

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ДИСЛІПІДЕМІЇ З ЗАПАЛЕННЯМ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ У ОСІБ ІЗ РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА



**К.В. Місюра**

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна*

### ВСТУП

Кількість населення із ожирінням (ОЖ) і пов'язаними з ним метаболічними ускладненнями в останні десятиліття у всьому світі катастрофічно зростає. Згідно з прогнозами Департаменту політики та управління охорони здоров'я Колумбійського університету, до 2030 року тільки в США та Великій Британії у осіб із ОЖ буде зареєстровано 6-8,5 мільйонів випадків цукрового діабету 2 типу, 5,7-7,3 мільйонів кардіоваскулярних катастроф [1].

Світовий досвід засвідчує, що вирішити проблему профілактики важких інвалідизуючих ускладнень ОЖ можливо тільки при своєчасному виявленні груп ризику їх розвитку серед осіб навіть із надлишковою масою тіла (надлМТ) [2]. Для цього необхідна детальна інформація про увесь спектр патологічних факторів, які обумовлюють розвиток ускладнень при надмірному накопиченні жирової тканини.

Одне з перших місць у цьому спектрі займає інсулінорезистентність (ІР) – стан, який характеризується порушенням метаболічної і молекулярно-генетичної відповіді на інсулін та проявляється патологічними зсувами у метаболізмі вуглеводів, жирів, білків; змінами на рівні генів диференціювання і зростання клітин і тканин організму [3].

Одна з головних причин виникнення ІР – підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у крові [4, 5], маркеру так званого «феномену ліпотоксичності».

Ще у 1963 р. P.J. Randle запропонував гіпотезу про об'єднання метаболізму глюкози і ліпідів. Згідно з нею, цикл «глюкоза-жирні кислоти» ґрунтується на взаємозв'язку патофізіологічних процесів, в результаті яких під впливом ВЖК розвивається ІР [6]. У свою чергу, активність вивільнення ВЖК із жирового депо залежить від ступеню активації ліполіза у вісцеральних адипоцитах, який залежить

від чутливості тканин організму до інсуліну [7-10]. Тому у більшості пацієнтів, які страждають на ОЖ та цукровий діабет 2 типу, реєструються і підвищені рівні ВЖК у крові, і наявність ІР [11-13].

У закордонній медичній літературі ВЖК навіть називають «червоною лампочкою на приладовій дошці міокарда». Підвищення плазмових рівнів ВЖК сигналізує про небезпеку, що зростає: спочатку про ризик розвитку метаболічного синдрому, потім – ІР, цукрового діабету, діабетичної кардіоміопатії, а далі – ішемічної хвороби серця.

Регулятором метаболізму ВЖК в організмі є лептин – багатофункціональний гормон, що продукується адипоцитами. Фізіологічна роль лептину – захист адипоцитів від стеатозу і ліпотоксичності шляхом регулювання ліпогенезу і збільшення окислення жирних кислот при надмірному калоражі спожитої їжі. Лептину відведена ключова роль в регуляції споживання їжі, витрат енергії, ряду нейроендокринних та імунних функцій. У фізіологічних умовах лептин пригнічує синтез інсуліну, а інсулін, впливаючи на жирову тканину, стимулює продукцію лептину. Але при ОЖ має місце феномен лептинорезистентності: рівень лептинемії збільшується пропорційно обсягу жирової тканини, але лептин не виконує своїх функцій [14]. Надлишок лептину веде до пригнічення секреції інсуліну, сприяє розвитку інсулінорезистентності [15]. Тобто, феномен лептинорезистентності відіграє важливу роль у формуванні і прогресуванні ІР, ОЖ, коморбідної патології [16].

Натепер актуальним є детальне дослідження особливостей взаємодії між ОЖ та коморбідною патологією у осіб із різною масою тіла із застосуванням сучасних маркерів раннього розвитку метаболічних ускладнень. Одними з таких є адипокін васпін [18-21] та секреторний білок, який експресується вісцеральною жировою тканиною,

компенсаторна молекула щодо розвитку серцево-судинної патології – оментин [21, 22]. В Україні проводились поодинокі дослідження властивостей цих пептидів, але повідомлень про дослідження їх взаємозв'язків із вмістом жирової тканини, рівнем ВЖК та лептину не знайдено.

Ще одним важливим патогенетичним фактором розвитку коморбідної патології у осіб із ОЖ є наявність запалення в жировій тканині при надмірному її накопиченні, яке характеризується підвищенням синтезу і секреції цитокінів та хемокінів, зміною експресії адипокінів. Локальне запалення жирової тканини супроводжується хронічним низькоінтенсивним системним запаленням – одним із важливих складових атерогенезу [5, 23, 24].

ВЖК можуть провокувати розвиток низькоінтенсивного запалення у м'язах, печінці та жировій тканині шляхом впливу на запальні кінази, вивільнення прозапальних та проатерогенних цитокінів [23].

Встановлено, що одними з маркерів локального та системного запалення є хемокін фракталін та глікопротеїн кластерин (аполіпропротеїн J) [25, 26]. У світі проведено декілька досліджень щодо взаємозв'язку між рівнями сироваткового фракталіну та серцево-судинною патологією [27-31], кластерину і складовими метаболічного синдрому [32-34]. Однак, їх результати є досить суперечливими, що пояснюється значними розбіжностями у когортах осіб, яких було обстежено. Досліджень вмісту цих пептидів в залежності від метаболізму ВЖК на теперешній час в Україні не проводилось.

Таким чином, фактором, що пов'язує між собою розвиток запалення, ІР та коморбідної патології при ОЖ, є вивільнення ВЖК за участю лептину з адипоцитів у кровообіг при надмірному накопиченні жирової тканини [23]. Такий взаємозв'язок не викликає сумнівів, проте характер і механізм цього взаємозв'язку до кінця не з'ясовано [35]. Вищезазначене коло питань обумовлює актуальність досліджень в цьому напрямку.

Мета роботи – визначити рівні вільних жирних кислот та лептину у мешканців м. Харкова; дослідити залежність указаних показників від антропометричних параметрів, наявності інсулінорезистентності, маркерів метаболічних порушень, локального запалення жирової тканини, системного низькоінтенсивного запалення у обстежених хворих.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період січень – грудень 2016 року згідно Договору про творче співробітництво між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харківським Національним медичним університетом та Медичним центром «МТМ» проведено обстеження 250 осіб, середній вік яких склав  $65,48 \pm 11,86$  року. У всіх пацієнтів вимірювалася маса тіла, обвід талії (ОТ) (см) та обвід стегон (ОС) (см), визначався індекс маси тіла (ІМТ). Сформовано 4 групи обстежених за величиною ІМТ:

група 1 – особи з надлишковою масою тіла (надІМТ) (середній ІМТ  $26,66 \pm 1,44$  кг/м<sup>2</sup>), (n=62); чоловіки / жінки = 46/16;

група 2 – особи з ОЖ 1 ступеня (середній ІМТ  $32,11 \pm 1,49$  кг/м<sup>2</sup>), (n=59); чоловіки / жінки = 39/20;

група 3 – особи з ОЖ 2 ступеня (середній ІМТ  $37,27 \pm 1,33$  кг/м<sup>2</sup>), (n=45); чоловіки / жінки = 23/22;

група 4 – особи з ОЖ 3 ступеня (середній ІМТ  $42,90 \pm 2,97$  кг/м<sup>2</sup>), (n=40); чоловіки / жінки = 17/23.

