

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА УРОВЕНЬ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УРОВЕНЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) количество лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение, прогрессивно увеличивается. Один из важнейших факторов, вызывающих накопление избыточной массы тела и ожирение - это переизбыток энергии и снижение физической активности, т.е. энергетический дисбаланс – преобладание энергии потребления над энергией расхода [1].

Начиная с 1980 г., коренным образом изменились взгляды на роль жировой ткани в метаболическом и энергетическом обменах. С этого периода поступают новые данные о продукции жировой тканью целого класса биологически активных веществ, т.н. адипоцитокинов, общими свойствами которых являются: участие в регуляции обменных процессов на местном или системном уровнях, повышение или снижение чувствительности тканей к инсулину, а также про- и противовоспалительное действие. Кроме адипоцитов жировая ткань состоит из иммунных клеток, соединительнотканых компонентов, нервной ткани и стромально-сосудистых структур. Она влияет на аппетит и функцию репродуктивной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем [15]. Следовательно, традиционное представление, что жировая ткань является пассивным резервуаром для липидов и не выполняет других функций, не соответствует действительности.

Интересны исследования последних лет, демонстрирующие, что у пациентов с висцеральным ожирением в гипертрофированной жировой ткани (ЖТ) наблюдается картина хронического асептического воспаления, которое проявляется в виде клеточной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами. Хотя, патогенез воспаления жировой ткани остается во многом неясным, есть достаточно много оснований полагать, что ведущими факторами его развития при ожирении являются поступление в организм повышенного количества жиров и углеводов, изменение секреции адипокинов и цитокинов, гипоксия ЖТ. В рамках взаимосвязи ожирения, воспаления и инсулинорезистентности заслуживает внимания такой цитокин, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), который рассматривается как связующее звено между ожирением и инсулинорезистентностью [12]. Снижение веса сопровождается уменьшением выраженности воспалительного процесса в жировой ткани и коррелирует с уменьшением инфильтрации ткани макрофагами [9,11].

Регуляция поддержания энергетического гомеостаза также зависит от центральных нейропептидов. Например, нейропептид Y (NPY) и Agouti-related peptide (AGRP) стимулируют прием пищи, тогда как α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH), кортикотропин рилизинг-гормон и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) являются анорексигенными [20]. На сегодняшний день вышеизложенная тема не исследована в популяции молодого населения.

Целью данного исследования явилось изучение влияния изменения образа жизни на центральные регуляторные механизмы поддержания энергетического гомеостаза, состояние инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у лиц с повышенной массой тела.

Материал и методы. В исследование включено 68 лиц (36 пациентов мужского пола и 32 - женского) в возрасте 18-25 лет. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от значения показателя степени избыточного веса по индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с классификацией Международной группы по изучению ожирения ВОЗ (WHO, 1998).

Первая, основная группа (ИМТ >25 кг/м²) состояла из 16 юношей и 11 девушек; вторая, контрольная группа (ИМТ – 18.5-24.9 кг/м²) состояла из 20 юношей и 21 девушки. Все пациенты подписали информированное согласие перед исследованием. Разрешение на исследование получено от комиссии по биоэтике Высшего государственного учебного заведения Украины “Украинская медицинская стоматологическая академия”.

Пациентам проведено стандартное антропометрическое обследование: определение массы тела, роста, расчет ИМТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ.

Для биохимических анализов кровь забирали из кубитальной вены в вакутайнеры (“Becton Dickinson” США) с 09:00 по 11:00, спустя минимум 10 часов голодного периода. Анализы проводили до начала исследования (день 1) и спустя 10 недель (день 70). Всем пациентам определяли липидный спектр (общий холестерин - ОХ, триглицериды - ТГ, холестерин липопротеидов высокой

плотности - ЛПВП-Х (“Диакон ДС» Россия), холестерин липопротеидов низкой плотности - ЛПНП-Х (“La-Chemia”, Чехия), гликемию (“Диакон ДС» Россия) и инсулин (“DRG”, Германия) натощак, индекс НОМА-IR (по формуле – глюкоза натощак (ммол/л) x инсулин натощак (мкЕД/мл)/22.5); инсулинрезистентность регистрировали при величине НОМА-IR $\geq 2,77$ [16].

