

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ З РІВНЕМ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛІМЕНТАРНОМУ ОЖИРІННІ

У статті проведено дослідження показників білкового та ліпідного обміну, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), а також специфічних гормонів жирової тканини в сироватці крові щурів за умови аліментарного ожиріння. Встановлено, що дієтіндуковане ожиріння у тварин супроводжується збільшенням продукції лептину, загального холестеролу і тригліцеридів. Індекс маси тіла є найважливішою складовою, що визначає взаємодію імунних та метаболічних процесів за умови аліментарного ожиріння, оскільки позитивно асоціюється з лептином, ФНП- α і загальним холестеролом. ФНП- α , окрім встановлених атерогенних властивостей, тісно пов'язаний зі зростанням лептину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дієтіндуковане ожиріння, лептин, загальний холестерол, тригліцериди, ФНП- α .

ВСТУП. Дослідження останніх років вказують на значне поширення ожиріння, яке є основним фактором ризику цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та деяких інших патологій [12, 16, 17]. Так, за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі до 2015 року буде 2,3 млрд дорослих осіб з надмірною масою тіла і більше 700 млн – з ожирінням [14]. Аналіз наукової літератури показав, що високу частоту ожиріння спостерігають у Сполучених Штатах Америки, Європі й на Близькому Сході, а найнижчу – в Африці та Східній Азії [10, 15]. У Росії в середньому 30 % працездатного населення мають ожиріння, а 25 % – надмірну масу тіла [1]. В Україні через малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування, постійні психологічні стреси серед працездатного населення ожиріння виявляють майже у 30 % осіб, а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець [3].

Останнім часом жирову тканину розглядають як ендокринну тканину, особливо після вивчення специфічних гормонів – лептину й адипонектину, що дало можливість усвідомити роль адипоциту не як пасивного накопичувача тригліцеридів, а як клітини з потужними ендокринними функціями [5]. При цьому порушення гормональної регуляції метаболізму жирової тканини на даний час є основою патогенезу ожиріння. З іншого боку, результати досліджень вказують на участь у регуляції білкового й ліпідного обміну фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), який пригнічує гени, залучені у процес засвоєння і депонування

неестерифікованих жирних кислот та глюкози, підвищує експресію генів, що беруть участь у транскрипції чинників ліпо- й адипогенезу [2]. Тому в основу даного дослідження лягло не дослідження патогенетичних механізмів аліментарного ожиріння, а встановлення зв'язку між окремими ланками патогенезу.

Метою дослідження було вивчити взаємозв'язок між сироватковою концентрацією фактора некрозу пухлин-альфа та показниками вуглеводного (холестерол і тригліцериди), ліпідного обміну (глюкоза, інсулін, лептин, адипонектин) й індексом маси тіла у піддослідних тварин з аліментарним ожирінням.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проводили на статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою від 160,0 до 180,0 г згідно із Женевською конвенцією "International Guiding principles for Biochemical research involving animals" (Женева, 1990) та Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001). Щури перебували в належних санітарно-гігієнічних умовах виварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Експериментальну модель аліментарного ожиріння відтворювали шляхом застосування індуктора харчового потягу – натрієвої солі глютамінової кислоти у співвідношенні 0,6:100,0 та висококалорійної дієти, яка складалася зі стандартної їжі (47 %), солодкого концентрованого молока (44 %), кукурудзяної олії (8 %) і рослин-

© І. В. Антонишин, 2015.

ного крохмалю (1 %) [4]. Контроль відтворення аліментарного ожиріння здійснювали шляхом зважування тварин, вимірювання назально-анальної довжини та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) (ділення маси тіла в кілограмах на довжину в метрах у квадраті) [11].

Тварин поділили на дві групи: контрольну – інтактні тварини (6 щурів); дослідну – через 28 днів після початку експерименту (6 щурів).

У сироватці крові тварин визначали рівень глюкози натще, загального холестеролу і тригліцеридів за стандартними методиками. Циркулюючий інсулін, лептин, адипонектин, ФНП- α визначали в сироватці крові тварин імуноферментним методом із використанням комерційних наборів. На основі даних щодо глюкози й інсуліну розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА-IR. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком парних коефіцієнтів кореляцій.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Виявлено, що маса тіла щурів з аліментарним ожирінням через 28 днів спостереження перевищувала практично вдвічі цей показник у тварин із стандартним раціоном ($p < 0,05$). ІМТ статистично значимо зростав уже через 14 днів експерименту, перевищуючи дані контролю на 45,0 %, тоді як через 28 днів відмічено тенденцію до зростання стосовно 14-ї доби і позитивну динаміку проти інтактних тварин (на 52,7 %; $p < 0,05$).

