

И.П. КайдашевВысшее государственное учебное заведение
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации

В современных условиях формируется совокупность эволюционно новых причинных факторов, которые могут вызывать развитие нового патологического состояния (болезни?), реализуясь с помощью эволюционно закрепленных типовых патологических процессов, но с определенной специфичностью. Такая группа факторов включает снижение физической активности, увеличение калоража потребляемой пищи, изменение спектра инфекционных агентов и т.д. Соответственно, каждый из таких факторов (отдельно и в совокупности) влияет на организм, вступает во взаимодействие с клетками и тканями организма, вызывая развитие инсулинорезистентности, липотоксичности, ожирения, иммунного воспаления и др. При этом последовательность возникновения этих связанных между собой явлений определяется реактивностью организма, включающей весь набор доступных для организма адаптивных ответов, в том числе все унаследованные нормы реакций, а также ненаследственные программы, связанные с индивидуальным онкогенетическим опытом, сохраненные иммунологической памятью и «нейропамятью».

Ключевые слова: системное воспаление, образ жизни, увеличение калоража, болезни цивилизации.

Введение

В настоящее время в связи с изменением образа жизни и факторов внешней среды наблюдается стремительное развитие представления о болезнях цивилизации. Эволюционно организм человека приобретал способность реагировать на различные экзогенные факторы, которые преимущественно представлены экстремальными негативными влияниями, — недостаток питательных веществ, механические повреждения, термические и химические факторы, инфекционные агенты (преимущественно бактерии) и т.д.

В современных условиях развития цивилизации человек сталкивается с реструктуризацией таких факторов. Недостаток питательных веществ сменяется их избытком с преобладанием легкоусвояемых углеводов, рафинированных жиров, минимизируются механические повреждения, уменьшается диапазон температур, изменяется спектр волновых воздействий, увеличивается число и концентрация биологически активных ксенобиотиков. Изменяется спектр микроорганизмов — уменьшается число заболеваний, вызванных бактериями, при увеличении количества вирусных и внутриклеточных возбудителей. Увеличивается продолжительность искусственного светового дня.

При таком новом сочетании факторов, воздействующих на современного человека, используются уже существующие эволюционно закрепленные типовые реакции, поскольку быстрое развитие цивилизации не оставляет достаточно времени для эволюционирования новых механизмов или регулярных/управляющих систем

с целью их «тюнинга» в новых условиях жизни.

Таким образом, в современных условиях формируется совокупность эволюционно новых причинных факторов, которые могут вызывать развитие нового патологического состояния (болезни?), реализуясь с помощью эволюционно закрепленных типовых патологических процессов, но с определенной специфичностью. Такая группа факторов включает снижение физической активности, увеличение калоража потребляемой пищи, изменение спектра инфекционных агентов и т.д. Соответственно, каждый из таких факторов (отдельно и в совокупности) влияет на организм, вступая во взаимодействие с клетками и тканями организма, вызывает развитие инсулинорезистентности, липотоксичности, ожирения, иммунного воспаления и т.д. При этом очередность возникновения этих связанных между собой явлений определяется реактивностью организма, включающей весь набор доступных для организма адаптивных ответов, в том числе все унаследованные нормы реакций, а также ненаследственные программы, связанные с индивидуальным онкогенетическим опытом, сохраненные иммунологической памятью и «нейропамятью».

В настоящее время хорошо известно о существовании связи между хроническим воспалением и накоплением энергии (в частности жировой ткани). Первые наблюдения повышения уровня фактора некроза опухоли (ФНО)- α в жировой ткани мышей с ожирением обосновали развитие у них хронического воспаления (Hotamisligil G.S. et al., 1993). Эта концепция в даль-

нейшем подтверждена многочисленными исследованиями повышения уровня других цитокинов воспаления — С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, ингибитора активатора плазминогена (ИАП)-1 при ожирении. Воспаление, которое реализуется на фоне ожирения, можно охарактеризовать как хроническое, системное, низкой интенсивности и не связанное с какими-либо инфекциями (Yuan M. et al., 2001). В зарубежной литературе используется термин «системное воспаление», поскольку повышается концентрация воспалительных цитокинов в циркулирующей крови.

Каскад биологических событий, который формирует естественную защиту организма от повреждения или инфекционных факторов, является жизненно необходимой частью иммунной системы. Как правило, этот процесс представляет собой быстрый ответ со значительным повышением уровня медиаторов воспаления в циркуляции (Gabay C., Kushner I., 1999). К примеру, у здоровых людей среднего возраста концентрация СРБ может повышаться при инфекциях или травмах в >1000 раз (Ballou S.P., Kushner I., 1992). Общепринято, что повышение уровня СРБ в сыворотке крови >10 мг/л отражает наличие клинически значимого воспаления (Morley J.J., Kushner I., 1982). Американская кардиологическая ассоциация установила, что у лиц с уровнем СРБ >3 мг/л риск развития кардиоваскулярной патологии в 2 раза превышает таковой у лиц с концентрацией СРБ <1 мг/л (Pearson T.A. et al., 2003). Не только СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , но и некоторые другие белки-реактанты острой фазы, цитокины и их растворимые

рецепторы достоверно связаны с повышенным риском развития некоторых хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и т.д. ИЛ-6 и ФНО- α способны усиливать синтез СРБ в гепатоцитах (Heinrich P.C. et al., 1990).