Хроническое системное воспаление определяли по показателям ФНО- α (“Вектор-Бест”, Россия) и церулоплазмина (“Реагент”, Украина). Уровень АGRP (“Cloud-Clone Corp” США) и кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта (CART - “RayBiotech” США) определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора StatFax 303 Plus (США). 6 человек с повышенной массой тела после выполнения программы тренировок по разным обстоятельствам в лабораторном исследовании участия не принимали.

Все пациенты проходили индивидуальные консультации для подбора рациона питания с подсчетом калорий, режима физической активности и обучения самоконтроля. При индивидуализации стиля питания руководствовались рекомендациями ВОЗ: 4-5-разовое питание с ограничением калорийности обычного суточного рациона на 20%, снижение потребления насыщенных жирных кислот и простых углеводов, увеличение потребления фруктов, овощей и продуктов из цельного зерна и клетчатки. За основу стиля питания выбрана средиземноморская диета.

Режим физической активности состоял из 40-60 мин. интенсивных нагрузок три раза в неделю и прогулок в быстром темпе в остальные дни [2]. Диапазон интенсивности нагрузки определяли на уровне 55-69%

от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), которую рассчитывали с помощью формулы: $ЧСС_{\text{макс}} = 220 - \text{возраст}$ [5]. Расход энергии за счет интенсивных нагрузок, в среднем, состоял из 500 ккал/сутки.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета STATISTICA v6.1 (StatSoftInc, USA). Рассчитывали среднее арифметическое (M) и его отклонение ($\pm m$). Статистическую достоверность рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента для сравнения двух зависимых переменных до и после тренировок. Различия считали статистически достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В течение 10-недельного исследования лица с избыточной массой тела в большинстве случаев придерживались предложенных рекомендаций по программе тренировок, изменению калорийности и стиля питания. Суммарные недельные расходы энергии при выполнении физических упражнений и пешеходных прогулок в быстром темпе представлены на рис.

В среднем, в группе пациентов с избыточной массой тела энергетические затраты за неделю составили от 2023,34 до 2392,15 ккал/сутки.

После 10-недельной программы регулярных физических нагрузок и ограничения калорийности пищевого рациона у лиц основной группы масса тела достоверно снизилась на 4,17%, ИМТ - на 4,16% по сравнению с исходными данными. Величина объема талии достоверно уменьшилась на 2,57%, бедер - на 2,31% (таблица 1).

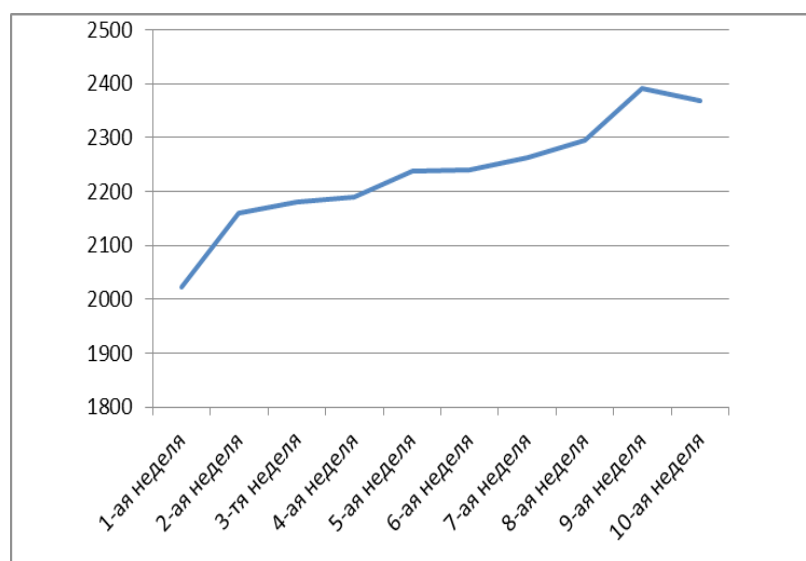


Рис. Средние показатели суммарных энергетических затрат лицами с повышенной массой тела за 10 недель

10-недельное лечение выявило статистически достоверное увеличение ЛПВП на 16,67%, снижение инсулина - на 20,24% и индекса НОМА-IR - на 16,94% у лиц с избыточной массой тела по сравнению с исходными показателями (таблица 2).