Аналіз даних щодо ліпідного й вуглеводного обміну показав, що на фоні нормальних рівнів глюкози, інсуліну й індексу інсулінорезистентності при змодельованій патології вірогідно зростали загальний холестерол (на 75,5 %) та тригліцериди (на 74,7 %) стосовно контролю ($p < 0,01$). Важливу роль в обміні білків і вуглеводів відіграють також

адипонектин і лептин, які виробляються жировою тканиною. Встановлено значне зростання концентрації лептину (в 2,5 раза) при практично незмінному рівні адипонектину, що супроводжувалося зниженням індексу адипонектин/лептин (у 2,7 раза) проти нормальних значень ($p < 0,01$) (табл. 1). Отримані дані збігаються з результатами інших досліджень [6, 13]. Отже, за умови експериментального дієтиндукованого ожиріння високий рівень лептину не здатний виконувати свої функції, зокрема індукувати зниження маси тіла, через лептинорезистентність. Зростання рівня показників вуглеводного обміну, на нашу думку, пов'язане з послабленням центральної дії лептину. Результати дослідження R. H. Unger вказують на те, що послаблення центральної дії лептину зумовлює погіршення секреції та чутливості інсуліну [18], що узгоджується з нашими даними. Виявлений низький рівень адипонектину, за результатами ряду авторів, є передумовою інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу [8, 9].

Дослідження концентрації ФНП- α за умови дієтиндукованого аліментарного ожиріння в щурів показало вірогідне зростання його рівня на 18,6 % ($(3,41 \pm 0,20)$ пг/мл проти контролю ($(4,05 \pm 0,12)$ пг/мл). Встановлення зв'язків між рівнем ФНП- α та показниками ліпідного обміну свідчить про пряму залежність концентрації ФНП- α та величини ІМТ з рівнем лептину і загального холестеролу ($p < 0,05$) (табл. 2). Потрібно відмітити, що ІМТ також достовірно пов'язаний з ФНП- α ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Отримані дані вказують на те, що ІМТ є найважливішою складовою, яка визначає патогенез клітинних механізмів взаємодії імунних та метаболічних процесів за умови аліментарного ожиріння. Гіперпродукція ФНП- α , окрім встановлених атерогенних властивостей, тісно пов'язана зі зростанням лептину, що, на думку авторів, є результатом протидії ефектів інсуліну в периферичних інсуліночутливих тканинах [7].

Таблиця 1 – Показники ліпідного і вуглеводного обміну в крові щурів за умови дієтиндукованого ожиріння ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=6)	Дослідна група (n=6)
Глюкоза, ммоль/л	7,95 \pm 0,45	8,45 \pm 0,32
Загальний холестерол, ммоль/л	5,10 \pm 0,37	8,95 \pm 0,44*
Тригліцериди, ммоль/л	1,70 \pm 0,30	2,97 \pm 0,45*
Інсулін, мкОд/мл	3,95 \pm 0,45	4,29 \pm 0,36
НОМА-IR	1,42 \pm 0,22	1,59 \pm 0,11
Лептин, пг/мл	126,97 \pm 8,49	315,48 \pm 11,74*
Адипонектин, нг/мл	191,67 \pm 6,29	177,58 \pm 13,24
Адипонектин/лептин	1,53 \pm 0,06	0,57 \pm 0,04*

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки концентрації ФНП- α у сироватці крові щурів, ІМТ з рівнем показників ліпідного й вуглеводного обміну за умови дієтичного ожиріння

Показник	Глюкоза натще	Інсулін	Лептин	Адипонектин	Загальний холестерол
ФНП- α	0,38	0,44	0,83*	0,03	0,78*
ІМТ	0,32	0,14	0,81*	-0,22	0,96*

Примітка. * – достовірність коефіцієнтів кореляції ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ. 1. Дієтичне ожиріння в щурів супроводжується порушенням білкового і ліпідного обміну: підвищується продукція лептину, загального холестеролу і тригліцеридів ($p < 0,05$).

2. ІМТ є найважливішою складовою, що визначає взаємодію імунних та метаболічних

процесів за умови аліментарного ожиріння, оскільки позитивно асоціюється з лептином ($r = 0,81$; $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,81$; $p < 0,05$) і загальним холестеролом ($r = 0,96$; $p < 0,05$). Гіперпродукція ФНП- α , окрім встановлених атерогенних властивостей ($r = 0,78$; $p < 0,05$), тісно пов'язана зі зростанням лептину ($r = 0,83$; $p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутрова С. А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета / С. А. Бутрова // *Международ. эндокринол. журн.* – 2013. – № 2 (50). – С. 19–24.