Контрольну групу склали 44 практично здорові особи з нормальною масою тіла (нІМТ), середній ІМТ яких становив  $23,06 \pm 1,30$  кг/м<sup>2</sup> (чоловіки / жінки = 18/26).

Наявність абдомінального ожиріння (аБОЖ) визначалась у жінок при розмірі обводу талії (ОТ)  $>0,80$  м, у чоловіків  $>0,94$  м. Окремо в ході дослідження виділено по дві підгрупи чоловіків і жінок, які мали помірне аБОЖ і виразне аБОЖ, що поєднується з підвищеним ризиком розвитку супутньої патології. Критерієм відбору був розмір ОТ: для чоловіків, відповідно, від 0,94 до 1,02 м і більше 1,02 м, для жінок, відповідно, від 0,8 до 0,88 м і більше 0,88 м [36].

Визначення таких показників складу тіла як жирова маса (ЖМ) та активна клітинна маса (АКМ) (маса усіх клітин без жирової маси, у яких відбуваються метаболічні процеси) проводилося біоімпедансним методом із використанням програмно-апаратного комплексу «Діамант - АІСТ-ІРГТ» ЗАТ «ДІАМАНТ» [37]. Відносна жирова маса (% ЖМ) вираховувалась за формулою:  $(ЖМ / \text{маса тіла}) \cdot 100\%$ . Основні антропометричні характеристики досліджуваних груп представлено в таблиці 1.

Аналіз клініко-біохімічних показників включав визначення показників глікемії крові натще (ГКн) глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора «Biosen C line», рівня ВЖК у крові за методом Данкомба.

Рівень лептину в крові визначався імуноферментним методом на апараті Immuno

## Антропометричні характеристики осіб, яких було залучено до дослідження

| Показник                  | Статист. параметр | Групи обстеження |                |                 |                 |                 | P                          |
|---------------------------|-------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------|
|                           |                   | нМТ              | надлМТ         | ОЖ 1 ст.        | ОЖ 2 ст.        | ОЖ 3 ст.        |                            |
| Обвід талії, см           | Середнє (SD)      | 79,9(13,27)      | 88,65(10,66)   | 102,25(11,71)   | 108,71(12,16)   | 119,33(11,78)   | P*** - 0,001               |
|                           | Медіана           | 78               | 90             | 100             | 106             | 120             |                            |
|                           | [Q1-Q3]           | [78,00-90,00]    | [79,0-98,00]   | [94,00-110,00]  | [99,00-118,00]  | [110,00-129,50] |                            |
| Обвід стегон, см          | Середнє (SD)      | 96,99(6,32)      | 100,06(7,10)   | 108,98(11,02)   | 111,42(10,82)   | 124,15(15,80)   | P* - 0,003<br>P*** - 0,001 |
|                           | Медіана           | 97               | 100            | 108             | 113             | 123,5           |                            |
|                           | [Q1-Q3]           | [92,00-100,00]   | [96,00-105,00] | [102,00-112,00] | [102,00-118,00] | [113,00-130,00] |                            |
| Жирова маса, кг           | Середнє (SD)      | 14,37 (3,31)     | 19,27 (3,31)   | 30,18 (3,48)    | 38,83 (3,75)    | 49,77 (5,96)    | P*** - 0,001               |
|                           | Медіана           | 14,84            | 19,49          | 29,59           | 38,57           | 48,66           |                            |
|                           | [Q1-Q3]           | [12,23-16,55]    | [17,1-21,30]   | [27,36-32,69]   | [37,14-40,77]   | [45,65-52,08]   |                            |
| Жирова маса, %            | Середнє (SD)      | 22,50 (6,34)     | 24,14 (4,66)   | 31,95 (4,92)    | 36,69 (4,74)    | 42,14 (4,94)    | P* - 0,07<br>P*** - 0,001  |
|                           | Медіана           | 24,15            | 24,06          | 31,62           | 37,47           | 41,97           |                            |
|                           | [Q1-Q3]           | [17,36-27,33]    | [21,31-26,50]  | [27,65-35,87]   | [32,77-39,65]   | [39,69-45,13]   |                            |
| Активна клітинна маса, кг | Середнє (SD)      | 33,89 (5,2)      | 39,13 (4,92)   | 41,90 (5,43)    | 42,68 (5,66)    | 45,84(5,61)     | P*** - 0,001               |
|                           | Медіана           | 30,57            | 41,35          | 44,35           | 44,75           | 45,21           |                            |
|                           | [Q1-Q3]           | [29,57-39,42]    | [33,09-42,78]  | [35,42-45,59]   | [37,56-47,64]   | [40,91-51,30]   |                            |

**Примітки:** \* – значущість відмінностей за середніми у осіб із надлишковою масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою тіла; \*\*\* – значущість відмінностей за всіма середніми у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

СНЕМ 2000 на базі ТОВ Медичний центр «МТМ».

Рівні циркуляторного фракталіну, кластерину, васпіну та оментину визначалися імуноферментним методом із використанням набору реактивів Human Fractalkine ELISA Kit; Human / Mouse / Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit («RayBio», Грузія) та комерційних тест-систем Human Clusterin ELISA, Human Omentin-1 ELISA («BioVendor», Чеська Республіка), відповідно; інсуліну – імуноферментним

методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Дослідження проводилися в біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія).

У всіх пацієнтів також було визначено індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR), який

розраховувався за формулою:  $\text{НОМА-IR} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкОд/л)}) / 22,5$ . Нормальним цей показник вважався на рівні до 2,7. При значенні НОМА-IR від 2,7 до 4,0 діагностувалося помірне, а понад 4,00 – суттєве зниження чутливості тканини до інсуліну. Особи із цукровим діабетом до дослідження не залучались.

З метою підтвердження зв'язку між рівнями ВЖК і лептину та IR усіх обстежених додатково було розподілено на 2 групи:

а) особи у яких індекс НОМА не відрізнявся від норми (n=110; чоловіки / жінки = 73/37);

б) особи, які мали індекс НОМА більше 2,77 (n=140; чоловіки / жінки = 70/70).

При обробці клініко-функціональних результатів використовувалися методи описового статистичного аналізу. Дисперсійний міжгруповий аналіз проводився за критерієм Краскела-Уолліса. При розробці формул для визначення значення ВЖК в залежності від параметрів складу тіла (%ЖМ та АКМ) та лептину в залежності від параметрів складу тіла і вмісту в крові глюкози та ВЖК використовувався метод багатовимірної статистичної обробки

«Множинна регресія», в основі якого лежить аналіз зв'язку між незалежними (% ЖМ, АКМ та рівень глюкози та ВЖК у крові) змінними і залежною змінною (ВЖК, лептин).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними проведеного дослідження встановлено, що у осіб із надлМТ рівні ВЖК та лептину у сироватці крові були статистично значуще (у 1,1 та 1,3 рази) вищими у порівнянні з обстеженими з нМТ (p < 0,05; p < 0,001). У пацієнтів із ОЖ реєструвалося зростання цих показників порівняно з особами із надлМТ (p < 0,001, p < 0,001) (табл. 2).

Встановлено, що рівні лептину статистично значуще зростали зі збільшенням ступеня ОЖ. У осіб із ОЖ 1 та 2 ступеня відмінностей у рівнях ВЖК не встановлено.

