сироватці крові рівня загального холестерину (ХЛ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛ ЛПВЩ) за допомогою тест-систем («Диакон ДС», Росія) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛ ЛПНЩ, «LaSmeta», Чехія).

Вуглеводний обмін досліджували за концентрацією глюкози («Диакон ДС», Росія) та інсуліну в сироватці крові («DRG», Германия). Індекс НОМА-IR

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховували за формулою: HOMA-IR = глюкоза натщесерце (ммоль/л) × інсулін натщесерце (мкЕд/мл) / 22,5 [16]. Наявність хронічного системного запалення визначали за рівнем фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) імуноферментним методом («Вектор-Бест», Росія) та церулоплазміну (ЦП, «Реагент», Україна).

Рівень нейропептидів Агоуті-пов'язаного протеїну - AgRP («Cloud-Clone Corp», США) та кокаїн- і амфетамін опосередкованого транскрипту - CART («RayBio-tech», США) в сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою аналізатора StatFax 303 Plus.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1 (StatSoft

Inc, USA). Розраховували середнє арифметичне (M) та його похибку (m). Кореляційні взаємовідносини показників визначали за допомогою рангової кореляції Спірмена. Статистичну достовірність розраховували за допомогою критерію Манна-Уїтні, відмінності вважали статистично достовірними при вірогідності похибки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Як показали дослідження, антропометричні показники молодих осіб з підвищеною масою тіла вірогідно відрізнялись від осіб з нормальною масою. Було визначено вірогідні відмінності маси та ІМТ осіб з підвищеною масою тіла від показників групи контролю на 34% та 34,5% відповідно (табл. 1).

*Таблиця 1
Антропометричні показники осіб досліджуваних груп (M±m, нижній та верхній квартилі)*

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=41	Особи з підвищеною масою тіла n=27
Вік, роки	18,87 ± 0,17 (18,0; 19,0)	19,52 ± 0,44 (18,0; 20,0)
Зріст, см	173,80 ± 0,96 (170,0; 179,0)	173,59 ± 2,08 (168,0; 181,0)
Маса тіла, кг	64,39 ± 1,05 (58,0; 70,0)	86,28 ± 2,72* (75,0; 95,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	21,29 ± 0,25 (20,07; 22,34)	28,63 ± 0,72* (26,24; 29,67)
Обхват талії, см	71,68 ± 0,92 (67,0; 75,0)	87,44 ± 2,0* (80,0; 95,0)
Обхват стегон, см	96,76 ± 0,69 (94,0; 99,0)	111,0 ± 1,79* (104,0; 116,5)
Співвідношення обхвату талії до стегон	0,73 ± 0,02 (0,70; 0,78)	0,79 ± 0,02 (0,75; 0,85)

*Примітка: тут і далі в таблицях * - $p < 0,05$ у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.*

Для оцінки відносної переваги у відкладенні абдомінальної жирової тканини проведено вимірювання обхвату талії. Середнє значення ОТ у осіб з підвищеною масою тіла перевищували 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 (табл. 2).

*Таблиця 2
Показники ліпідного та вуглеводного обмінів у осіб досліджуваних груп (M±m, нижній та верхній квартилі)*

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=41	Особи з підвищеною масою тіла n=27
ХЛ, ммоль/л	3,46 ± 0,09 (3,1; 3,8)	3,65 ± 0,13 (3,2; 4,1)
ТГ, ммоль/л	0,59 ± 0,03 (0,5; 0,7)	0,63 ± 0,05 (0,4; 0,7)
ХЛ ЛПНП, г/л	1,31 ± 0,04 (1,13; 1,50)	1,38 ± 0,05 (1,15; 1,55)
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	1,02 ± 0,04 (0,81; 1,17)	0,90 ± 0,05 (0,72; 1,05)
Інсулін, мкЕд/мл	10,70 ± 0,87 (6,30; 13,70)	15,77 ± 1,55* (9,30; 19,50)
Глюкоза, ммоль/л	4,14 ± 0,11 (3,75; 4,58)	4,29 ± 0,07 (4,12; 4,51)
Індекс HOMA-IR	2,09 ± 0,18 (1,22; 2,75)	3,01 ± 0,30* (1,69; 3,80)

Показники вуглеводного обміну характеризувались наступними змінами. Було визначено вірогідне збільшення рівня інсуліну на 47,38% та показника індексу інсулінорезистентності на 44,02% в групі осіб з підвищеною масою тіла в порівнянні з групою, яка мала нормальну масу. Рівень глюкози натщесерце залишався в обох групах без відмінностей.