2. Огнева О. В. Взаємозв'язок між адипокінами та їх вплив на функціональний стан печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні / О. В. Огнева // *Суч. гастроентерол.* – 2014. – № 6 (80). – С. 7–12.

3. Паньків В. І. Ожиріння як медико-соціальна проблема [Електронний ресурс] / В. І. Паньків. – Режим доступу: <http://www.health-ua.org/archives/angio/55.html>.

4. Пат. 87711 Україна, МПК (2006.01) А 61 К 31/195. Спосіб моделювання аліментарного ожиріння / Марущак М. І., Антонишин І. В., Мялюк О. П., Орел Ю. М., Криницька І. Я. – № у 2013 12044 ; заявл. 14.10.13 ; опубл. 10.02.14, Бюл. № 3.

5. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / [А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко и др.]. – Черновцы : Медакадемія, 2004. – 351 с.

6. Солнцева А. В. Ожирение у детей / А. В. Солнцева, А. В. Сукало // *Вопр. этиологии и патогенеза.* – 2008. – № 3. – С. 7–14.

7. Шляхова Н.В. Роль лептину та адипонектину у формуванні інсулінорезистентності у дітей пубертатного віку, що страждають на ожиріння / Н. В. Шляхова // *Пробл. ендокрин. патол.* – 2011. – № 4. – С. 52–58.

8. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R. S. Lindsay, T. Funahashi, R. L. Hanson [et al.] // *Lancet.* – 2002. – **360**. – P. 57–58.

9. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus / J. Spranger, A. Kroke, M. Möhlig [et al.] // *Lancet.* – 2003. – **361**. – P. 226–228.

10. Ben-Sefer E. Childhood obesity: current literature, policy and implications for practice / E. Ben-Sefer, M. Ben-Natan, M. Ehrenfeld // *International Nursing Review.* – 2009. – **56** (2). – P. 166–173.

11. Jeyakumar S. M. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN / Ob rat model / S. M. Jeyakumar, A. Vajreswari, N. V. Giridharan // *Obesity.* – 2006. – **14**. – P. 52–59.

12. Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies A Systematic Review and Meta-analysis / K. J. Stothard, P. W. G. Tennant, R. Bell, J. Rankin // *JAMA.* – 2009. – **301** (6). – P. 636–650.

13. Nishimura R. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study / R. Nishimura // *Cardiovascular Diabetology.* – 2009. – **8**. – P. 30.

14. Obesity and overweight. World Health Organization [Electronic resource]. – January 7, 2009. – Access mode : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

15. Pengelly C. D. Body mass index and weight distribution / C. D. Pengelly, J. Morris // *Scottish Medical Journal.* – 2009. – **54** (3). – P. 17–21.

16. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin [et al.] // *Journal of the American Medical Association.* – 2006. – **295** (13). – P. 1549–1555.

17. Schelbert K. B. Comorbidities of obesity / K. B. Schelbert // *Primary Care.* – 2009. – **36** (2). – P. 271–285.

18. Unger R. H. Lipotoxic diseases / R. H. Unger // *Ann. Rev. Med.* – 2002. – **53**. – P. 319–336.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С УРОВНЕМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛИМЕНТАРНОМ ОЖИРЕНИИ

Резюме

В статье проведено исследование показателей белкового и липидного обмена, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), а также специфических гормонов жировой ткани в сыворотке крови крыс при алиментарном ожирении. Установлено, что диетиндуцированное ожирение у животных сопровождается увеличением продукции лептина, общего холестерина и триглицеридов. Индекс массы тела выступает важнейшей составляющей, определяющей взаимодействие иммунных и метаболических процессов при алиментарном ожирении, поскольку положительно ассоциируется с лептином, ФНО- α и общим холестерином. ФНО- α , кроме установленных атерогенных свойств, тесно связан с ростом лептина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диетиндуцированное ожирение, лептин, общий холестерол, триглицериды, ФНО- α .

I. V. Antonyshyn

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM VIOLATIONS AND THE TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA LEVELS IN EXPERIMENTAL ALIMENTARY OBESITY

Summary

In this article it was considered the rates of protein and lipid metabolism, tumor necrosis factor- α , and adipose tissue specific hormones in the blood serum of rats in case of alimentary obesity. It was established that diet-induced obesity in rats is accompanied by increased production of leptin, total cholesterol and triglycerides. BMI is the most important component that determines the interaction of immune and metabolic processes in terms of alimentary obesity and positively associated with leptin, TNF- α and total cholesterol. TNF- α , including atherogenic properties, is associated with the increase of leptin.

KEY WORDS: dietinducedobesity, leptin, totalcholesterol, triglycerides, TNF- α .

Отримано 12.03.15

Адреса для листування: І. В. Антонишин, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.