Исходные анализы показали увеличение уровня церулоплазмينا на 10,98% у пациентов с избыточной

массой тела в сравнении с контрольной группой, но со стороны ФНО-α между группами различий не выявлено [10]. 10-недельное лечение выявило статистически достоверное снижение концентрации ФНО-α на 26,11% и уровня орексигенного нейропептида AgRP - на 43,25%. Снижение уровня анорексигенного нейропептида CART в 2,87 раза было статистически не достоверным (таблица 3).

Таблица 1. Антропометрические показатели лиц исследуемых групп (M±m, нижний и верхний квартили)

Показатели	Лица с нормальной массой тела n=41	Лица с избыточной массой тела до коррекции (день 1) n=27	Лица с избыточной массой тела спустя 10 недель после коррекции (день 70) n=27
Возраст, год	18,87±0,17 (18,0; 19,0)	19,52±0,44 (18,0; 20,0)	19,52±0,44 (18,0; 20,0)
Рост, см	173,80±0,96 (170,0; 179,0)	173,59±2,08 (168,0; 181,0)	173,65±2,06 (168,0; 181,0)
Масса тела, кг	64,39±1,05 (58,0; 70,0)	86,28±2,72* (75,0; 95,0)	82,68±2,66*,** (72,00; 91,20)
Индекс массы тела, кг/м ²	21,29±0,25 (20,07; 22,34)	28,63±0,72* (26,24; 29,67)	27,44±0,69*,** (25,00; 28,58)
Объем талии, см	71,68±0,92 (67,0; 75,0)	87,44±2,0* (80,0; 95,0)	85,19±1,996*,** (77,00; 93,00)
Объем бедер, см	96,76±0,69 (94,0; 99,0)	111,0±1,79* (104,0; 116,5)	108,44±1,78*,** (102,00; 114,00)
Соотношение объема талии к бедрам	0,73±0,02 (0,70; 0,78)	0,79±0,02 (0,75; 0,85)	0,79±0,02* (0,74; 0,85)

примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с лицами с нормальной массой тела; ** - $p < 0,05$ в сравнении между лицами с избыточной массой тела до и после выполнения программы тренировок

Таблица 2. Показатели липидного и углеводного обменов у лиц исследуемых групп (M±m, нижний и верхний квартили)

Показатели	Лица с нормальной массой тела n=41	Лица с избыточной массой тела до коррекции (день 1) n=27	Лица с избыточной массой тела спустя 10 недель после коррекции (день 70) n=21
ХЛ, ммоль/л	3,46±0,09 (3,1; 3,8)	3,65±0,13 (3,2; 4,1)	3,45±0,15 (3,0; 3,8)
ТГ, ммоль/л	0,59±0,03 (0,5; 0,7)	0,63±0,05 (0,4; 0,7)	0,52±0,04 (0,4; 0,6)
ХЛ ЛПНП, г/л	1,31±0,04 (1,13; 1,50)	1,38±0,05 (1,15; 1,55)	1,36±0,03 (1,27; 1,42)
ХЛ ЛПВП, ммоль/л	1,02±0,04 (0,81; 1,17)	0,90±0,05 (0,72; 1,05)	1,05±0,05** (0,9; 1,11)
инсулин, мкЕД/мл	10,70±0,87 (6,30; 13,70)	15,77±1,55* (9,30; 19,50)	12,03±0,71** (9,7; 13,6)
глюкоза, ммоль/л	4,14±0,11 (3,75; 4,58)	4,29±0,07 (4,12; 4,51)	4,28±0,11 (4,13; 4,54)
индекс НОМА-IR	2,09±0,18 (1,22; 2,75)	3,01±0,30* (1,69; 3,80)	2,27±0,133** (1,83; 2,74)

примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с лицами с нормальной массой тела; ** - $p < 0,05$ в сравнении между лицами с избыточной массой тела до и после выполнения программы тренировок

Таблица 3. Показатели маркеров воспаления и нейрпептидов у лиц исследуемых групп
 (M±m, нижний и верхний квартили)