Дослідження рівня ЦП показало його збільшення на 10,98% у осіб з підвищеною масою тіла. Рівень ФНП-α залишався без змін (табл. 3). Порівняння значень показників нейропептидів у осіб з нормальною та підвищеною масою тіла визначило підвищення на 62,72% рівня AgRP ($p < 0,05$). Рівень CART мав тенденцію до зниження, але вірогідних відмінностей між двома групами ми не знайшли (табл. 3).

Показники маркерів запалення та нейропептидів у осіб досліджуваних груп (М±т, нижній та верхній квартилі)

Показники	Особи з нормальною масою тіла n=41	Особи з підвищеною масою тіла n=27
ЦП, мг/л	217,67 ± 2,33 (213,50; 220,50)	241,58 ± 7,97* (210,0; 267,70)
ФНП-α, пг/мл	11,26 ± 1,00 (7,50; 12,20)	10,84 ± 0,88 (7,60; 13,70)
CART, пг/мл	20438,11 ± 4178,66 (389,20; 27581,0)	11847,49 ± 4844,98 (525,60; 6359,0)
AgRP, пг/мл	9,79 ± 1,22 (3,50; 13,30)	15,93 ± 2,29* (7,50; 24,0)

З метою встановлення взаємозв'язку між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз.

У осіб з підвищеною масою тіла відмічено існування позитивних кореляційних зв'язків помірної сили між рівнем ЛПВЩ та ЛПНЩ ($r = 0,32, p < 0,05$), дуже слабкої сили між рівнем ЛПВЩ та ТГ ($r = 0,16, p < 0,05$).

Встановлені взаємозв'язки рівню інсуліну та показників ліпідного обміну. У осіб основної групи спостерігались позитивні зв'язки дуже слабкої сили між рівнем інсуліну та ЛПНЩ ($r = 0,0985, p < 0,05$), інсуліну та глюкози ($r = 0,058, p < 0,05$), негативні зв'язки між рівнем інсуліну та ХЛ ($r = -0,0687, p < 0,05$), інсуліну та тригліцеридів ($r = -0,062, p < 0,05$). Також було виявлено позитивну слабку кореляційну залежність між рівнем глюкози та ХЛ ($r = 0,275, p < 0,05$), дуже слабку між рівнем глюкози та ФНП-α ($r = 0,113, p < 0,05$) у осіб основної групи.

У осіб з підвищеною масою тіла визначено наявність дуже слабких позитивних зв'язків між показниками рівня глюкози та відповідно, ФНП-α ($r = 0,11, p < 0,05$), інсуліну ($r = 0,14, p < 0,05$), ХЛ ($r = 0,033, p < 0,05$). Також, при кореляційному аналізі виявлено позитивний дуже слабкий зв'язок рівня ХЛ та ФНП-α ($r = 0,033, p < 0,05$), рівня ЦП та ЛПНЩ ($r = 0,131, p < 0,05$) у осіб з підвищеною масою тіла.

У осіб контрольної групи визначено наявність позитивних кореляційних зв'язків слабкої сили між рівнем інсуліну та ТГ ($r = 0,198, p < 0,05$), дуже слабких зв'язків між рівнем інсуліну та ХЛ ($r = 0,003, p < 0,05$), інсуліну та глюкози ($r = 0,04, p < 0,05$), негативного зв'язку між рівнем інсуліну та ЛПНЩ ($r = -0,094, p < 0,05$).