Поведенческие факторы могут быть связаны с хроническим низкоинтенсивным воспалением (с незначительным повышением концентрации биомаркеров) и вследствие этого — с некоторыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися воспалением.

Логично, что изменение образа жизни, коррекция поведенческих факторов могут вызывать некоторое снижение уровня хронического системного воспаления, что может иметь немаловажное клиническое значение. Многие фармакологические воздействия (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, тиазолидинионы и т.д.) способны уменьшать интенсивность воспаления, что доказывают данные клинических исследований о снижении концентрации СРБ в плазме крови (Ridker P.M. et al., 2005).

Другие маркеры воспаления — такие как ИЛ-6, ФНО- α , рецепторы ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-18 и антагонист рецептора ИЛ-1 — также повышены у лиц с ожирением (Giugliano F. et al., 2004). Такие белки острой фазы, как гаптоглобин, белок амилоида А в сыворотке крови имеют повышенные уровни у людей с увеличенным содержанием жира в организме (Yang R.-Z. et al., 2004). Кроме того, получены доказательства, что не только общее количество жира, но и висцеральный (абдоминальный) жир может выступать независимым предиктором воспаления (Saijo Y. et al., 2004). В нескольких исследованиях показано, что количество висцерального жира лучше коррелирует с уровнем СРБ, чем другие критерии ожирения, в том числе масса жира (Forouhi N.G. et al., 2001; Saijo Y. et al., 2004).

Как известно, жировая ткань функционирует как орган, продуцирующий цитокины, реактанты острой фазы воспаления и т.д. Источником этих «адипокинов» являются не адипоциты как таковые, а инфильтрирующие жировую ткань макрофаги (Weisberg S.P. et al., 2003). Имеются данные, что уровень ИЛ-6 и растворимых рецепторов ФНО- α , высвобождаемых подкожной жировой тканью, коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) и содержанием жира в организме. Уровень экспрессии гена и белка ФНО- α подкожной жировой тканью и висцеральной жировой тканью у лиц с ожирением выше, чем у лиц с нормальной массой тела (Winkler G. et al., 2003).

Таким образом, у лиц с повышенным содержанием жировой ткани наблюдается повышенная экспрессия и секреция цитокинов.

Источник воспаления

Важным вопросом является определение источника воспаления, маркером которого может быть накопление (аккумуля-

ция) энергии при участии жирных кислот и глюкозы. В общем виде метаболизм жирных кислот и глюкозы включает диацилглицерид (ДАГ), церамид и активные формы кислорода (АФК).

Данные вещества активируют воспалительный ответ с участием нескольких механизмов — субстанции могут напрямую взаимодействовать с сигнальными киназами клеток: протеинкиназой С (protein kinase C — PKC), с-JUN NH2-терминальной киназой (с-JUN NH2-kinase — JNK), ингибитор-кВ киназой (inhibitor-кВ-kinase — IKK) и др. (Brose N., Rosenmund C., 2002).

Также может наблюдаться действие через мембранные рецепторы клеток к липидам — TLR4, CD36 (Weigert C. et al., 2004). Источником АФК может являться окисление жира и глюкозы в митохондриях, при этом АФК могут индуцировать активацию провоспалительных киназ — JNK и IKK. Также липиды могут вызывать стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) с активацией JNK и IKK (Halberg N. et al., 2008). В случае ограничения поступления калорий снижается уровень метаболизма глюкозы и жирных кислот, уменьшается интенсивность воспаления.

При ожирении жировая ткань является основным источником хронического воспаления (Ye J. et al., 2007). Адипоциты и макрофаги жировой ткани (МЖТ) выступают основными продуцентами воспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1), ИАП-1 и т.д. Кроме того, адипоциты секретируют такие адипокины, как лептин и адипонектин, участвующие в регуляции воспаления. Современные исследования показали, что увеличение массы жировой ткани приводит к развитию местного ответа на гипоксию (Halberg N. et al., 2009). Ответ на гипоксию выступает основой стрессорного ответа жировой ткани: оксидативный стресс, стресс ЭР и воспалительный стресс (Khan T. et al., 2009). Гипоксия приводит к активации транскрипционных факторов NF-кВ (nuclear

factor-kappa B — ядерный фактор каппа В) и HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) в адипоцитах и МЖТ, что приводит к развитию хронического воспаления. В свою очередь, ответ на гипоксию вызывает еще большее увеличение массы жировой ткани. Ограничение энергии (уменьшение количества потребляемых калорий) может приводить к уменьшению объема жировой ткани, снижению или отсутствию факторов риска воспаления (гипоксия жировой ткани, накопление липидов, стресс ЭР, оксидативный стресс и т.д.).