Показатели	Лица с нормальной массой тела n=41	Лица с избыточной массой тела до коррекции (день 1) n=27	Лица с избыточной массой тела спустя 10 недель после коррекции (день 70) n=21
ЦП, мг/л	217,67±2,33 (213,50; 220,50)	241,58±7,97* (210,0; 267,70)	238,71±7,90 (217; 252,88)
ФНО-α, пг/мл	11,26±1,00 (7,50; 12,20)	10,84±0,88 (7,60; 13,70)	8,01±0,91** (4,3; 10,7)
CART, пг/мл	20438,11±4178,66 (389,20; 27581,0)	11847,49±4844,98 (525,60; 6359,0)	4125,54±1270,26 (370,2; 4059,0)
AgRP, пг/мл	9,79±1,22 (3,50; 13,30)	15,93±2,29* (7,50; 24,0)	9,04±0,96** (8,3; 11,7)

примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с лицами с нормальной массой тела; ** - $p < 0,05$ в сравнении между лицами с избыточной массой тела до и после выполнения программы тренировок

В предыдущей работе [6] нами сделан вывод, что в условиях избыточного поступления питательных веществ, развития гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, инсулин способствует повышенному выделению нейрпептида AgRP и началу формирования патологического круга, когда за счет анаболического воздействия AgRP происходит дальнейшее повышение массы тела. Современные стратегии борьбы с избыточной массой тела и ожирением базируются на изменении стиля жизни, включая увеличение физической нагрузки и правильное, сбалансированное, здоровое питание. Сочетание физических нагрузок с ограничением калорийности пищевого рациона привело к статистически достоверному снижению массы тела и ИМТ; снижение показателя окружности талии свидетельствовало о преобладающей редукции висцеральных жировых запасов. Отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП, что вместе с редукцией висцеральной жировой ткани понижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Как известно, гипоталамус играет значимую роль, регулируя потребление пищи и расхода энергии в ответ на изменения таких веществ как лептин, инсулин, грелин. В целом, энергетический статус - основной сигнал, опосредующий регуляцию чувствительности к инсулину. В условиях энергетического дефицита, за счет низкокалорийной диеты и повышенной физической активности, чувствительность к инсулину максимально увеличивается [3].

На экспериментальных моделях показано влияние низкокалорийной диеты на гипоталамус и регуляцию энергетического гомеостаза [8]. При снижении массы жировой ткани периферические сигналы информируют нейронные сети мозга об энергетическом истощении, что способствует поиску пищи и подавлению расхода энергии. Возникающая разница между повышением аппетита и угнетением потребности в энергии, так

называемый энергетический разрыв, вызывает необходимость ограничения энергии для поддержания энергетического баланса и **снижения веса**.

В условиях избыточного поступления питательных веществ развиваются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность; инсулин способствует повышенному выделению анаболического нейрпептида AgRP и началу формирования патологического круга, т.е. дальнейшему повышению массы тела [6]. AgRP нейроны реализуют анорексигенное влияние которое опосредуется активацией фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и ядерным экспортом фактора транскрипции forkhead (FoxO1) [19]. Как и лептин, инсулин гиперполяризует AgRP нейроны, что согласуется с его ролью в подавлении потребления пищи и снижении массы тела. В 2001 г. Katsuki A и соавт. в своем исследовании показали, что в условиях избыточного поступления питательных веществ и наличия инсулинорезистентности у лиц с избыточной массой тела уровень AgRP был достоверно выше, чем в группе пациентов с нормальной массой тела, что согласуется с полученными нами результатами [6,14]. Согласно нашим данным [6], изменение образа жизни привело к достоверному снижению уровня AgRP практически до уровня контрольной группы, что подтверждает воздействие на одно из патогенетических звеньев формирования повышенной массы тела.

Учитывая, что AgRP и CART являются по сути функциональными антагонистами, логично предположить, что у пациентов с избыточной массой в условиях изменения образа жизни и снижения веса уровень анорексигенного нейрпептида CART повысится; однако результаты исследования показали значительное, но статистически недостоверное снижение уровня CART. CART вызывает развитие негативного энергетического баланса, опосредованного прямым и непрямым влиянием на жировую ткань. В целом, исследования центральных

регуляторных эффектов CART дали противоречивые результаты, возможно, из-за существования различных активных форм CART [13]. Известно, что с увеличением уровня термогенеза, CART прямым действием повышает инсулин-индуцированное поглощение глюкозы и улучшает сигнал инсулина в бурых адипоцитах [18]. Принимая во внимание столь значимую роль CART в патогенезе ожирения и учитывая значимое, хотя и недостоверное снижение его уровня в нашей работе, считаем возможным рекомендовать проведение дополнительных исследований для определения его роли в механизмах регуляции массы тела.