При аналізі взаємозв'язків між рівнем ВЖК та ІМТ, ОТ, ОС встановлені прямі статистично значущі (p < 0,001, p < 0,001, p < 0,001) кореляційні зв'язки на рівні r=0,637 (рівняння регресії [0,0114+0,0173·ІМТ]); r=0,4955 (рівняння регресії [0,0383+0,0052·ОТ]) та r=0,5183 (рівняння регресії

Таблиця 2

Результати обстеження осіб із різною масою тіла

| Показник                      | Статист. параметр | Групи обстеження |               |                 |                 |                 | P                                  |
|-------------------------------|-------------------|------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|
|                               |                   | нМТ (n=44)       | надлМТ (n=62) | ОЖ 1 ст. (n=59) | ОЖ 2 ст. (n=45) | ОЖ 3 ст. (n=40) |                                    |
| Вільні жирні кислоти, ммоль/л | Середнє (SD)      | 0,41 (0,12)      | 0,45 (0,16)   | 0,60 (0,13)     | 0,64 (0,17)     | 0,78 (0,17)     | P*=0,03<br>P**<0,001<br>P***<0,00  |
|                               | Медіана           | 0,41             | 0,45          | 0,62            | 0,67            | 0,8             |                                    |
|                               | [Q1-Q3]           | [0,31-0,47]      | [0,31-0,53]   | [0,51-0,69]     | [0,50-0,73]     | [0,65-0,92]     |                                    |
| Лептин, нг/мл                 | Середнє (SD)      | 24,65 (9,04)     | 31,98 (11,09) | 41,49 (12,73)   | 48,27 (12,52)   | 57,99 (16,84)   | P*<0,001<br>P**<0,001<br>P***<0,00 |
|                               | Медіана           | 24,13            | 30,13         | 42,43           | 46,42           | 59,15           |                                    |
|                               | [Q1-Q3]           | [18,29-32,06]    | [22,7-42,62]  | [32,26-50,51]   | [35,3-46,42]    | [42,15-72,22]   |                                    |
| Інсулін, мкОд/мл              | Середнє (SD)      | 12,82 (6,64)     | 12,55 (6,38)  | 16,8 (6,47)     | 20,31 (7,55)    | 21,75 (9,43)    | P*=0,788<br>P**<0,001              |
|                               | Медіана           | 8,99             | 9,17          | 14,69           | 17,93           | 18,64           |                                    |
|                               | [Q1-Q3]           | [7,92-19,82]     | [8,16-18,67]  | [11,04-23,68]   | [15,38-27,34]   | [39,34-43,32]   |                                    |

|                              |              |                     |                     |                     |                      |                      |                           |
|------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| Фракталкін,<br>нг/мл         | Середнє (SD) | 738,78<br>(183,72)  | 776,18<br>(153,91)  | 906,55 (85,88)      | 926,06 (96,33)       | 956,02<br>(106,42)   | P* < 0,001                |
|                              | Медіана      | 729,86              | 738,16              | 878,52              | 854,32               | 985,09               |                           |
|                              | [Q1-Q3]      | [680,23-<br>934,33] | [709,86-<br>937,17] | [820,51-<br>987,34] | [839,16-<br>1007,41] | [857,31-<br>1028,28] |                           |
| Кластерин,<br>нг/мл          | Середнє (SD) | 109,56<br>(11,57)   | 112,99 (6,17)       | 120,31 (12,53)      | 128,01 (18,31)       | 137,25 (21,67)       | P* = 0,031<br>P** < 0,001 |
|                              | Медіана      | 110,38              | 111,56              | 116,34              | 114,93               | 145,99               |                           |
|                              | [Q1-Q3]      | [107,96-<br>114,68] | [109,34-<br>117,51] | [109,62-<br>126,93] | [111,97-<br>140,29]  | [115,02-<br>156,3]   |                           |
| Оментин, нг/<br>мл           | Середнє (SD) | 488,37<br>(57,74)   | 485,14<br>(53,07)   | 387,77 (71,31)      | 374,36 (76,15)       | 359,37 (81,64)       | P* = 0,712<br>P** < 0,001 |
|                              | Медіана      | 515,9               | 511,26              | 445,37              | 440                  | 302,16               |                           |
|                              | [Q1-Q3]      | [428,16-<br>530,37] | [421,16-<br>528,19] | [317,13-<br>453,38] | [297,24-<br>448,26]  | [281,52-<br>443,34]  |                           |
| Васпін,<br>нг/мл             | Середнє (SD) | 444,95<br>(171,97)  | 479,28<br>(129,46)  | 659,82<br>(151,58)  | 672,62<br>(151,83)   | 710,17<br>(160,66)   | P* = 0,712<br>P** < 0,001 |
|                              | Медіана      | 433,72              | 447,42              | 539,74              | 546,29               | 829,9                |                           |
|                              | [Q1-Q3]      | [378,89-<br>611,37] | [401,54-<br>611,54] | [511,51-<br>810,16] | [530,83-<br>829,52]  | [545,54-<br>849,84]  |                           |
| Глюкоза<br>натще,<br>ммоль/л | Середнє (SD) | 4,88(0,45)          | 5,22(0,84)          | 5,37(0,59)          | 5,23(0,65)           | 5,83(1,07)           | P*** < 0,001              |
|                              | Медіана      | 4,9                 | 5,27                | 5,31                | 5,13                 | 5,88                 |                           |
|                              | [Q1-Q3]      | [4,57-5,21]         | [4,68-5,89]         | [4,96-5,89]         | [4,8-5,62]           | [5,12-6,5]           |                           |
| НОМА індекс                  | Середнє (SD) | 1,81(0,71)          | 2,96(1,71)          | 4,00(1,62)          | 4,74(1,93)           | 5,7(2,94)            | P*** < 0,001              |
|                              | Медіана      | 1,70                | 2,19                | 3,60                | 4,21                 | 4,81                 |                           |
|                              | [Q1-Q3]      | [1,50-1,84]         | [1,63-4,21]         | [2,68-5,48]         | [3,36-6,07]          | [3,47-7,4]           |                           |

**Примітки:** \* – значущість відмінностей за середніми у осіб із надлишковою масою тіла у порівнянні з особами з нормальною масою тіла; \*\* – значущість відмінностей за середніми у осіб із надлишковою масою тіла у порівнянні з особами з ОЖ 1, 2 та 3 ст.; \*\*\* – значущість відмінностей за всіма середніми у порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

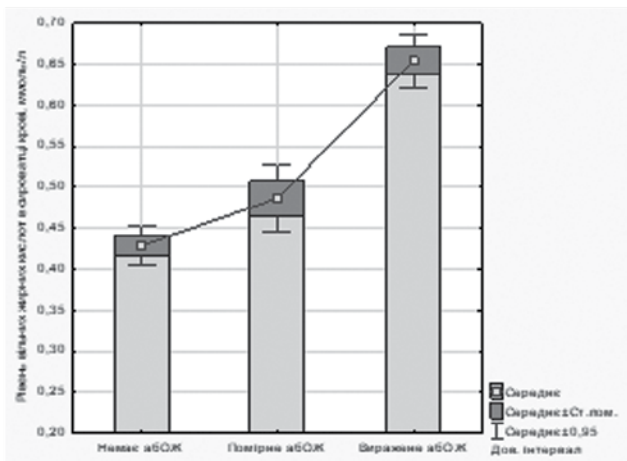
[-0,3642+0,0085·OC]), відповідно.

Визначено, що рівень лептинемії також був прямо пов'язаний з ІМТ, ОТ та ОС:  $r=0,633$  (рівняння регресії [-11,3173+1,6019·ІМТ]);  $r=0,516$  (рівняння регресії [-11,0484+0,5021·ОТ]) та  $r=0,4665$  (рівняння регресії [-30,6346+0,6381·ОС]);  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  та  $p < 0,001$  відповідно.

