

**PROBLEME ACTUALE DE FIZIOLOGIE UMANĂ ȘI  
SĂNĂTATE ÎN ABORDARE INTERDISCIPLINARĂ  
*CURRENT ISSUES OF HUMAN PHYSIOLOGY AND  
HEALTH IN AN INTERDISCIPLINARY APPROACH***

**INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE,  
REPUBLICA MOLDOVA  
*INSTITUTE OF PHYSIOLOGY AND SANOCREATOLOGY,  
REPUBLIC OF MOLDOVA***

**SEMNIFICAȚIA CALITĂȚII GRĂSIMILOR CONSUMATE  
ȘI A STIMULĂRII HIPOTERMALE ÎN MECANISME  
ANTIINFLAMATOARE ȘI ÎN PREVENȚIA OBEZITĂȚII**

**Vasile Fedăș**, dr. in șt. med., cercetător științific coordonator  
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova  
[vasilefedash@gmail.com](mailto:vasilefedash@gmail.com)

***THE SIGNIFICANCE OF THE QUALITY OF CONSUMED FATS  
AND HYPOTHERMAL STIMULATION IN ANTI-INFLAMMATORY  
MECHANISMS AND IN THE PREVENTION OF OBESITY***

*An overview analysis highlighting the possibilities of solving the problem of preventing the formation of an obeso- and diabetogenic environment, preventing inflammatory processes in adipose tissue, imbalance in the mechanisms of neuroendocrine interactions of relationships based on an integrated approach, characterized by a harmonious combination of individualized correction of the applied diet with hypothermic stimulation.*

Problema dezvoltării mecanismelor fundamentale care stau la baza etiologiei obezității necesită o soluție suplimentară. În prezent, termenul de „mediu obezogen” este din ce în ce mai folosit, ceea ce înseamnă disponibilitatea alimentelor bogate în calorii și o cantitate crescută a consumului acestora datorită proprietăților hedonice îmbunătățite tehnologic, condi-

țiilor sociale caracterizate prin sedentarism și dezvoltarea stresului psihonoemoțional etc. Experții susțin că inovațiile tehnologice în prelucrarea materiilor prime și producția de produse alimentare contribuie la formarea unui mediu și a unui mod de viață dezumidificat. Schimbările stilului de viață rămân piatra de temelie, atât în prevenirea primară, cât și în cea secundară, precum și în corectarea tulburărilor metabolice ale lipidelor și lipoproteinelor, precum și în tratamentul obezității. Modificările stilului de viață recomandate persoanelor cu nivel ridicat de colesterol includ dieta caracterizată prin conținut scăzut de acizi grași saturați și trans, alimente funcționale bogate în substanțe biologice active precum fibre, antioxidanți, steroli vegetali și stanoli în combinație cu exerciții fizice regulate și menținerea unui organism sănătos. indicele de masă. Modernizarea tehnologiilor utilizate în industria alimentară și creșterea nivelului de venit al populației din țările dezvoltate economic au făcut ca o serie de produse alimentare să fie ușor disponibile fără fluctuații sezoniere semnificative [1]. Se știe că abordarea obișnuită în prevenirea obezității este, în primul rând, limitarea consumului de alimente cu un indice de lipide și carbohidrați ridicat. Dintre toate grupele de alimente, s-a demonstrat că carnea consumată în cantități mari, în special, favorizează creșterea în greutate datorită densității sale energetice ridicate și/sau conținutului crescut de grăsimi [2]. Este evident că cantitatea de hrană consumată are un efect semnificativ asupra inițierii și menținerii dezvoltării obezității. Lipidele care circulă în sânge sunt molecule biologice interactive extrem de dinamice care alcătuiesc majoritatea componentelor celulare, precum și moleculele de semnalizare. Lipidele circulante și acizii grași de diferite compoziții acționează ca regulatori cheie în căile anabolice și catabolice și sunt influențați de factorii declanșatori dietetici, farmacologici, hormonal și de mediu [3]. Folosind abordări analitice moderne în evaluarea cantitativă a structurilor lipide complexe, au fost identificați mai mulți metaboliți lipidici din plasmă. Acești metaboliți pot servi ca indicatori de diagnostic, atât în stadiile incipiente, cât și în cele tardive ale sindromului metabolic. Îmbunătățirea metodelor de determinare a compoziției de acizi grași a compușilor lipidici complecși în diferite țesuturi și biofluide are un mare potențial în studiile fundamentale ale interacțiunii mecaniciste a fenotipului metabolic. De exemplu, o creștere a concentrației totale de acizi grași liberi din plasmă și, în special, acidul palmitic, pare să fie asociată cu sindromul metabolic din cauza inducerii lipotoxicității în țesuturile periferice, inclusiv mușchii

scheletici, ficat și pancreasul. Studiile epidemiologice au arătat că toleranța afectată la glucoză, precum și diabetul de tip 2, sunt asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de colesterol, palmitat și palmitoleat [4]. S-a găsit o relație pozitivă între modificările concentrației de fosfolipide ale acidului stearic din plasmă și manifestarea incidenței diabetului zaharat [5].