Жировая ткань рассматривается как один из основных источников синтеза ФНО- α . Семейство полифункциональных цитокинов ФНО занимает ключевые позиции не только в осуществлении иммунных и нейроэндокринных функций, но и является основным регулятором энергетического гомеостаза организма [7]. Уровень экспрессии ФНО- α характеризуется четкой положительной корреляцией со степенью ожирения (ИМТ), индексом ОТ/ОБ и степенью гиперинсулинемии и отрицательной корреляцией с активностью липопроотеинлипазы в жировой ткани.

При ожирении ФНО- α играет ведущую роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и нарушении функции адипоцитов бурой жировой ткани. Основным механизмом воздействия ФНО- α на процессы инсулинорезистентности заключается в ослаблении трансдукции инсулинового сигнала ввиду снижения активности тирозинкиназы рецептора инсулина и фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1/IRS-1. ФНО- α играет значимую роль в формировании расстройств липидного обмена в организме.

Полученные нами результаты сходны с данными А.В. Лавренко и соавт. [4] и свидетельствуют, что изменение образа жизни способствует достоверному снижению уровня ФНО- α . По данным А.В. Лавренко и соавт. [4], выполнение 30-минутных упражнений 3-4 раза в неделю и соблюдение диеты, близкой к средиземноморской в течение 1 месяца достоверно снижают уровень провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Понижение уровня ФНО- α предотвращает инсулинорезистентность, формирование липидных расстройств, риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений.

Инсулинорезистентность в периферических тканях также может быть вызвана путем активации ИКК β /NF- κ B [10] или состоянием стресса эндоплазматического ретикулума [17]. Несмотря на высокую экспрессию сигнального модуля ИКК β /NF- κ B в нейронах гипоталамуса, в условиях нормального поступления

питательных веществ он находится в подавленном состоянии. Этот сигнальный механизм может быть активирован в гипоталамических нейронах хроническим переизбытком, что приводит к ожирению [21]. Активация возможна также без развития ожирения, но при значительном избытке питательных веществ в центральной нервной системе. Авторами сделан вывод, что в условиях переизбытка постоянные сигналы в ЦНС могут нетипично стимулировать ответ системы врожденного иммунитета, опосредованный ИКК β /NF- κ B в нейронах гипоталамуса; этот процесс влияет на нейронную регуляцию энергетического баланса. Таким образом, гипоталамус может реализовать уникальное свойство в ответ на экстремальные стимулы окружающей среды, используя ИКК β /NF- κ B для воздействия на жизненно важные системы [21].

Стабилизация про-воспалительного пути NF- κ B отразилась не только на состоянии уровня периферических показателей, таких как инсулин, ФНО- α , но и на центральных участниках гипоталамической регуляции энергетического обмена – нейропептидах AgRP и CART. Существует предположение, что именно гипоталамические нейроны AGRP главным образом ответственны за нейронные эффекты сигнального модуля ИКК β /NF- κ B в поддержании постоянства массы тела и имеют решающее значение для патологической активации ИКК β /NF- κ B в процессе центральной дисрегуляции энергетического баланса [21]. Согласно нашим данным, несмотря на наличие определенного дисбаланса в системе «орексигенные-анорексигенные нейропептиды», возможно предположить, что в условиях увеличения поступления питательных веществ, повышенный уровень AgRP вносит свой вклад в состояние «прекондиционирования системы ИКК β /NF- κ B», способствуя ее активации, а в условиях нормального потребления и энергетических затрат выступает в роли негативного регулятора, контролируя ее активность и поддерживая таким образом энергетический гомеостаз.

Данные, полученные в результате нашего исследования, являются еще одним значимым подтверждением, что изменение образа жизни, т.е. правильное, сбалансированное, здоровое питание и увеличение физической активности, является эффективным методом предотвращения формирования патологических изменений энергетического обмена и снижения риска серьезных осложнений избыточного веса и ожирения.