Регуляторное взаимодействие воспаления и накопления энергии

Воспаление, наблюдающееся в жировой ткани, по-видимому, служит местным регуляторным сигналом в жировой ткани и системным — для затрат энергии (рисунок).

Быстрый рост жировой ткани приводит к увеличению ее массы. На стадии, когда ангиогенез и расширение сосудов не в состоянии обеспечивать требований кровообращения в жировой ткани, развивается ее гипоксия. Гипоксия, в свою очередь, индуцирует ангиогенез и воспаление. В жировой ткани воспаление ингибирует экспансию адипоцитов и их дифференцировку, изменяет секрецию эндокринных факторов и индуцирует ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса (Suzawa M. et al., 2003). Местный ответ индуцирует формирование системного ответа вследствие высвобождения цитокинов и свободных жирных кислот из жировой ткани.

Ингибирование адипоцитов

Основной функцией адипоцитов является накопление и хранение жиров, кроме того, они секретируют множество цитокинов и гормонов. Воспалительные цитокины ингибируют многие функции адипоцитов — дифференцировку преадипоцитов,

Рисунок



индукцию липолиза, угнетение экспрессии адипонектина в зрелых адипоцитах.

Такая угнетающая активность хорошо изучена для ФНО- α и ИЛ-1 (Ye J., 2008). На молекулярном уровне воспаление ингибирует пути передачи инсулинового сигнала и активность PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ) — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в адипоцитах (Saltiel A.R., Kahn C.R., 2001).

Нарушение обмена липидов и баланса цитокинов отвечает за развитие инсулинорезистентности во всем организме как результата нарушенной передачи инсулинового сигнала в клетках многих органов (скелетных мышц, печени и жировой ткани) (Faip J.N., 2006). Инсулинорезистентность может приводить к гипергликемии, сопровождающейся экскрецией глюкозы с мочой, и развитию сахарного диабета 2-го типа. В таком случае сахарный диабет 2-го типа можно рассматривать как экстремальное состояние организма, направленное на избавление от избытка энергии и предотвращение ее накопления в организме.

Ремоделирование жировой ткани

При ожирении основным маркером местного воспаления в жировой ткани является макрофагальная инфильтрация. Макрофаги жировой ткани предметно изучаются с 2004 г., когда впервые выявлена их активация у мышей с ожирением. Таким образом, был раскрыт источник ФНО- α в жировой ткани, поскольку зрелые адипоциты продуцируют очень малые количества цитокина (Pang C. et al., 2008). Однако биологическое значение макрофагальной инфильтрации является не до конца изученным.

Накапливается все большее количество доказательств того, что макрофаги необходимы для ремоделирования жировой ткани и адипогенеза. Макрофаги могут усиливать стимуляцию ангиогенеза в жировой ткани (Christiaens V., Lijnen H.R., 2010), продуцируя множество ангиогенных факторов: тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor — PDGF), трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor- β — TGF- β) и фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor — HGF), содержание которых повышено в жировой ткани пациентов с ожирением (Cho C.H. et al., 2007).

Такая активность макрофагов необходима для роста жировой ткани у мышей с ожирением и без него (Chida D. et al., 2006; Christiaens V., Lijnen H.R., 2010). В условиях ограничения поступающих калорий, увеличение объема жировой ткани находится под контролем, при этом отсутствуют факторы риска для активации макрофагов в жировой ткани.

Мобилизация «топлива»

Воспаление является мощным фактором мобилизации энергии из депо. Мобилизация энергии из депо жировой ткани

(жирные кислоты) в другие ткани находится под контролем нервной системы и гормонов/цитокинов. Такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и другие, активируют выход энергии из адипоцитов путем усиления липолиза, при котором из триглицеридов под воздействием гидролиза образуются свободные жирные кислоты (СЖК) и поступают в системный кровоток. СЖК затем в нормальных условиях окисляются в митохондриях с образованием аденозинтрифосфата. Повышенное образование СЖК может приводить к усилению расходования энергии. Однако, когда образование СЖК превышает потребление, СЖК могут запасаться не только в адипоцитах в форме эктолипидических депозитов жира. В условиях ограничения поступления калорий продукция СЖК снижается как следствие уменьшения потребления калорий с соответственным ослаблением риска формирования депозитов эктолипидического жира. Такая стратегия может предупреждать развитие атеросклероза и жировой болезни печени.

Потребление энергии

Воспалительные цитокины могут участвовать в регуляции потребления и расходования энергии. ИЛ-1 и ИЛ-6 снижают уровень потребления пищи и предупреждают гиперфагию (Wallenius V. et al., 2002; Pamiir N. et al., 2009). Такие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , вызывают расходование энергии (Klir J.J. et al., 1993). Спектр физиологической активности цитокинов объясняется их действием на центральную нервную систему (Häcker N., Karin M., 2006).

Таким образом, воспалительные цитокины могут выступать в качестве сигнала, предупреждающего ожирение путем изменения потребления и расхода энергии. Кроме того, воспалительные цитокины служат связующим звеном между периферическими тканями и центральной нервной системой при контроле энергетического баланса.