Отримані дані свідчать про наявність зв'язку рівнів ВЖК та лептину зі ступенем накопичення не тільки

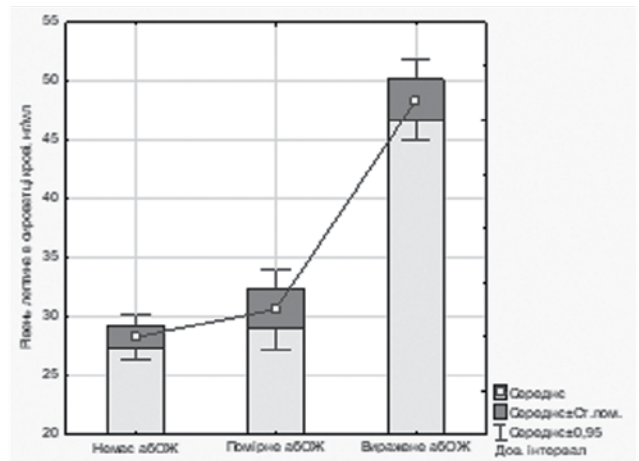
вісцеральної, але й глютеофеморальної жирової тканини.

В процесі дослідження оцінено і середні рівні ВЖК та лептину крові в залежності від наявності та ступеня абдомінального ОЖ. Встановлено, що у осіб із виразним абоЖ рівні ВЖК є статистично значуще вищими як у порівнянні з особами із помірним абоЖ ( $p < 0,01$ ), так і з тими, у кого ОТ не перевищує норму ( $p < 0,0001$ ): відповідно  $0,65 \pm 0,18$  ммоль/л



**Рис. 1.** Залежність рівня вільних жирних кислот у крові від наявності та ступеня абдомінального ожиріння.

**Примітка:** Критерій Краскела-Уолліса: для групи без абдомінального ожиріння  $p < 0,001$ ; з наявністю помірного абдомінального ожиріння  $p < 0,001$ ; з наявністю виразного абдомінального ожиріння  $p < 0,001$ .



**Рис. 2.** Залежність рівня лептину у крові від наявності та ступеня абдомінального ожиріння.

**Примітка:** Критерій Краскела-Уолліса: для групи без абдомінального ожиріння  $p < 0,001$ ; з наявністю помірного абдомінального ожиріння  $p < 0,001$ ; з наявністю виразного абдомінального ожиріння  $p < 0,001$ .

проти  $0,49 \pm 0,17$  ммоль/л та  $0,43 \pm 0,14$  ммоль/л (рис. 1). У пацієнтів із помірним аБОЖ не виявлено статистично значущих відмінностей у порівнянні з особами без аБОЖ.

Доведено, що лептинемія при наявності виразного аБОЖ також статистично значуще збільшується до  $48,40 \pm 19,30$  нг/мл у порівнянні як із підгрупою без аБОЖ так і з помірним аБОЖ ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ): відповідно  $28,28 \pm 11,48$  нг/мл та  $30,64 \pm 14,04$  нг/мл (рис. 2). При аналізі рівня лептина у пацієнтів з помірним аБОЖ та за його відсутності відмінностей не встановлено ( $p=0,21$ ).

При проведенні дослідження також було оцінено наявність та ступінь взаємозв'язків між рівнями ВЖК,

лептину, фракталкіну (маркером запалення жирової тканини), кластерину (маркером системного низькоінтенсивного запалення в організмі), васпіну (маркером розвитку ІР), оментину (маркером розвитку коморбідної серцево-судинної патології), вмістом інсуліну та НОМА-індексом (табл. 3). Доведено, що усі вони взаємопов'язані на рівні статистичної значущості  $p < 0,001$ .

Встановлено, що рівні ВЖК та лептину прямо корелюють із вмістом фракталкіну, кластерину, васпіну, інсуліну та НОМА-індексом; зворотно – із вмістом оментину.

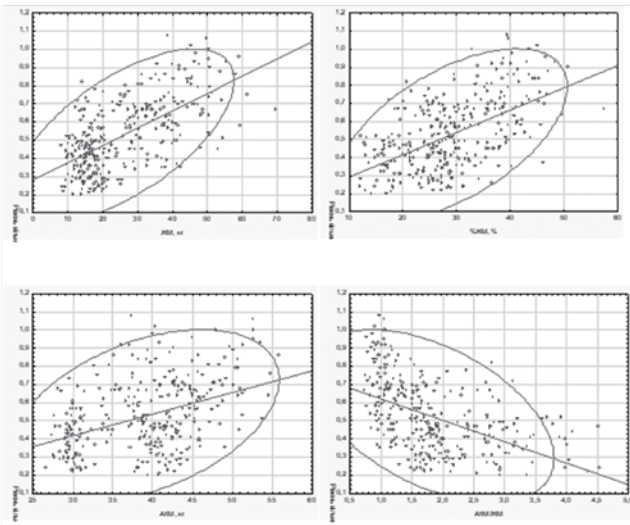
Все це підтверджує наявність взаємозв'язку між вмістом ВЖК та лептину у крові і розвитком

Таблиця 3

**Матриця кореляцій між досліджуваними показниками\***

|                      | Фракталкін | Кластерин | Васпін | Оментин | Інсулін | НОМА-індекс |
|----------------------|------------|-----------|--------|---------|---------|-------------|
| Вільні жирні кислоти | 0,38       | 0,42      | 0,42   | -0,46   | 0,32    | 0,38        |
| Лептин               | 0,35       | 0,37      | 0,38   | -0,43   | 0,34    | 0,39        |

**Примітка:** \* – значущість кореляції на рівні  $p < 0,001$ .



**Рис. 3.** Залежність рівня вільних жирних кислот у крові від жирової, відносної жирової, активної клітинної маси та відношення активної клітинної до жирової маси.

коморбідної ОЖ патології, локальним запаленням жирової тканини, системним низькоінтенсивним запаленням в організмі, рівнем інсуліну крові та ступенем чутливості тканин до нього. Отримані результати підтверджуються даними літератури про те що збільшений рівень лептину у крові сприяє прогресуванню запальних реакцій в організмі [23].

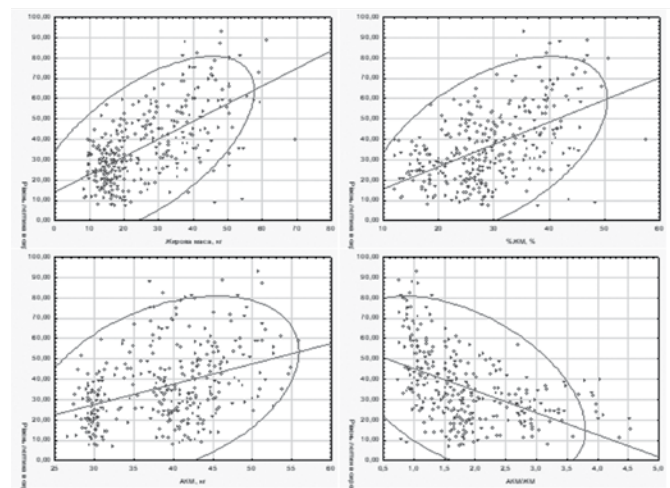
При проведенні даного дослідження оцінено залежність рівнів ВЖК від характеристик складу тіла – ЖМ, %ЖМ, АКМ, відношення АКМ/ЖМ (рис. 3).