Выводы:

1. Негативный энергетический баланс вызывает достоверное снижение уровня AgRP, редукцию висцеральных жировых запасов, повышение ЛПВП, снижение уровня ФНО- α и предотвращение проявлений инсулинорезистентности у пациентов с избыточным весом.

2. Предполагаем, что значительное снижение уровня CART может быть одним из значимых звеньев, вызывающих снижение веса при увеличении физической активности и ограничении калорийности рациона у лиц с избыточной массой тела; для чего требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона питания, физической активности и здоровья. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2004.
2. Дуб М., Мелега К. Сучасні підходи до фізичної реабілітації осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням в умовах навчання у вузі. Молода спортивна наука України 2012; 3: 87-94.
3. Корнеева О.Н. Регуляция чувствительности к инсулину. Российские Медицинские Вести 2007; 12(2):6-43.
4. Лавренко А.В., Расин М.С., Борзых О.А., Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д. Физическая активность как фактор противодействующий системному воспалению низкой интенсивности. Вісник проблем біології і медицини 2014; 3; Т.1 (110): 190-192.
5. Медицинская реабилитация: руководство для врачей. Под ред. В.А. Епифанова. М.: МЕДпресс-Информ; 2005: 328.
6. Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. Механізми розвитку підвищеної маси тіла у молодих осіб. Проблеми екології та медицини 2014; 18(5-6): 44-53.
7. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard J.-P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes & Metabolism. 2008; 34(1): 2-11.
8. Barson J.R., Karatayev O., Gaysinskaya V. et al. Effect of dietary fatty acid composition on food intake, triglycerides, and hypothalamic peptides. Regul. Pept. 2012; 173: 13-20.
9. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur. Cytokine Netw. 2006; 17(1): 4-12.
10. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. Nat. Med. 2005; 11: 183-190.
11. Christiansen T., Paulsen S.K., Bruun J.M., Pedersen S.B., Richelsen B. Exercise-training versus diet- induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects. A 12-week randomized intervention-study. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010; 298(4): 824-831.
12. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu. Rev. Immunol. 2011; 29: 415-445.
13. Hunter R.G., Philpot K., Vicentic A. CART in feeding and obesity. Trends in Endocrinology and Metabolism 2004; 15: 454-459.
14. Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E.C. et al. Plasma levels

of agouti-related protein are increased in obese men. J Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(5): 1921-1924.

15. Kershaw E.E., Flier J.S Adipose tissue as an endocrine organ. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;- 89(6): 2548-2556.

16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rusenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28 (7): 412-419.

17. Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science 2004; 306: 457-461.

18. Perwitz N., Sievert H., Meier B., Fasshauer M., Klein J. Cocaine- and amphetamine-related transcript (CART) directly alters adipose tissue thermogenesis, insulin sensitivity, and leptin expression. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 2005; 113: 21.

19. Ren H., Orozco I.J., Su Y. et al. FoxO1 target Gpr17 activates AgRP neurons to regulate food intake. Cell. 2012; 149: 1314-1326.

20. Schwartz M.W., Seeley R.J. The new biology of body weight regulation. J Am Diet Assoc. 1997; 97(1): 54-8.

21. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKβ/NF-kB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell 2008; 135(1): 61-73.

SUMMARY

CHANGES IN LIFESTYLE FACTORS AFFECT THE LEVELS OF NEUROPEPTIDES, INVOLVED IN THE CONTROL OF EATING BEHAVIOR, INSULIN RESISTANCE AND LEVEL OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN YOUNG OVERWEIGHT PERSONS

Shevchenko Yu., Mamontova T., Baranova A., Vesnina L., Kaidashev I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

The continuous rise of overweight and obesity is a major concern for present and future healthcare management. The aim of our study was to evaluate the influence of lifestyle changes on central regulatory mechanisms of maintaining energy homeostasis, insulin resistance and chronic systemic inflammation in 18-25 year old overweight patients. The anthropometric measurements were done for each patient, including body weight, height, waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist to hip ratio, and body mass index (BMI). Patients were divided into two groups according to their BMI. 20 males and 21 females with BMI > 25 kg/m² were included in the first, study, group. The second, control, group consisted of 16 males and 11 females with BMI - 18.5 – 24.9 kg/m². Lipid profile, fasting glucose and insulin levels, HOMA-IR, TNF-α, ceruloplasmin, neuropeptides Agouti-related protein - AgRP and kokain- and

amphetamine-mediated transcript – CART were examined at the beginning of the study (Day 1) and after 10 week treatment period (Day 70). During the 10 week treatment period, people in the study group underwent physical exercise programs of 40-60 minute duration three times per week, and brisk walking during the remaining days. The mean calorie expenditure during the exercise was 500 kcal/day. Each patient in the study group was given balanced, healthy diet with 20% calorie restriction from baseline diet.