Расходование энергии при воспалении

Описанная биологическая активность воспалительных цитокинов, направленная на адипоциты и нейроны, предполагает, что воспаление может угнетать накопление энергии. Эти вещества способны активировать потребление пищи, что подтверждается в исследованиях на трансгенных мышцах с хроническим воспалением и в исследованиях инфузий цитокинов.

На трансгенных мышцах проведено исследование ИКК β /NF- κ B сигнального пути. Этот путь является основным сигнальным путем воспаления. Активное изучение его началось после выявления факта, что ингибитор карра-В- β -киназа (ИКК β) индуцирует инсулинорезистентность у мышей с ожирением (Yuan M. et al., 2001). При ожирении ИКК β активируется под действием нескольких внутриклеточных сигналов — АФК, стресса ЭР, ДАГ, церамида. Кроме

того, ИКК β активируется и внеклеточными сигналами — ФНО- α , ИЛ-1, жирными кислотами, гипоксией. ИКК β вызывает активацию NF- κ B путем фосфорилирования ингибитора κ B- α (I- κ B- α — I κ B α) (Baeuerle P.A. et al., 1994).

NF- κ B является вездесущим транскрипционным фактором (Gao Z. et al., 2006), в классическом пути активация NF- κ B опосредована ИКК β -индуцированным фосфорилированием, протеасомно-опосредованной деградацией I κ B α (Baeuerle P.A. et al., 1994). В ответ на стресс NF- κ B вызывает мобилизацию липидов путем супрессии активности PPAR γ в ядре (Tisdale M.J., 1997). Это приводит к транскрипции воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, MCP-1 и т.д.).

При включении альтернативного пути NF- κ B активируется гипоксией в отсутствие деградации I κ B α . Этот тип активации NF- κ B в адипоцитах и макрофагах обеспечивает развитие хронического воспаления в жировой ткани лиц с ожирением (Halberg N. et al., 2009). Повышение активности NF- κ B может усиливать расходование энергии. Такая способность NF- κ B хорошо изучена при кахексии (Tang T. et al., 2010).

Был также изучен энергетический метаболизм у трансгенных мышей с повышенной активностью NF- κ B. Транскрипционная активность NF- κ B в этих исследованиях усиливалась либо повышенной экспрессией его компонента NF- κ B/p65 (RELA) в жировой ткани, либо инактивацией компонента NF- κ B/p50 (NF- κ B1) общим выключением гена (Matsuki T. et al., 2003). В этих моделях отмечалось повышение уровня ФНО- α и ИЛ-6 в крови и усиление расхода энергии в течение дня и ночи.

При этом наблюдалось повышение расхода кислорода и продукции углекислого газа (CO $_2$) у мышей. Двигательная активность у этих животных не изменялась, но потребление пищи выросло, повышались уровни ФНО- α и ИЛ-6 в жировой ткани и макрофагах. В условиях диеты с высоким содержанием жира обе линии мышей были защищены от развития ожирения и инсулинорезистентности (Matsuki T. et al., 2003).

Полученные результаты предполагают, что транскрипционный фактор NF- κ B усиливает расход энергии и тормозит ее накопление. Активность NF- κ B, направленная на расходование энергии, может опосредоваться цитокинами воспаления.

Таким образом, NF- κ B может увеличивать расход энергии с помощью повышения уровня цитокинов воспаления. В двух экспериментальных моделях на трансгенных мышцах с активацией NF- κ B наблюдалось развитие системного воспаления с повышением концентраций ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови (Matsuki T. et al., 2003).

Экспрессия матричной РНК ФНО- α и ИЛ-1 была повышена в жировой ткани и макрофагах. Уровень этих цитокинов положительно коррелирует с уровнем энергетических затрат в организме (Tang T. et al., 2010). У трансгенных мышей

с дефицитом этих цитокинов или их рецепторов усиливалось накопление энергии, что предполагало снижение уровня энергозатрат. Такой положительный баланс энергии наблюдался у животных с дефицитом ФНО- α и ИЛ-1 и ИЛ-6 (Klir J.J. et al., 1993). Напротив, когда у трансгенных мышей усиливалась активность указанных цитокинов, снижалось накопление энергии с развитием «худого» фенотипа (Somm E. et al., 2005).

Цитокины могут регулировать энергетический баланс, действуя на гипоталамус, используя механизмы центральной нервной системы (Klir J.J. et al., 1993; Häcker H., Karip M., 2006). Кроме центральных механизмов цитокины могут использовать и периферический — путем активации митохондрий в клетках тканей с последующим повышением энергозатрат.

ФНО- α и ИЛ-1 усиливают митохондриальные функции путем активации PGC-1 (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha — PPAR γ коактиватор-1) (Guttridge D.C. et al., 2000). Такая активность воспалительных цитокинов может регулировать потребление энергии в клетках тканей, богатых митохондриями, таких как печень, скелетные мышцы и бурая жировая ткань.

Таким образом, воспаление может быть мишенью действия лекарственных препаратов в терапевтической коррекции энергетического метаболизма (Fontana L., 2009).