Між рівнем ВЖК у сироватці крові і першими трьома параметрами виявлено прямий кореляційний зв'язок: із ЖМ  $r=0,6444$  (рівняння регресії  $[0,2786+0,0096 \cdot \text{ЖМ}]$ ;  $p < 0,001$ ); із АКМ  $r=0,4235$  (рівняння регресії  $[0,0602+0,0119 \cdot \text{АКМ}]$ ;  $p < 0,001$ ); із %ЖМ  $r=0,5614$  (рівняння регресії  $[0,1667+0,0124 \cdot \% \text{ЖМ}]$ ;  $p < 0,001$ ).

Між співвідношенням АКМ/ЖМ та рівнем в циркуляції ВЖК виявлено негативний статистично значущий ( $p < 0,001$ ) кореляційний зв'язок (ступінь кореляції  $r=-0,4899$  (рівняння регресії  $[0,7407-0,1117 \cdot (\text{АКМ}/\text{ЖМ})]$ );  $p < 0,001$ ).

Рівень лептину крові також залежить від особливостей складу тіла (рис. 4). Його зміни при збільшенні ЖМ, %ЖМ та АКМ, зменшенні відношення АКМ/ЖМ є аналогічними до динаміки вмісту ВЖК у крові.

Ступінь кореляційного зв'язку відповідає коефіцієнту  $r=0,6211$  із ЖМ (рівняння регресії  $[13,841+0,8699 \cdot \text{ЖМ}]$ ;  $p < 0,001$ );  $r=0,5289$  із %ЖМ (рівняння регресії  $[4,761+1,0906 \cdot \% \text{ЖМ}]$ ;



**Рис. 4.** Залежність рівня лептину у крові від жирової, відносної жирової, активної клітинної маси та відношення активної клітинної до жирової маси.

$p < 0,001$ );  $r=0,3845$  із АКМ (рівняння регресії  $[-2,8873+1,0086 \cdot \text{АКМ}]$ ;  $p < 0,001$ ) та  $r=-0,5228$  із АКМ/ЖМ (рівняння регресії  $[55,9117-10,7619 \cdot \text{АКМ}/\text{ЖМ}]$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, при проведенні дослідження доведено зв'язок між змінами складу тіла (в першу чергу жирової маси) та вмістом в крові ВЖК та лептину.

Як вже зазначалося, один із важливих впливів ліпотоксичності щодо розвитку коморбідної ОЖ патології – це потенціювання розвитку ІР. В даному дослідженні наявність прямого зв'язку між ІР та метаболізмом ВЖК підтверджено статистичною відмінністю на рівні  $p < 0,001$  середнього вмісту ВЖК в групах осіб із наявністю ІР та з нормальною чутливістю тканин до інсуліну (таблиця 4).

Визначено, що у осіб з ІР рівень ВЖК в середньому складає  $0,57 \pm 0,20$  нг/мл.

Рівень лептину крові – регулятора вмісту ВЖК в крові також значуще ( $p < 0,001$ ) відрізнявся в групі пацієнтів із наявністю ІР у порівнянні із особами з нормальним НОМА індексом. Його середнє значення в групі обстежених із ІР  $40,48 \pm 19,39$  нг/мл.

При проведенні дослідження оцінено і характер взаємозв'язків між ВЖК та лептином. Виявлено, що вони пов'язані між собою прямим кореляційним зв'язком:  $r=0,4610$  (рівняння регресії:  $\text{лептин} = [13,7517+43,0196 \cdot \text{рівень ВЖК у крові}]$ ;  $p=0,0001$  (рис. 5).

З метою комплексної оцінки отриманих даних в результаті множинної покрокової регресії для

Рівні вільних жирних кислот та лептину в сироватці крові обстежених із різною чутливістю тканин до інсуліну

| Показник                      | Статист. параметр | Особи без інсуліно-резистентності (НОМА-IR <2,77) | Особи з наявністю інсуліно-резистентності (НОМА-IR >2,77) | Коефіцієнт кореляції Спірмена с НОМА-IR | U- критерій | P     |
|-------------------------------|-------------------|---|---|---|-------------|-------|
| Вільні жирні кислоти, ммоль/л | Середнє (SD)      | 0,45(0,17)  | 0,57(0,20)  | 0,34                                    | 8864,1      | 0,001 |
|                               | Медіана           | 0,44  | 0,57  |   |             |       |
|                               | [Q1-Q3]           | [0,33-0,56]                                       | [0,43-0,7]  |   |             |       |
| Лептин, нг/мл                 | Середнє (SD)      | 31,42(15,94)                                      | 40,48(19,39)  | 0,33                                    | 9552,1      | 0,001 |
|                               | Медіана           | 30,1  | 37,32   |   |             |       |
|                               | [Q1-Q3]           | [20,09-40,63]                                     | [25,58-52,96]   |   |             |       |

перерахованих змінних були отримані адекватні моделі щодо визначення значень ВЖК та лептину в залежності від інших показників, які досліджувалися (таблиця 5).

Доведено, що рівень ВЖК в крові найбільшою мірою визначається параметрами складу тіла – %ЖМ та АКМ, вміст лептину – %ЖМ, АКМ, рівнем глюкози натще та ВЖК у крові.

Графічне відображення комплексної динаміки змін %ЖМ, вмісту у крові ВЖК, лептину, інсуліну, глюкози

натще та НОМА-індексу представлено на рисунку 6.

Встановлено, що у обстежених осіб, які мають ЖМ понад 25% від загальної маси тіла, вже рееструються метаболічні порушення – НОМА індекс перевищує 2,77, рівень ВЖК зростає до 0,27 ммоль/л і вище; рівень лептину – до 30 нг/мл і вище, інсуліну – до 12 мкОд/мл і вище.

При накопиченні жирової тканини понад 34% від загальної маси тіла у мешканців м. Харкова, залучених до дослідження, визначалися ознаки вже

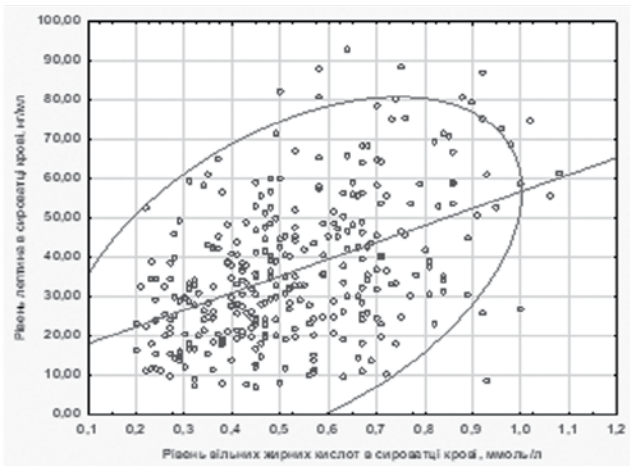
Таблиця 5

Рівняння регресії щодо рівня вільних жирних кислот та лептину в крові в залежності від антропометричних показників та глюкози крові\*

| № з/п | Показник                    | Рівняння регресії   | R2    | F-критерій, р          | Станд. похибка |
|-------|-----------------------------|---|-------|------------------------|----------------|
| 1     | Вільні жирні кислоти, нг/мл | $-0,1284+0,0108 \cdot \%ЖМ+0,0088 \cdot АКМ$                                      | 0,471 | F=111,27<br>p < 0,0001 | 0,149          |
| 2     | Лептин, нг/мл               | $-28,0391+0,7848 \cdot \%ЖМ+0,5812 \cdot АКМ+2,5488 \cdot ГЛЮК+10,9851 \cdot ВЖК$ | 0,412 | F=47,91<br>p < 0,0001  | 14,34          |

**Примітки:** \* – значущість на рівні  $p < 0,001$ ; R2 – коефіцієнт детермінації, F – критерій Фішера; АКМ – активна клітинна маса (кг); %ЖМ – відносна жирова маса тіла (%); ГЛЮК – рівень глюкози натще (ммоль/л); ВЖК – рівень вільних жирних кислот (ммоль/л).