Our study revealed that negative energy balance caused

a statistically significant decrease in AgRP, reduction of visceral fat stores, increase of HDL, reduction of TNF- α and dissolution of insulin resistance signs. Significant but not statistically significant reduction of CART level was observed after increased physical activity program and calorie restriction diet, which might play an important role in the mechanism of decreasing weight. However, further investigations are required in order to determine its place in body weight regulation.

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

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА НА УРОВЕНЬ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УРОВЕНЬ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Шевченко Ю.С., Мамонтова Т.В., Баранова А.Ф., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Исследовано влияние изменения образа жизни на центральные регуляторные механизмы поддержания энергетического гомеостаза, состояние инсулинорезистентности и хронического системного воспаления у лиц с повышенной массой тела в возрасте 18-25 лет. Определены масса тела, рост, окружность талии и бедер, их соотношение, индекс массы тела (ИМТ).

Выделены контрольная (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²) - 20 юношей и 21 девушка и основная группы (ИМТ выше 25 кг/м²) - 16 юношей и 11 девушек. Исследованы показатели липидного обмена, глюкозы, инсулина, HOMA-IR, ФНО- α , церулоплазмينا, нейрпептидов Агоути-связанного протеина (AgRP) и кокаин- и амфетамин опосредованного транскрипта (CART). В течение 10 недель лица основной группы выполняли комплекс физических упражнений

длительностью 40-60 минут три раза в неделю, сочетая их с ходьбой в быстром темпе. Объем дополнительной дозированной нагрузки составлял до 500 ккал в сутки. Калорийность рациона ограничивалась на 20% с балансированием нутриентов.

Изменение образа жизни с формированием негативного энергетического баланса вызывает достоверное снижение уровня AgRP, редукцию висцеральных жировых запасов, повышение ЛПВП, снижение ФНО- α и исчезновение проявлений инсулинорезистентности. Значительное снижение уровня CART может быть значимым звеном изменений при увеличении физической активности и ограничении пищевого рациона у лиц с повышенной массой тела, что требует дополнительных исследований.

რეზიუმე

ცხოვრების წესის ცვლილებების ზეგავლენა კვებითი ქცევის, ინსულინრეზისტენტობის და ქრონიკული სისტემური ანთების მდგომარეობის მაკონტროლებელი ნეიროპეპტიდების დონეზე

იუ. შევჩენკო, ტ. მამონტოვა, ა. ბარანოვა, ლ. ვესნინა, ი. კაიდაშევი

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 18-25 წლის ახალგაზრდების ცხოვრების წესის ცვლილების ზემოქმედების შესწავლა ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის სარეგულაციო მექანიზმზე, ინსულინრეზისტენტობაზე და ქრონიკული სისტემური ანთების განვითარებაზე. განისაზღვრა წონა, სიმაღლე, წელის და ფეხების გარშემოწერილობა და მათი შეფარდება, სხეულის მასის ინდექსი (სმი). გამოყოფილი იყო საკონტროლო ჯგუფი

- 20 ჭაბუკი და 21 მოზარდი გოგონა (სმი - 18,5-24,9 კგ/მ²) და ძირითადი ჯგუფი - 16 ჭაბუკი და 11 მოზარდი გოგონა (სმი - 25 კგ/მ² და მეტი). გამოკვლეული იყო ლიპიდური ცვლის, გლუკოზის, ინსულინის, HOMA-IR, TNF- α , ცერულოპლაზმინის, აგოუტი-შებოჭილი პროტეინის ნეიროპეპტიდების (AgRP), კოკაინ- და ამფეტამინით გაშუალებული ტრანსკრიპტის (CART) მაჩვენებლები. 10 კვირის განმავლობაში ძირითადი ჯგუფის პირები

ასრულებდნენ ფიზიკური ვარჯიშების კომპლექს, კვირაში 3-ჯერ 40-60 წთ. ჩქარ ტემპში სიარულთან ერთად. დამატებითი დოზირებული დატვირთვის მოცულობა შეადგენდა 500 კკალ დღე-ღამეში. რაციონის კალორიულობა იზღუდებოდა 20%-ით ნუტრიენტების დაბალანსირებასთან ერთად.