Ограничение калоража и хроническое воспаление

Многие исследования показали, что ограничение калоража (ОК) снижает уровень циркулирующих цитокинов воспаления и активность сигнальных путей при воспалении в различных тканях (Muzumdar R. et al., 2008). ОК способно снижать общий уровень воспалительного ответа в организме. Дополнительные благоприятные эффекты ОК могут быть связаны с уменьшением объема висцерального жира и реактивности жировой ткани (Gabriely I. et al., 2002). Получены данные о том, что увеличение части жировой ткани при старении является основой множества патогенных факторов, включая инсулинорезистентность, дислипидемию, атеросклероз, гиперкоагуляцию и гипертензию (Smith J.V. et al., 2004). При этом необходимо помнить, что важные компонен-

ты воспалительного процесса связаны с висцеральным и эктопическим жиром (Gabriely I. et al., 2002). Например, данные исследований свидетельствуют, что подкожный жир оказывает благоприятные эффекты на липидный и энергетический гомеостаз и даже противодействует отрицательным эффектам висцеральной жировой ткани (Smith J.V. et al., 2004).

Очень важными являются данные о благоприятных эффектах ОК у людей и животных с нормальной массой тела (Nicklas B.J. et al., 2005), подчеркивающие, что не только уменьшение объема жировой ткани является медиатором позитивного действия ОК. Данный факт доказывает, что именно уменьшение накопления энергии является наиболее важным моментом в контроле воспаления, поскольку может проявляться и у больных с ожирением, и у лиц с нормальной массой тела. Более того, полученные обнадеживающие данные, что уменьшение массы тела и повышение физических нагрузок может быть не менее эффективным, чем медикаментозная терапия (Guergo-Romero F., Rodríguez-Morán M., 2003).

Ниже обобщены и проанализированы доступные современные данные о влиянии коррекции поведения, в частности уменьшения массы тела и воздействия физических нагрузок, на уровень маркеров воспаления.

Результаты исследований по контролю массы тела

Связь между избытком жировой ткани (согласно повышению ИМТ или прямой оценки состава организма) и повышением концентрации СРБ наблюдается среди всех возрастных групп: детей, взрослых, лиц пожилого возраста, а также среди пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и кардиоваскулярной патологией (Bastard J.P. et al., 2000a). Гипотеза о том, что увеличенная масса жировой ткани отвечает за развитие хронического воспаления, подтверждается данными, что уменьшение массы тела снижает уровень воспаления (таблица).

Как видно из данных таблицы, после уменьшения массы тела вследствие краткосрочного интенсивного ограничения рациона наблюдается снижение уровня таких маркеров воспаления, как СРБ, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α и его рецепторов (Ziccardi P. et al., 2002).

Другие методы воздействия, направленные на уменьшение массы тела, также уменьшали выраженность воспалительного процесса. Тем не менее, остается много неясного в понимании природы воздействия уменьшения массы тела на продукцию СРБ (Moldoveanu A.I. et al., 2001).

Роль физической активности в регуляции воспаления

Известно, что резкое повышение физической нагрузки приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов и реактантов острой фазы. В то же время регулярные и длительные физические нагрузки могут снижать базальную концентрацию маркеров воспаления (Gefkrek D.F. et al., 2001).

Проведено множество исследований, которые показали наличие обратной зависимости между повышением концентрации СРБ в плазме крови, а также других цитокинов, от уровня физической активности (Colbert L.H. et al., 2004).

Большинство исследований по изучению уменьшения массы тела вследствие ограничения рациона показали линейную зависимость между уменьшением массы тела и снижением активности воспаления.

Один из механизмов воздействия уменьшения массы тела на уровень системного воспаления — уменьшение продукции цитокинов жировой тканью. Во многих исследованиях показано, что снижение рациона влияет на экспрессию генов и продукцию цитокинов в подкожной жировой ткани, а также способствует снижению продукции ФНО- α и ИЛ-6.

Получены данные, что коррекция образа жизни приводит к снижению экспрессии провоспалительных и повышению противовоспалительных генов. Показано, что у пожилых людей концентрации СРБ и ИЛ-6 обратно коррелировали с объемом физической нагрузки даже при нормализации ИМТ (Gielen S. et al., 2003). Похожие данные были получены и при восстановлении пациентами привычного объема домашней активности и рабочих нагрузок.