У осіб групи контролю знайдено дуже слабкі позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ЛПВЩ та ЛПНЩ ($r = 0,084, p < 0,05$), ЛПВЩ та ХЛ ($r = 0,04, p < 0,05$), ЛПВЩ та глюкози ($r = 0,057, p < 0,05$), визначено позитивну слабку кореляційну залежність між показниками рівню глюкози та відповідно: ХЛ ($r = 0,24, p < 0,05$), ТГ ($r = 0,27, p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = 0,218, p < 0,05$), дуже слабку – між рівнем глюкози та ЦП ($r = 0,148, p < 0,05$).

У представників контрольної групи виявлено позитивний дуже слабкий зв'язок між показниками рівня ФНП-α та, відповідно, ЛПНЩ ($r = 0,114, p < 0,05$) та ЦП ($r = 0,0529, p < 0,05$). Відмічені вірогідні позитивні кореляційні зв'язки помірної сили між рівнем нейропептиду AgRP та інсуліну ($r = 0,317, p < 0,05$) у осіб основної групи та рівнем нейропептиду CART і інсуліну ($r = 0,418, p < 0,05$) контрольної групи.

Взагалі, нами обстежені молоді особи віком 18-25 років. Особи основної групи 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 [22].

Згідно сучасних поглядів, провідні патогенетичні механізми ожиріння зводяться до порушення енергетичного балансу [13]. Надходження енергії з їжею перевищує її витрати, в результаті чого в організмі накопичується надлишок енергії, якій включається до реакції синтезу тригліцеридів з їх посиленням відкладенням у жирових депо [20]. Накопиченню надлишку тригліцеридів у жировій тканині сприяють порушення збалансованості харчового раціону та, що є надзвичайним - хронічна гіподинамія, значне зниження фізичної активності. Малорухливий спосіб життя, відсутність фізичних навантажень та занять фізичними вправами - все це зменшує енерговитрати, що у поєднанні з надходженням надлишкової кількості енергії відіграє провідну роль у виникненні надлишкової маси за рахунок відкладень жиру у депо - підшкірний жир, жир черевної порожнини, внутрішніх органів. Практично у 90% випадків ожиріння має провідне значення порушення рівноваги між надходженням енергії з їжею та її витрати на енергетичні потреби [12]. З віком, як правило, рухова активність значним чином знижується і у жінок і у чоловіків, в той час як енергетична цінність їжі залишається попередньою, що створює небажані порушення метаболізму.

Як відомо, особи з підвищеною масою тіла та з ожирінням (ІМТ 25–30) мають підвищений ризик розвитку діабету, серцево-судинної патології, гіпертонії [8, 23].

Нами визначено вірогідно збільшені показники обхвату талії у осіб з підвищеною масою тіла в середньому до $87,44 \pm 2,0$ см. У той же час відповідно до сучасних критеріїв встановлення діагнозу метаболічного синдрому та ризику розвитку серцево-судинних захворювань, граничнодопустимими показниками обхвату талії є для чоловіків ≥ 94 см, для жінок - ≥ 80 см [9], що свідчить про загрозливий стан у обстежених осіб стосовно підвищення маси тіла та подальшому розвитку метаболічного синдрому.

Нашими дослідженнями встановлено, що незважаючи на вірогідне збільшення маси тіла та ІМТ, показники ліпідного обміну у осіб обох груп не відрізнялись, але отримані дані про вірогідне підвищення рівня інсуліну та індексу HOMA-IR, розрахунок якого є найбільш ефективним методом оцінки резистентності до інсуліну у осіб з підвищеною масою тіла.

Надлишок енергії, що надходить, сприяє розвитку гіперінсулінемії, а потім інсулінорезистентності. Навіть невелике збільшення рівня інсуліну в плазмі може викликати важку інсулінорезистентність. Резистентність до інсуліну асоційована з підвищеним ризиком розвитку діабету і серцево-судинних захворювань і є важливим компонентом патофізіологічних механізмів

зв'язку ожиріння з цими видами захворювань, у тому числі при метаболічному синдромі.

За нашими даними на фоні підвищеного рівня інсуліну показники рівня глюкози у осіб основної та контрольної груп майже не відрізнялись. Подібні дані стосовно незміненого рівня глюкози у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням отримано Гопцій О.В. [1].