ცხოვრების წესის შეცვლა ნეგატიური ენერგეტიკული ბალანსის ჩამოყალიბებით იწვევს AgRP-ის დონის სარწმუნო დაქვეითებას, ცხიმოვანი დანაზოგის რედუქციას, მაღალი მოცულობის ლიპოპროტეიდების მატებას, TNF- α დაქვეითებას და ინსულინრეზისტენტობის გამოვლინების

სრულ გაქრობას. ენერგეტიკული ჰომეოსტაზის რეგულაციის სასიგნალო მექანიზმების და κB ბირთვული ფაქტორის სასიგნალო გზის ურთი-ერთქმედება იწვევს $\kappa B/NF-\kappa B$ სისტემის წინააღმდეგობას; ნორმალური მოხმარების და ენერგეტიკული დანახარჯების პირობებში AgRP ასრულებს ნეგატიური რეგულაციის როლს, ხელს უწყობს ენერგეტიკულ ჰომეოსტაზს. CART დონის საგრძნობი დაქვეითება შეიძლება წარმოადგენდეს ცვლილებების მნიშვნელოვან რგოლს ფიზიკური აქტივობის და საკვები რაციონის შეზღუდვის დროს ჭარბი წონის პირებში.

THERMAL AND MECHANICAL PAIN ASSESSMENT IN HUMANS: A PRELIMINARY STUDY

¹Kvachadze I., ^{1,2}Tsagareli M., ¹Chichinadze G., ¹Dumbadze Z.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Physiology;

²Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi, Georgia

Sensitive response of the nervous system to changes in temperature is of predominant importance for homeotherms to maintain a stable body temperature. The thermoregulatory system contains sensory receptors/signal transducers, integrators, and effector organs designed to regulate body temperature within a narrow range [14]. Thermal and/or mechanical pain sensations are important for body homeostasis and are based on a complex integration of afferent signals. For example, both cold and warm temperatures are known to generate activity in different primary afferents and dorsal horn neurons that transmit thermal or nociceptive (painful) sensations or are inhibitory; and cross excitation and cross-inhibition at spinal or cortical levels are likely to be involved in a complex central integration of labeled lined afferent pathways [12].

In experimental studies of thermal and mechanical pain, the ethnicity has been demonstrated to be an important variable in determining response to painful stimuli [3,4,8,10,13,15]. Investigations have often observed both males and females, and have concluded that gender differences affect the response to pain [1,2,6-9]. Our research group has just recently started to investigate ethnic and gender differences in thermal and mechanical assessments in healthy subjects. Here we report preliminary data of cold and heat sensations, and mechanical pressure thresholds and pressure pain thresholds in healthy student volunteers.

Material and methods. Participants.

The experimental protocol was approved by the local Ethics Committee of Tbilisi State Medical University and study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki II. Written informed consent was obtained from all participants. Seventeen undergraduate student volunteers (10 males and 7 females) with age (mean \pm standard deviation) 21.53 ± 1.875 from Tbilisi Medical University participated in the study. Students were recruited through classroom announcements. Students were from India (7) and Turkey (10). Exclusion criteria were: any acute or chronic pain condition, intake of any pain medication for less than 24 h before the investigation, pregnancy and breast feeding. Investigations took place in a quiet room, with the subject seated in an armchair, in two sessions (for the thermal and mechanical assessment separately) lasting approximately 1.5 hours. The height and weight of all subjects were taken before testing and the body mass index (BMI) was calculated.

Thermal tests

Contact thermal stimuli were delivered using a computer-controlled Medoc Pathway combined ATS/CHEPS system (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) which is a peltier element-based stimulator. Temperature levels were monitored by a contactor-contained thermistor and were returned to a preset baseline temperature (32°C) by active cooling at a rate of 10°C/second. The 30-mm² contact probe was