Таким образом, увеличение объема физической активности приводит к снижению риска появления высоких концентраций маркеров хронического воспаления. Взаимоотношение между физической ак-

Таблица Общие результаты клинических исследований воздействия уменьшения массы тела на уровень системных маркеров воспаления

Направленность воздействия	Характеристика воздействия для уменьшения массы тела	Длительность	Воздействие на массу тела	Воздействие на маркеры воспаления	Ссылки
Интенсивное краткосрочное ограничение рациона	600–1360 ккал/день, диета с ограничением энергии	3–12 нед	↓ массы тела на 3,1–8,5%; ↓ массы жира	↓ СРБ на 14–26%; ↓ ИЛ-6 на 17–49%; ↓ рецептора ФНО	Bastard J.P. et al., 2000b Ziccardi P. et al., 2002 Xydakis A. et al., 2004
Длительное изменение образа жизни	Диета с ограничением энергии 925–1480 ккал/день; повышение физической активности; повышение аэробной физической активности	6–24 мес	↓ массы тела на 25%; ↓ массы жира на 12,4–12,6%; ↓ ИМТ	↓ СРБ на 7–44%; ↓ ИЛ-6 на 24–62%	Esposito K. et al., 2003 Valsamakis G. et al., 2004
Медикаментозное или хирургическое воздействие	Желудочный шунт; сибутрамин 10–15 мг/сут; бандаж желудка	6–12 мес	↓ массы тела на 45–62%; ↓ массы жира	↓ СРБ на 10–70%; ↓ ИЛ-6 на 59%	Nicklas B. et al., 2004
Рандомизированные контролируемые исследования	Диета с ограничением энергии 1300–1500 ккал/сут, изменение образа жизни	18–24 мес	↓ массы тела на 5,1–14,7%	↓ СРБ на 3–34%; ↓ ИЛ-6 на 11–33%	Ouchi N. et al., 2003

тивністю і запаленням не залежить від ожиріння, визначеного ІМТ. Поскільки ІМТ не є прямим показателем кількості жиру в організмі, залишається до кінця не висвітленим питання про різницю у пацієнтів з ожирінням і абдоминальним ожирінням.

Персистируюче низкоінтенсивне запалення може бути важливим патофізіологічним компонентом багатьох хронічних захворювань. В зв'язі з цим надзвичайно важливою є розробка терапевтичних стратегій для зниження рівня такого запалення. Існують дуже мало достовірних наукових даних про можливість зниження рівня запалительних маркерів, що відповідають верхнім границям референтних значень.

Висновки

Таким чином, зміна образу життя сучасного людини, переважно пов'язане з гіподинамією, підвищенням калоража вживаної їжі і накопиченням енергії, призводить до формування нового патологічного процесу. В значительній ступені ведуче проявлення такого процесу залежить від індивідуальної реактивності організму і індивідуальних дефектів клітинних програм.

Накопичення енергії викликає розвиток хронічного запалення. Багато експериментальних і клінічних результатів дослідження ожиріння і ОК підтверджують цю позицію.

Запалення може посилювати енергозатрати по принципу зворотної зв'язки боротьби з надлишком енергії. Така концепція розширює наше розуміння біологічного значення запалення при ожирінні. Це також дозволяє зрозуміти механізм зниження рівня запалення під впливом ОК. Запалення може регулювати енергетичний баланс в організмі як на периферических органах і тканинах, так і на центральній нервовій системі.

На периферії запалення індукуює мобілізацію жиру і окислення для посилення енергозатрат. Запалення може викликати витрату енергії шляхом екскреції глюкози з сечею як результат інсулінорезистентності і гіперглікемії.

В центральній нервовій системі запалення може знизити споживання їжі і активувати нейрони для збільшення витрат енергії.

Внаслідок неповноцінного функціонування системи зворотної зв'язки порушується процес витрати енергії і починається накопичення жиру — даний процес назвали «стійкістю до запалення» (Halberg N. et al., 2008; Ye J., Keller J., 2010).

ОК протидіє накопиченню енергії, що, в свою чергу, обмежує фактори ризику розвитку хронічного запалення.

Список використаної літератури

Baeuerle P.A., Henkel T. (1994) Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.*, 12: 141–179.

Ballou S.P., Kushner I. (1992) C-reactive protein and the acute phase response. *Adv. Intern. Med.*, 37: 313–336.

Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. (2000a) Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85(9): 3338–3342.

Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E. et al. (2000b) Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes. Metab.*, 2(5): 323–325.

Brose N., Rosenmund C. (2002) Move over protein kinase C, you've got company: alternative cellular effectors of diacylglycerol and phorbol esters. *J. Cell Sci.*, 115: 4399–4411.

Chida D., Osaka T., Hashimoto O., Iwakura Y. (2006) Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes*, 55(4): 971–977.

Cho C.H., Koh Y.J., Han J. et al. (2007) Angiogenic role of LYVE-1-positive macrophages in adipose tissue. *Circ. Res.*, 100(4): e47–57.

Christiaens V., Lijnen H.R. (2010) Angiogenesis and development of adipose tissue. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 318(1–2): 2–9.

Colbert L.H., Visser M., Simonsick E.M. et al. (2004). Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 52(7): 1098–1104.

Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. et al. (2003) Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 289(14): 1799–1804.

Fain J.N. (2006) Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam. Horm.*, 74: 443–477.

Fontana L. (2009) Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. *Exp. Gerontol.*, 44(1–2): 41–45.

Forouhi N.G., Sattar N., McKeigue P.M. (2001) Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25(9): 1327–1331.

Gabay C., Kushner I. (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 340: 448–454.

Gabriely I., Ma X.H., Yang X.M. et al. (2002) Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes*, 51(10): 2951–2958.