**Рис.5.** Залежність рівня лептину крові від вмісту у ній вільних жирних кислот.

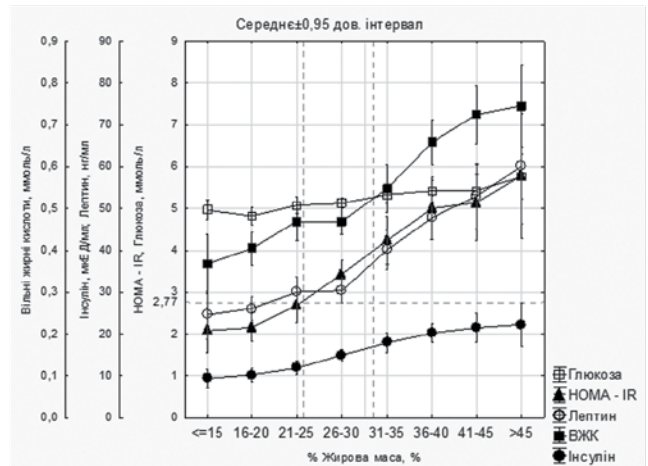
виразної ІР (індекс НОМА >4,00), вміст ВЖК, лептину та інсуліну сягав відповідно 0,4 ммоль/л і вище; 36 нг/мл і вище; 15 мкОд/мл і вище. Рівень глюкози у обстежених залишався в межах норми – від 5,2 до 6,0 ммоль/л.

Таким чином, визначено, що вже при діагностуванні у пацієнта накопичення жирової тканини понад 25% від загальної маси тіла треба розпочинати профілактичні заходи щодо розвитку метаболічних порушень, у тому числі – ІР. Особи, у яких має місце вміст жирової тканини понад 34%, потребують активних лікувально-профілактичних заходів.

Цікавим є і той факт, що швидкість зростання рівня ВЖК у крові мешканців м. Харкова, які залучались до дослідження, не завжди була прямо пропорційною темпу збільшення жирової тканини. Так, при накопиченні жирової тканини від 21 до 26% та від 41 до 45% від загальної маси тіла рівень ВЖК практично не змінювався (див. рисунок 6). Такий феномен підтверджується і закордонними дослідженнями [38-40]. В літературі це пояснюється можливою наявністю на різних етапах накопичення жирової тканини відмінностей у чутливості до інсуліну ключових ферментів, які беруть участь у внутрішньоклітинній деградації тригліцеридів [7-9]. Але це ще потребує експериментального підтвердження [41].

Таким чином, при проведенні даного дослідження доведено взаємозв'язок між накопиченням жирової тканини, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну, запаленням жирової тканини та системного низькоінтенсивного запалення в організмі.

Отримані дані не суперечать результатам інших



**Рис.6.** Рівень НОМА індексу та циркуляторних вільних жирних кислот, лептину, інсуліну, глюкози натще в залежності від відносного вмісту жирової тканини.

**Примітка:** Критерій Краскела-Уолліса: для вільних жирних кислот  $p < 0,001$ ; лептину  $p < 0,001$ ; інсуліну  $p < 0,001$ ; глюкози  $p < 0,001$ ; НОМА-ІР  $p < 0,001$ .

науковців [42-44] відносно ролі ВЖК у розвитку ІР, але в даному дослідженні отримано пріоритетні дані щодо урахування параметрів складу тіла та запальних процесів в організмі в цьому процесі.

Перспективи подальших досліджень. Виходячи з отриманих результатів і даних літератури, у подальшому перспективним є поглиблене вивчення статевих особливостей взаємозв'язку дисліпідемії з ендокринною функцією жирової тканини.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що збільшення маси тіла у осіб із надлишком ваги різного ступеня супроводжується рядом метаболічних зсувів, а саме: зростанням індексу НОМА, підвищенням вмісту вільних жирних кислот та лептину у сироватці крові.

2. У осіб із надлишковим накопиченням жирової тканини виявлено позитивний кореляційний зв'язок між індексом НОМА, рівнями ВЖК та лептину крові і маркерами запалення жирової тканини – фракталкіном, системного низькоінтенсивного запалення – кластерином, метаболічних порушень – васпіном, а також зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ВЖК, лептину крові і секреторним глікопротеїном оментином – компенсаторною молекулою щодо розвитку серцево-судинної патології.

3. Особи різного віку із надлишковою масою тіла та ожирінням 1 ступеня при накопиченні відносної жирової маси понад 25% потребують превентивної

терапії з метою запобігання подальшому розвитку метаболічних порушень.

*Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.*

#### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):815-825.
2. Lobykina EN. Organizatsiya profilaktiki i lecheniya ozhireniya i izbytochnoy massy tela v zroslogo naseleniya krupnogo promyshlennogo tsentra (na primere g. Novokuznetska) [Organization of prevention and treatment of obesity and overweight of adults in a large industrial center] [dissertation]. Novokuzneck; 2009. 331 p. [Russian].
3. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4206-4210.
4. Kusminski CM, Shetty S, Orci L, Unger RH, Scherer PE. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis*. 2009;14:1484-1495.
5. Boden G. Obesity and Free Fatty Acids (FFA). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):635-ix. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.007.
6. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785-789.
7. Large V, Reynisdottir S, Langin D, Fredby K, Klannemark M, Holm C, Arner P. Decreased expression and function of adipocyte-sensitive lipase in subcutaneous adipose fat cells. *J Lipid Res*. 1999;40:2059-2066.
8. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM, Ruge T, Gilbert M, Fielding BA, Frayn KN, et al. Disturbance of fatty acid regulation in obesity: driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*. 2011;60:47-55.
9. Langin D, Dicker A, Tavernier G, Hoffstedt J, Mairal A, Rydén M, Arner E, Sicard A, Jenkins CM, Viguerie N, et al. Lipases of adipocytes and lipolysis defect in human obesity. *Diabetes*. 2005;54:3190-3197.
10. Jocken JW, Langin D, Smit E, Saris WH, Valle C, Hul GB, Holm C, Arner P, Blaak EE. Fatty lipid of fatty tissue and expression of lipoproteins sensitive to hormones, decreases in fat insulin- Steady state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2292-2299.
11. Boden G. Free fatty acids and insulin secretion in humans. *Curr Diab Rep*. 2005;5(3):167-170.
12. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem*. 2006;52(1):19-29.
13. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(2):142-148.
14. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;115(5):911-919.
15. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metabol*. 2003;14(3):137-145.
16. Gualillo O, Ramón J, Juanatey G, Lago F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical Perspectives. *Trends in Cardiovasc Med*. 2007;17(8):275-283.
17. Wang XH, Dou LZ, Gu C. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Trop Med*. 2014; 7(1):55-62. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3.
18. Mm WQ, Fan J, Khor S, Song M, Hong W, Dai X. Serum vaspin levels and vaspin mRNA expression in subcutaneous adipose tissue in women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:98-101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.008.
19. Feng R, Li Y, Wang C, Luo C, Liu L, Chuo F, Li Q, Sun C. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):88-94. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.026.
20. Yan M, Su B, Peng W, Li L, Li H, Zhuang J, Lu Y, Jian W, Wei Y, Li W, Qu S, Xu Y. Association of serum vaspin and adiponectin levels with renal function in patients with or without type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2014;2014:868732. doi: 10.1155/2014/868732.
21. Gorshunska MYu. Omentyn-1 u khvorykh na tsukrovyyi diabet 2 typu: zviazok z aterogenezom [Omentin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: relation to atherogenesis]. *Probl Endokryn Patologii*. 2015;2:15-21. [Ukrainian].
22. Verbovoy AF, Solomonova ES, Pashentseva AV. Leptin, rezistin i omentin u patsientov s narushennoy tolerantnostyu k glyukoze i sakharnym diabetom 2 tipa [Leptin, resistin and omentin in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2012;3(23):52-59. [Russian].
23. Schwarz V. Zhirovaya tkan kak endokrinnyy organ [Fatty tissue as an endocrine organ]. *Problemy*