З іншого боку, одним з ключових пунктів внутрішньоклітинної сигналізації, відповідальних за розвиток інсулінорезистентності є сигнальний шлях NF-κB [5]. Ядерний фактор транскрипції κB, як найважливіший внутрішньоклітинний регулятор запальних реакцій, змінює експресію генів цитокінів та молекул адгезії, що веде до посилення і поширення запалення на інші клітини, тим самим сприяючи процесу запалення. На основі досліджень розроблена концепція перманентної активації NF-κB у якості можливого типового патологічного процесу, коли даний фактор приймає участь у формуванні «порочного кола»: інсулінорезистентність — запалення — атеросклероз [2].

В свою чергу, більшість протизапальних цитокінів підсилюють експресію NF-κB та викликають реципрокную активацію свого синтезу [7].

Виявлено зв'язок між показниками ліпідного, вуглеводного обміну та маркерами запалення, зокрема підтверджено провідну патогенетичну роль хронічного системного запалення у розвитку інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу [21].

Одним із найбільш чутливих маркерів системного запального процесу може бути ЦП [4], рівень якого був вірогідно вищим у осіб з підвищеною масою тіла. На наш погляд, вірогідне підвищення рівня ЦП є першою ознакою формування процесів хронічного запалення у осіб з підвищеною масою тіла. В той же час, інший прозапальний цитокін - ФНО-α залишався без змін.

Вочевидь, відсутність за нашими даними вірогідних змін рівня ФНО-α може бути пов'язане з ще недостатньо збільшеною масою тіла у респондентів, але є цілком можливим, що поступове збільшення маси тіла услід за ЦП призведе до зміни рівня ФНО-α. Це підтверджується наявністю багаточисленних, в переважній більшості слабких та дуже слабких зв'язків між показниками ліпідного, вуглеводного обмінів та маркерами системного запалення, зокрема, ЦП та ФНО-α.

Подібні результати отримані Чукаєвою І.І. та співавторами, за даними яких виявлено позитивний зв'язок середньої сили рівня стимульованої глюкози з ФНП-α ($r = 0,69, p < 0,05$) та інтерлейкіном-4 ($r = 0,64, p < 0,05$) [6]. Позитивний зв'язок помірної сили між рівнем глюкози та ФНП-α ($r = 0,31, p < 0,05$), тісний зв'язок між рівнем інсуліну та ФНП-α ($r = 0,91, p < 0,05$) було виявлено у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням [1].

Результати експериментальних досліджень надали можливість припустити, що сигнальний модуль ядерного фактору транскрипції κB - IKKβ/NF-κB опосередковує фундаментальний зв'язок між надлишковим надходженням поживних речовин та дисфункцією гіпоталамічної сигналізації [29].

Як відомо, гіпоталамус відіграє провідну роль у регуляції апетиту та енергетичних витрат. Зокрема, аркуатне ядро медіобазального гіпоталамусу, що є критичним для регуляції апетиту, харчового споживання та енергетичного гомеостазу, містить два типи попу-

ляцій нейронів з протилежною дією на харчове споживання [18]. Баланс між активністю цих нейрональних ділянок є критичним для регуляції маси тіла.

Медіальна група NPY/AgRP нейронів експресує орексигенні пептиди нейропептид-Y (NPY) та AgRP, які призводять до збільшення харчового споживання [25].

Агоуті-пов'язаний протеїн (Agouti-Related Protein — AgRP) посідає одне з центральних місць в енергетичному обміні. Під його впливом відбувається модуляція ефективності сигнальної функції гіпоталамічних рецепторів до меланокортину 3 та 4 типів (Melanocortin Receptors — McR), внаслідок чого стимулюється апетит та знижуються енергозатрати [15].

Анорексигенні нейрони латеральної групи експресують альфа-меланоцит-стимулюючий гормон (α-MSH), який є дериватом проопіомеланокортину (POMC) та кокаїн- і амфетамін опосередкований транскрипт (Cocaine and amphetamine regulated transcript — CART). CART є анорексигенним пептидом, що відіграє провідну роль у регуляції харчової поведінки, рівня апетиту, термогенезу та є основним месенджером ноцицептивної системи [10].

Центральний контроль енергетичного балансу залежить від здатності POMC або AgRP нейронів гіпоталамуса відчувати і реагувати на зміни в периферичних енергетичних депо.