Gao Z., He Q., Peng B., Chiao P.J., Ye J. (2006) Regulation of nuclear translocation of HDAC3 by I κ B α is required for tumor necrosis factor inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma function. *J. Biol. Chem.*, 281(7): 4540–4547.

Geffken D.F., Cushman M., Burke G.L. et al. (2001) Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am. J. Epidemiol.*, 153(3): 242–250.

Gielen S., Adams V., Möbius-Winder S. et al. (2003) Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 42(5): 861–868.

Giugliano F., Esposito K., Di Palo C. et al. (2004) Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. *J. Endocrinol. Invest.*, 27(7): 665–669.

Guerrero-Romero F., Rodríguez-Morán M. (2003) Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab.*, 29(1): 65–71.

Guttridge D.C., Mayo M.W., Madrid L.V. et al. (2000) NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*, 289(5488): 2363–2366.

Häcker H., Karin M. (2006) Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci. STKE*, 357: re13.

Halberg N., Khan T., Trujillo M.E. et al. (2009) Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol. Cell. Biol.*, 29: 4467–4483.

Halberg N., Wernstedt-Asterholm I., Scherer P.E. (2008). The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 37: 753–768.

Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem. J.*, 265(3): 621–636.

Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091): 87–91.

Khan T., Muise E.S., Iyengar P. et al. (2009) Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol. Cell. Biol.*, 29(6): 1575–1591.

Klir J.J., Roth J., Szelényi Z. et al. (1993) Role of hypothalamic interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in LPS fever in rat. *Am. J. Physiol.*, 265(3 Pt 2): 512–517.

Matsuki T., Horai R., Sudo K., Iwakura Y. (2003) IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J. Exp. Med.*, 198(6): 877–888.

Moldoveanu A.I., Shephard R.J., Shek P.N. (2001) The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med.*, 31(2): 115–144.

Morley J.J., Kushner I. (1982) Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 389: 406–418.

Muzumdar R., Allison D.B., Huffman D.M. et al. (2008) Visceral adipose tissue modulates mammalian longevity. *Aging Cell*, 7(3): 438–440.

Nicklas B.J., Ambrosius W., Messier S.P. et al. (2004) Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79(4): 544–551.

Nicklas B.J., You T., Pahor M. (2005) Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ*, 172(9): 1199–1209.

Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. (2003) Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107(5): 671–674.

Pamir N., McMillen T.S., Kaiyala K.J. et al. (2009) Receptors for tumor necrosis factor- α play a protective role against obesity and alter adipose tissue macrophage status. *Endocrinology*, 150(9): 4124–4134.

Pang C., Gao Z., Yin J. et al. (2008) Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 295(2): E313–322.

Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3): 499–511.

Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. (2005) C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.*, 352(1): 20–28.

Saijo Y., Kiyota N., Kawasaki Y. et al. (2004) Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes. Metab.*, 6(4): 249–258.

Sattler A.R., Kahn C.R. (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865): 799–806.

Smith J.V., Heilbronn L.K., Ravussin E. (2004) Energy restriction and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 7(6): 615–622.

Somm E., Henrichot E., Permin A. et al. (2005) Decreased fat mass in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice: impact on adipogenesis, food intake, and energy expenditure. *Diabetes*, 54(12): 3503–3509.

Suzawa M., Takada I., Yanagisawa J. et al. (2003) Cytokines suppress adipogenesis and PPAR-

gamma function through the TAK1/TAB1/NIK cascade. *Nat. Cell. Biol.*, 5(3): 224–230.

Tang T., Zhang J., Yin J. et al. (2010) Uncoupling of inflammation and insulin resistance by NF-kappaB in transgenic mice through elevated energy expenditure. *J. Biol. Chem.*, 285(7): 4637–4644.

Tisdale M.J. (1997) Biology of cachexia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 89(23): 1763–1773.

Valsamakis G., McTernan P.G., Chetty R. et al. (2004) Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism*, 53(4): 430–434.

Wallenius V., Wallenius K., Ahrén B. et al. (2002) Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat. Med.*, 8(1): 75–79.

Weigert C., Brodbeck K., Staiger H. et al. (2004) Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappaB. *J. Biol. Chem.*, 279(23): 23942–23952.

Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 112(12): 1796–1808.

Winkler G., Kiss S., Keszthelyi L. et al. (2003) Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur. J. Endocrinol.*, 149(2): 129–135.

Xydakis A.M., Case C.C., Jones P.H. et al. (2004) Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89(6): 2697–2703.

Yang R.-Z., Lee M.-J., Hu H., et al. (2004) Acute-phase protein serum amyloid A (SAA) is a pro-inflammatory adipocytokine in humans [abstract]. *Diabetes*, 53: A12.

Ye J. (2008) Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 374(3): 405–408.

Ye J., Gao Z., Yin J., He Q. (2007) Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 293(4): E1118–E1128.

Ye J., Keller J.N. (2010) Regulation of energy metabolism by inflammation: a feedback response in obesity and calorie restriction. *Aging*, 2(6): 361–368.

Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al. (2001) Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikbeta. *Science*, 293(5535): 1673–1677.

Ziccardi P., Nappo F., Giugliano G. et al. (2002) Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7): 804–809.

Зміни способу життя, порушення енергетичного метаболізму і системне запалення як фактори розвитку хвороб цивілізації

I.P. Кайдашев

Резюме. За сучасних умов формується сукупність еволюційно нових причинних факторів, які можуть викликати розвиток нового патологічного стану (хвороби?), реалізуючись за допомогою еволюційно закріплених типових патологічних процесів, однак із певною специфічністю. Така група факторів включає зниження фізичної активності, збільшення калоражу їжі, зміни спектра інфекційних агентів і т.д. Відповідно, кожен з таких факторів (окремо і в сукупності) впливає на організм, вступає у взаємодію з клітинами і тканинами організму, викликаючи розвиток інсулінорезистентності, ліпотоксичності, ожиріння, імунного запалення тощо. При цьому послідовність виникнення цих пов'язаних між собою явищ визначається реактивністю організму, що включає в себе весь набір доступних для організму адаптивних відповідей, у тому числі всі успадковані норми реакцій, а також неспадкові програми, пов'язані з індивідуальним онтогенетичним досвідом, збережені імунологічною пам'яттю і «нейропам'яттю».

Ключові слова: системне запалення, спосіб життя, збільшення калоражу, хвороби цивілізації.

Change of lifestyle, energy metabolism disturbance and systemic inflammation as the evolution factors of civilization diseases

I.P. Kaidashev

Summary. In the modern context the set of evolutionarily new causal factors that may cause the development of new pathological condition (disease?) is being formed, implemented by means of evolutionary fixed and standard pathological processes, though with a certain specificity. This cluster of factors includes the decreased physical activity, increasing calorage intake, changes in the spectrum of infectious agents, etc. Correspondingly, each of these factors affects the body individually or collectively, entering into interaction with cells and tissues of the body, causes the development of insulin resistance, lipotoxicity, obesity, immune inflammation, etc. In this case the sequence of these interrelated phenomena is determined by the reactivity of organism which includes the entire available set of adaptive responses, including all inherited norms of reaction, as well as non-hereditary programs related to individual ontogenetic experience, saved by immunological memory and «neuromemory».

Key words: systemic inflammation, lifestyle, increase of calorage intake, diseases of civilization.

Адрес для переписки:

Кайдашев Игор Петрович
36024, Полтава, ул. Шевченко, 23
Украинская медицинская
стоматологическая академия
E-mail: kaidashev@yandex.ru

Одержано 12.07.2012

Реферативна інформація

Орехи снижают риск развития доброкачественных новообразований молочной железы

Согласно результатам исследования, проведенного американскими учеными из Гарвардской школы общественного здоровья (Harvard School of Public Health) и Женского госпиталя им. Питера Брайэма (Brigham and Women's Hospital), у женщин в возрасте 30 лет, регулярно употреблявших в пубертатный период орехи, на 39% реже развиваются доброкачественные новообразования молочной железы (ДНМЖ).

В ходе крупного исследования, посвященного проблемам взросления (Growing Up Today Study) проанализированы состояние здоровья, образ жизни и диета 16 882 детей (9–14 лет). В 2004 г. в исследование были включены еще 10 923 ребенка (возраст — 10–17 лет). Все девочки (n=9039) каждые 2 года заполняли анкеты, позволявшие оценить их рацион, а по достижении ими 18 лет сообщали о ДНМЖ, подтвержденных результатами биопсии (n=112).

Согласно результатам исследования, потребление ≥10 г растительного масла в день значительно снижало риск развития ДНМЖ в зрелом возрасте (относительный риск (ОР) 0,72;

95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,98; p=0,04). Помимо того, большое количество растительного белка в рационе питания участниц снижало риск развития ДНМЖ в зрелом возрасте (ОР 0,64; 95% ДИ 0,43–0,95; p=0,03), причем ОР при приеме по крайней мере одной порции арахисового масла или орехов в день составлял 0,34 (95% ДИ 0,16–0,75; p=0,01). Риск развития ДНМЖ при рационе, содержащем достаточное количество белков и жиров растительного происхождения, снижался даже у девочек с отягощенным семейным анамнезом.

Таким образом, с помощью сбалансированного рациона можно осуществлять профилактику развития ДНМЖ, однако задумываться о ней нужно в детском и подростковом возрасте.

Berkey C.S., Willett W.C., Tamimi R.M. et al. (2013) Vegetable protein and vegetable fat intakes in pre-adolescent and adolescent girls, and risk for benign breast disease in young women. *Breast Cancer Res. Treat.*, 141(2): 299–306.

Scutti S. (2013) Girls Who Eat Nuts And Peanut Butter More Likely To Have Good Breast Health: Enjoy Your PB&J. *Medicaldaily*, Sep. 26 (www.medicaldaily.com/girls-who-eat-nuts-and-peanut-butter-more-likely-to-have-good-breast-health-enjoy-your-pbj-258161).

Юлия Котикович