- Endokrinologii. 2009;55(1):38-44. [Russian].
24. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammation between obesity and metabolic diseases. *J Clin Investig.* 2011;121:2111-2117.
  25. Choi-Miura NH, Takahashi Y, Nakano Y, Tobe T, Tomita M. Identification of the disulfide bonds in human plasma protein SP-40,40 (apolipoprotein-J). *J Biochem.* 1992;112:557-561.
  26. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *Int J Biochem Cell Biol.* 1995;27:633-645.
  27. Spirina MM. Kliniko-diagnosticskoe znachenie issledovaniya plazmennogo fraktalkina pri bronkhialnoy astme [Clinical and diagnostic significance of plasma fractalkine in bronchial asthma] [dissertation]. Astrakhan; 2011. 114 p. [Russian].
  28. Zhuravlyova LV, Lopina NA. Uroven fraktalkina i ego znachenie v prognozirovanii nalichiya i vyrazhennosti ateroskleroticheskogo porazheniya venechnykh sosudov [Fractalkine level and its importance in forecasting presence and severity of coronary atherosclerosis]. *Ukr Kardiolog Zhurn.* 2016;4:62-67. [Russian].
  29. Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2010;24:17-24.
  30. White GE, Tan TC, John AE, Whatling C, McPheat WL, Greaves DR. Fractalkine has antiapoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling. *Cardiovascular Res.* 2010;85:825-835.
  31. Zhuravlyova LV, Lopina NA. Urovni fraktalkina i asimmetrichnogo dimetilarginina u bolnykh ishemicheskoy boleznju serdtsa v zavistnosti ot nalichiya sakharnogo diabeta 2 tipa i kharaktera porazheniya koronarnykh arteriy [Fractalkine and asymmetric dimethylarginine levels in patients with coronary artery disease depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and the character of coronary arteries lesions]. *Nauchnyy rezultat. Meditsina i farmatsiya.* 2016;2(3):11-17. [Russian].
  32. Kujiraoka T, Hattori H, Miwa Y, Ishihara M, Ueno T, Ishii J, Tsuji M, Iwasaki T, Sasaguri Y, Fujioka T, Saito S, Tsushima M, Maruyama T, Miller IP, Miller NE, Egashira T. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:314-322.
  33. Arnold T, Brandlhofer S, Vrtikapa K, Stangl H, Hermann M, Zwiauer K, Mangge H, Karwautz A, Huemer J, Koller D, Schneider WJ, Strobl W. Effect of obesity on plasma clusterin, [corrected] a proposed modulator of leptin action. *Pediatr Res.* 2011;69(3):237-242.
  34. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One.* 2014;9(7):e103351. doi: 10.1371/journal.pone.0103351.
  35. Schwarz V. Vospaleniye kak faktor patogeneza insulinorezistentnosti i sakharnogo diabeta 2 tipa [Inflammation as a factor of the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes]. *Terapevt Arch.* 2009;81(10):74-80. [Russian].
  36. Kravchun NA, Kazakov AV, Karachencev Yul, et al. Sakharnyy diabet 2 tipa: skringing i faktory riska: monografiya [Diabetes mellitus type 2: screening and risk factors: monograph]. Kharkov: Novoe slovo; 2010. 256 p. [Russian].
  37. Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, Nikolaev DV, Starunova OA, Chernykh SP, Eryukova TA, Kolesnikov VA, Melnichenko OA, Ponomareva EG. Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naseleniya Rossii [Bioimpedance study of body composition in the Russian population]. M.: RIO TsNIOIZ; 2014. 493 p. [Russian].
  38. Horowitz JF, Coppack SW, Paramore D, Cryer PE, Zhao G, Klein S. Effect of short-term fasting on lipid kinetics in obese and obese women. *Am J Physiol.* 1999;276:E278-E284.
  39. Large V, Reynisdottir S, Langin D, Fredby K, Klannemark M, Holm C, Arner P. Decreased expression and function of adipocyte-sensitive lipase in subcutaneous adipose fat cells. *J Lipid Res.* 1999;40:2059-2066.
  40. Hellström L, Reynisdottir S. Effect of heredity on obesity on adipocyte lipolysis in obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:340-344.
  41. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity and insulin resistance: time for reassessment. *Diabetes.* 2011;60:2441-2449.
  42. Boden G. Free fatty acids and insulin secretion in humans. *Curr Diab Rep.* 2005;5(3):167-170.
  43. Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem.* 2006;52(1):19-29.
  44. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):142-148.

## РЕЗЮМЕ

**Взаємозв'язок дисліпідемії з запаленням та інсулінорезистентністю у осіб із різною масою тіла****К.В. Місюра**

**Мета роботи** – визначити рівні вільних жирних кислот та лептину у мешканців м. Харкова; дослідити залежність указаних показників від антропометричних параметрів, наявності інсулінорезистентності, маркерів метаболічних порушень, локального запалення жирової тканини, системного низькоінтенсивного запалення.

**Матеріали та методи.** Сформовано 4 групи обстежених: особи з надлишковою масою тіла (n=62); особи з ожирінням 1 ступеня (n=59); 2 ступеня (n=45); 3 ступеня (n=40). Контрольну групу склали 44 особи з нормальною масою тіла. У обстежених визначали індекс маси тіла, обвід талії та стегон. Біоімпедансним методом досліджено жирову масу тіла; глюкозооксидазним – глікемію натще, біохімічним – рівні вільних жирних кислот (ВЖК), імуноферментним – рівні фракталкіну, кластерину, васпіну, оментину, лептину та інсуліну в крові. Розраховано індекс НОМА.

**Результати та обговорення.** У осіб із надлишковою масою тіла рівні ВЖК та лептину у сироватці крові були статистично значуще вищими у порівнянні з обстеженими з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$  та  $p < 0,001$ ). У пацієнтів із ожирінням реєструвалося зростання цих показників порівняно з особами з надлишковою масою тіла ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$ ). Рівні лептину статистично значуще зростали зі збільшенням ступеня ожиріння. У осіб із ожирінням 1 та 2 ступеня відмінностей у рівнях ВЖК не встановлено.

Ступінь кореляції між індексом маси тіла і рівнем циркуляторних ВЖК  $-r=0,637$  ( $p < 0,001$ ), лептином –  $r=0,633$  ( $p < 0,001$ ).

Встановлено, що рівні ВЖК та лептину прямо корелюють із вмістом фракталкіну ( $p < 0,001$ ), кластерину ( $p < 0,001$ ), васпіну ( $p < 0,001$ ), інсуліну ( $p < 0,001$ ) та НОМА-індексом ( $p < 0,001$ ); зворотно – із вмістом оментину ( $p < 0,001$ ).