В нейронах POMC/CART та NPY/AgRP груп експресується висока щільність рецепторів до периферичних гормонів, включаючи інсулін і лептин. Інсулін інформує центральну нервову систему про стан насичення та ожиріння та разом з лептином опосередковує довготривалу регуляцію енергетичного балансу. Наявні дані свідчать про, що інсулін і лептин діють для мозку як негативні сигнали зворотного зв'язку ожиріння [17]. Центральна дія інсуліну сприяє формуванню анорексії шляхом пригнічення експресії NPY та стимуляції експресії POMC [19]. Інсулін та лептин обидва активують POMC нейрони, але вони по-різному регулюють AgRP, коли лептин пригнічує, а інсулін стимулює його синтез [24].

За нашими даними, саме у осіб з підвищеною масою тіла спостерігалось збільшення рівня інсуліну та рівня нейропептиду AgRP в порівнянні з групою осіб, які мають нормальну масу тіла на 62,72%, а показники рівня CART були вищими в контрольній групі. Слід відзначити чіткий взаємозв'язок показників рівня нейропептидів та інсуліну. Причому, у осіб з підвищеною масою спостерігався вірогідний позитивний кореляційний зв'язок помірної сили між рівнем орексигенного нейропептиду AgRP та інсуліну ($r = 0,317, p < 0,05$), а у осіб контрольної групи з нормальною масою - між рівнем анорексигенного нейропептиду CART і інсуліну ($r = 0,418, p < 0,05$).

На теперішній час є підтвердженням, що надходження надлишку енергії до організму людини є результатом порушення харчової поведінки. Порушення харчової поведінки, яке супроводжується посиленням та незбалансованим надходженням поживних речовин поряд з гіподинамією стають провідними факторами, які сприяють збільшенню накопичення енергії. Тобто, поняття енергетичного дисбалансу поряд з аліментарними порушеннями включає зниження фізичної активності, коли низька фізична активність створює надлишок енергії при сприяє збільшенню маси тіла. В свою чергу, як результат, відбувається формування двох взаємопов'язаних ланок - формування інсуліно-

резистентності та хронічного запалення, що чітко корелює з початком збою в гіпоталамічній сигналізації.

Ми вважаємо, що за умов надходження помірної кількості поживних речовин рівень інсуліну є достатнім, щоб за принципом зворотного зв'язку, доставляючи в центральні структури сигнал про насичення, пригнічувати виділення орексигенних нейропептидів. Але за умов надлишкового надходження поживних речовин, за умов формування гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, саме інсулін, а не лептин, сприяє підвищеному виділенню нейропептиду AgRP та початку формування патологічного кола. Враховуючи, що нейрони дугоподібних ядер гіпоталамуса, що експресують нейропептид AgRP, стимулюють прийом їжі, надаючи анаболічний вплив, його підвищений рівень сприяє подальшому збільшенню маси тіла.

Зміни на рівні центральних регуляторних механізмів підтримки енергетичного гомеостазу, що визначається в збільшенні продукції орексигенного нейропептиду AgRP, поступовому формуванні інсулінорезистентності та хронічного системного запалення, що відбуваються у молодих осіб з підвищеною масою тіла на наш погляд свідчить про початок формування патогенетичної основи розвитку метаболічного синдрому. Зважаючи на молодий вік респондентів та відсутність у них на даний момент гострих і хронічних запальних захворювань, подібний стан вже потребує обов'язкової фізіологічної корекції шляхом формування основ здорового способу життя, перш за все - збалансованого харчування зі зниженою калорійністю раціону та оптимальної рухової активності.

Література

1. Голцій О.В. ФНП- α , лептинемія, вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О.В. Голцій // Проблеми екології та медицини. – 2009. – Т. 13, Вип. 3-4. – С.10-15.
2. Кайдашев І.П. Активация ядерного фактора кВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2013. - № 3. - С. 65-72.
3. Кайдашев І.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.
4. Куценко Л.А. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления / Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев // Лабораторна діагностика. – 2011. – № 3(57). – С. 59-68.
5. Лавренко А.В. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF- κ B-сигнальный путь) / А.В. Лавренко, Н.Л. Куценко, И.П. Кайдашев // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 25-28.
6. Чукаева И.И. Изучение факторов воспаления у больных с метаболіческим синдромом / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, Н.Н. Хавка [и др.] // Лечебное дело. – 2010. – № 4. – С. 50-56.
7. A. De Siervi. Identification of New Rel: NF- κ B regulatory networks by focused genome location analysis / A. De Siervi, P. De Luca, C. Miola [et al.] // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8 (13). – P. 2093-2100.
8. Abdullah A. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies / A. Abdullah, A. Peeters, de Courten M., J. Stoelwinder // Diabetes Research and Clinical Practice. - 2010. - № 89(3). – P. 309–319.
9. Alberti K. G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // Circulation. – 2009. - № 120(16). – P. 1640–1645.
10. Battistoni S. Gender differences in Nociceptin / Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Agouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of the cocaine- and amphetamine-regulated transcript system / S. Battistoni, I. Kloting, C. Cifani [et al.] // Genes Nutrition. – 2011. – № 6(2). – P. 197–202.
11. 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.
12. Bray G.A. Medical consequences of obesity / G.A. Bray // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. - № 89. – P. 2583-2589.
13. Guyenet S.J. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity / S.J. Guyenet, M. W. Schwa // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – № 97(3). – P. 745–755.
14. Halberg N. Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue / N. Halberg, T. Khan, M.E. Trujillo [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2009. – Vol. 29. – P. 4467–4483.
15. 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.
16. 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.
17. Morton G.J. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism / G.J. Morton, M.W. Schwartz // Physiological Reviews. – 2011. – № 91. – P. 389–411.
18. Parkinson J.R.C. PYY3-36 injection in mice produces an acute anorexigenic effect followed by a delayed orexigenic effect not observed with other anorexigenic gut hormones / J.R.C. Parkinson, W.S. Dhillo, C.J. Small [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 294(4). – P. E698–E708.
19. Porte D. Jr. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans / D. Jr. Porte, D.G. Baskin, M.W. Schwartz // Diabetes. – 2005. - № 54(5). – P. 1264–1276.
20. Tchernof A. Pathophysiology of human visceral obesity: an update / A. Tchernof, J.P. Després // Physiological Reviews. - 2013. - Vol. 93, № 1. – P. 359-404.
21. Tilg H. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance / H.
22. Tilg H, A.R. Moschen // Molecular Medicine. - 2008. - Vol. 14 (3-4). - P. 222–231.
23. 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.
24. Wormser D. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies / D. Wormser, S. Kaptoge, Di Angelantonio [et al.] // Lancet. – 2011. - № 377. – P. 1085–1095.
25. Xu A.W. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons / A.W. Xu, C.B. Kaelin, K. Takeda [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2005. – № 115(4). – P. 951–958.
26. Xu Y. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system / Y. Xu, J.K. Elmquist, M. Fukuda // Annals of the New York Academy of Science. – 2011. – № 1243. – P.1–14.
27. Yanovski S.Z. Obesity / S.Z. Yanovski, J.A. Yanovski // N. Engl. J. Med. - 2002. –Vol. 346(8). - P. 591-602.
28. 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.

29. Yuan M. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of I κ B β / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee [et al.] // Science. – 2001. – № 293(5535). – P. 1673–1677.
30. Zhang X. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity / X. Zhang, G. Zhang, H. Zhang [et al.] // Cell. - 2008. - Vol. 135(1). - P. 61-73.