Визначено, що у осіб, які мають жирову масу понад 25% від загальної маси тіла, вже реєструються метаболічні порушення – НОМА індекс перевищує 2,77, рівень ВЖК зростає до 0,27 ммоль/л і вище; рівень лептину – до 30 нг/мл і вище, інсуліну – до 12 мкОд/мл і вище. При накопиченні жирової тканини понад 34% від загальної маси тіла визначалися

ознаки виразної інсулінорезистентності (індекс НОМА  $>4,00$ ), вміст ВЖК, лептину та інсуліну сягав відповідно 0,4 ммоль/л і вище; 36 нг/мл і вище; 15 мкОд/мл і вище.

**Висновки.** Збільшення маси тіла супроводжується рядом метаболічних зсувів, а саме: зростанням індексу НОМА, підвищенням вмісту ВЖК та лептину у сироватці крові. Особи, які мають накопичення відносної жирової маси понад 25%, потребують превентивної терапії з метою запобігання подальшому розвитку метаболічних порушень.

**Ключові слова:** ожиріння, надлишкова маса тіла, жирова маса тіла, вільні жирні кислоти, інсулін, фракталкін, кластерин, васпін, оментин, лептин, інсулін.

## РЕЗЮМЕ

**Взаимосвязь дислипидемии с воспалением и инсулинорезистентностью у лиц с различной массой тела****Е.В. Мисюра**

**Цель работы** – определить уровни свободных жирных кислот и лептина у жителей г. Харькова; исследовать зависимость указанных показателей от антропометрических параметров, наличия инсулинорезистентности, маркеров метаболических нарушений, локального воспаления жировой ткани, системного низкоинтенсивного воспаления.

**Материалы и методы.** Сформированы 4 группы обследованных: лица с избыточной массой тела (n=62); лица с ожирением 1 степени (n=59); 2 степени (n=45); 3 степени (n=40). Контрольную группу составили 44 человека с нормальной массой тела. У обследованных определяли индекс массы тела, окружность талии и бедер. С помощью биоимпедансного метода исследована жировая масса тела, глюкозооксидазным – уровень глюкозы в крови натощак, биохимическим – содержание свободных жирных кислот (СЖК), иммуноферментным – уровни циркулирующих фракталкина, кластерина, васпина, оментина, лептина и инсулина. Рассчитан индекс НОМА.

**Результаты и обсуждение.** У лиц с избыточной массой тела уровни СЖК и лептина в сыворотке крови были статистически значимо выше в сравнении с обследованными, имевшими нормальную массу тела ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). У пациентов с ожирением зарегистрирован рост этих показателей по сравнению с лицами с избыточной массой тела ( $p$

<0,001 и  $p < 0,001$ ). Уровни лептина статистически значимо росли с увеличением степени ожирения. У лиц с ожирением 1 и 2 степени различий в уровнях СЖК не установлено.

Степень корреляции между индексом массы тела и уровнем циркулирующих СЖК –  $r=0,637$  ( $p < 0,001$ ), лептином –  $r=0,633$  ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что уровни СЖК и лептина прямо коррелируют с содержанием фракталина ( $p < 0,001$ ), кластерина ( $p < 0,001$ ), васпина ( $p < 0,001$ ), инсулина ( $p < 0,001$ ) и НОМА-индексом ( $p < 0,001$ ), обратно – с уровнем оментина ( $p < 0,001$ ).

Выявлено, что у лиц, имеющих жировую массу более 25% от общей массы тела, уже регистрируются метаболические нарушения – НОМА индекс превышает 2,77, уровень СЖК возрастает до 0,27 ммоль/л и выше; уровень лептина – до 30 нг/мл и выше, инсулина – до 12 мкЕд/мл и выше. При накоплении жировой ткани свыше 34% от общей массы тела определялись признаки выраженной инсулинорезистентности (индекс НОМА  $> 4,00$ ), содержание СЖК, лептина и инсулина достигали соответственно 0,4 ммоль/л и выше; 36 нг/мл и выше 15 мкЕд/мл и выше.

**Выводы.** Увеличение массы тела сопровождается рядом метаболических сдвигов, а именно: ростом индекса НОМА, повышением содержания СЖК и лептина в сыворотке крови. Лица, имеющие относительную жировую массу более 25%, нуждаются в проведении превентивной терапии с целью предотвращения дальнейшего развития метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** ожирение, избыточная масса тела, жировая масса тела, свободные жирные кислоты, инсулин, фракталин, кластерин, васпин, оментин, лептин, инсулин.

## SUMMARY

### Dyslipidemia interaction with inflammation and insulin resistance in subjects with different body weight

*Misyura EV*

**The aim** – to determine the free fatty acids and leptin levels in the inhabitants of Kharkiv; to study the dependence of these indicators on anthropometric parameters, the presence of insulin resistance, markers of metabolic disorders, local adipose tissue inflammation, systemic low-intensity inflammation.

**Materials and methods.** The 4 groups of the surveyed were formed: subjects with excess body weight ( $n=62$ ); subjects with 1 degree of obesity ( $n=59$ ); 2 degree

( $n=45$ ); 3 degree ( $n=40$ ). The control group consisted of 44 subjects with normal body weight. In the surveyed the body weight index, waist and hip circumference were determined. With the bioimpedance method it was evaluated the body adipose mass; with the glucose oxidase method – fasting glycemia, with the biochemical method - free fatty acids (FFA) level, with the immune enzyme method – circulating fractalkine, clusterin, vaspin, omentin, leptin and insulin were evaluated levels. The HOMA index was calculated.

**Results and discussion.** In subjects with excess body weight FFA and leptin levels in serum were statistically significantly higher compared to those with normal body weight ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). In obese patients, the increase in these rates was recorded for subjects with excess body weight ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Levels of leptin increased statistically significantly with an increase in the degree of obesity. In subjects with obesity 1 and 2 degrees the difference in levels of FFA is not established.

The degree of correlation between the body weight index and the level of circulating FFA –  $r=0,637$  ( $p < 0,001$ ), leptin –  $r=0,633$  ( $p < 0,001$ ).

It was found that FFA and leptin levels directly correlated with the fractalkine ( $p < 0,001$ ), clusterin ( $p < 0,001$ ), vaspin ( $p < 0,001$ ), insulin ( $p < 0,001$ ) content and HOMA index ( $p < 0,001$ ), reverse correlation was established with omentin ( $p < 0,001$ ) content.

It has been determined that metabolic disturbances already registered in subjects with an adipose mass of more than 25% of the total body weight: HOMA index exceeds 2.77, FFA level increases to 0.27 mmol/l and above; leptin level – up to 30 ng/ml and above, insulin level – up to 12  $\mu$ U/ml and above. With accumulation of adipose tissue more than 34% of the total body weight signs of expressive insulin resistance (HOMA index  $> 4.00$ ), FFA, leptin and insulin levels were determined to be 0.4 mmol/l and higher; 36 ng/ml and above; 15  $\mu$ U/ml and above.

**Conclusions.** Body weight gain is accompanied by a number of metabolic abnormalities, namely: HOMA index increases, FFA and leptin content in the blood serum increase. The subjects with relative adipose mass accumulation of more than 25% need a therapy to prevent the further development of the metabolic disorders.

**Key words:** obesity, overweight, adipose mass, free fatty acids, insulin, fractalkine, clusterin, vaspin, omentin, leptin, insulin.

*Дата надходження до редакції 31.07.2017 р.*