ENGLISH VERSION: THE DEVELOPMENT MECHANISMS OF OVERWEIGHT IN YOUNG PEOPLE

Shevchenko Yu.S., Mamontova T.V., Baranova A.F., Vesnina L.E., Kaidashev I.P.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Surveyed individuals of both sexes aged 18-25 years, were divided into two groups according to body mass index (BMI), 41 people - with normal weight (BMI 18,5-24,9 kg/m²) and - 27 with the overweight (BMI above 25 kg/m²). Indicators of total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol, glucose, insulin, insulin resistance index HOMA-IR have been studied. The level of chronic systemic inflammation was determined by the level of tumor necrosis factor-alpha and ceruloplasmin (CP). We determined the levels of neuropeptides - Agouti-related protein - AgRP and cocaine- and amphetamine-regulated transcript - CART. In the group of people with overweight were significantly increased insulin levels by 47,38%, HOMA-IR index by 44,02%, the CP by 10,98%, AgRP neuropeptides by 62,72%. It is suggested that under the conditions of excess uptake of nutrients, the formation of hyperinsulinemia and insulin resistance insulin contributes to increased of AgRP neuropeptide secretion and early formation of pathological range.

Keywords: overweight, chronic systemic inflammation, neuropeptides, energy metabolism.

High-calorie foods with a much larger share of fats and carbohydrates, violations of diet, insufficient, to the amount of eaten food, level of physical activity are key factors for the obesity in the members of modern society. Changing the value of food, when their energy value begins to dominate on the relaxing and social ones, contributes to an overeating and steady growth of body weight [26].

The abnormal growth of prevalence of the weight gain and obesity in the world requires a more careful attention from the medical and scientific community and social institutions. In particular, a well-founded connection between an overweight and such diseases as type 2 diabetes, hypertension, osteoarthritis should cause concern [11].

Currently, it is considered that the accumulation of lipids in the adipose tissue is interfaced to a chronic inflammatory process of low intensity, which is a systemic process, not connected with an infectious one [28]; but it is one that promotes the violation of mechanisms of regulation of energy homeostasis and leads to the dyslipidemia, atherosclerotic lesion of arteries, and endothelial dysfunction.

It has been suggested that the development of inflammation in the adipose tissue may be the regulatory signal of local level and the systemic one as well - for energy metabolism, particularly, for the energy expenditures [3].

With obesity, exactly the adipose tissue is a major source of chronic inflammation [27]. The increase of the adipose tissue mass leads to the local response to hypoxia [14], which is the basis of a stress response of the adipose tissue in the form of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and inflammatory stress.

An activation of nuclear transcription factor NF- κ B happens in the adipocytes and macrophages of persons with an obesity under the hypoxic conditions by an alternative mechanism for ensuring thus the development of chronic inflammation in the adipose tissue [14].

In general, the development and existence of the chronic systemic inflammation is a pathogenetic basis for creating a number of somatic diseases in the future. The development of obesity with the following manifestations

of the chronic inflammation in the young age is even more threatening because of the loss of working capacity and its possible loss during the working age. Thus, the purpose of our study was to determine the mechanisms of formation and development of overweight in the young people.

Materials and methods

Order to solve this goal, we conducted a study involving 68 people of both sexes, aged 18-25 years. We got a permission for the study from a Commission on Bioethics of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". We received a voluntary consent from all participants before the test to take part in the research.

We have been conducted the anthropometric studies to define the body weight, height, waist girth (WG), hip girth (HG), their ratio, to calculate the body mass index (BMI, WHO, 1998). According to BMI, we formed two groups. The control group consisted of 41 persons (20 males and 21 females) with the normal weight (BMI 18,5-24,9 kg/m²), the main group consisted of 27 persons, (16 males and 11 females) with the overweight (BMI above 25 kg/m²).

Blood for the laboratory tests was given in the morning on an empty stomach from the cubital vein to the vacutainers ("Becton Dickinson", USA). Lipid metabolism was evaluated by determining the level of total cholesterol (CL), triglycerides (TG), HDL cholesterol (HDL CL) in the blood serum using test system ("Diakon DS", Russia), and LDL cholesterol (LDL CL, «LaChema», Czech Republic).

Carbohydrate metabolism was evaluated over the concentration of glucose ("Diakon DS", Russia) and insulin in the blood serum ("DRG", Germany). The HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) index was calculated by the formula: HOMA-IR = glucose on an empty stomach (mmol/l) \times insulin on an empty stomach (mcU/ml) / 22,5 [16]. The presence of a chronic systemic inflammation was determined by the level of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) by ELISA ("Вектор-Бест", Russia) and by the level of ceruloplasmin (CP) using "Pearent" (Ukraine).