Evident, metabolismul lipidic se reflectă în fluctuațiile concentrației de lipide care circulă în sânge, ceea ce face posibilă descrierea fenotipului metabolic. Este important ca lipidele să fie implicate în formarea și implementarea diferitelor mecanisme moleculare de semnalizare intercelulară de acțiune antiinflamatoare.

Eicosanoizii, acizii grași, sfingolipidele și fosfoinozitidele mediază reglarea proceselor celulare critice, inclusiv metabolismul celular, proliferarea și apoptoza. Acizii grași afectează procesele inflamatorii atât prin interacțiunile lor cu receptorii extracelulari, cât și prin mediatorii de semnalizare intracelulară. Este important ca obezitatea să se afle la intersecția mecanismelor de dezvoltare a proceselor inflamatorii și a tulburărilor metabolice care provoacă aberații ale apărării imune, un risc crescut de diabet de tip 2, ateroscleroză, obezitate hepatică și pneumonie, pentru a numi doar câteva dintre ele. consecințe groaznice. O creștere a procentului de decese și a morbidității în inflamație indusă de patogeneză obezității a condus la un interes sporit al cercetătorilor pentru studiul diferitelor mecanisme moleculare neuroendocrine mediate de lipide.

Este evident că în situațiile în care absorbția de energie depășește consumul acesteia, are loc o încălcare a funcțiilor celulare, se formează o insuficiență a mecanismelor de reglare a apetitului (apetistat), iar probabilitatea dezvoltării transformărilor patogenetice crește. Obezitatea se caracterizează printr-un dezechilibru în căile metabolice ale carbohidraților, dependente de insulină și lipidelor, care contribuie la meta-inflamație care afectează țesuturile și organele cheie și afectează negativ menținerea homeostaziei. Obezitatea în combinație cu sindromul metabolic, inducerea inflamației, contribuie la patogenia bolilor cardiovasculare, astmului, bolii Alzheimer și carcinogenezei, în special, datorită reacțiilor inflamatorii excesive și prelungite [6]. În același timp, o atenție deosebită a cercetătorilor este acordată acizilor grași omega-6 și omega-3, despre care se știe că reglează acțiunea mediatorilor inflamatori în hepatocite și adipocite prin căile ciclooxigenazei și lipoxigenazei. Ele au, de asemenea, un efect puternic asupra producției de eicosanoide [7]. Calea ciclooxigenazei inflamatorii, care

provine din acidul arahidonic, este o etapă critică în dezvoltarea reacțiilor inflamatorii. După cum se știe, ciclooxigenazele catalizează conversia acidului arahidonic în prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>, precursorul altor prostaglandine, prostaciclului și tromboxanului A<sub>2</sub>). Noi produse oxigenate ale metabolismului omega-3, și anume rezolutinele și protetinele, acționează ca mediatori endogeni, prezentând efecte antiinflamatorii și imunoreglatoare puternice. Stimularea inflamatorie pe termen scurt și pe termen lung de-a lungul căii ciclooxigenazei (COX) poate determina o schimbare către căile ciclooxigenazei mai puțin inflamatorii (care implică prostaglandine din seria PG 3 și tromboxanii din seria TX 3).

Rezultatul implementării acestor căi este formarea de lipoxine și rezolvine, care sunt capabile să oprească dezvoltarea procesului inflamator. În plus, dizolvarea căii lipoxigenazei LOX (LT5) de către acizii grași polinesaturați cu lanț lung (LC PUFA), și anume acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), mediază mecanismul de protecție inflamatorie. Un conținut ridicat de EPA se găsește, și anume, în uleiul de pește. Studii recente arată că o scădere a proporției de țesut adipos la persoanele obeze, precum și reabilitarea acestora cu mijloace exogene, folosind un tip de alimentație adecvat, cu includerea în alimentație a alimentelor îmbogățite cu acizi polinesaturați omega-3, contribuie la eliminarea disfuncției metabolice și a proceselor inflamatorii în țesutul adipos [9]. Cu toate acestea, conform unor autori, rolul acidului docosapentaenoic în calea lipoxigenazei necesită revizuire în contextul acțiunii antiinflamatorii.

De asemenea, este important ca utilizarea unei diete bazate pe conținutul bogat de acizi grași polinesaturați din uleiul de pește poate crește secreția de adiponectină și poate îmbunătăți răspunsul celulelor musculare scheletice la insulină. Aceasta este diferența cheie între a consuma o dietă îmbogățită cu grăsimi saturate, care, dimpotrivă, duce la formarea rezistenței la insulină. LC PUFA reglează, de asemenea, expresia genelor prin factorii de transcripție PPAR și factorul nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), precum și prin producerea de eicosanoide, reducând producția de citokine proinflamatorii din diferite celule, inclusiv macrofage. Macrofagele infiltrate sunt o parte integrantă a fracției vasculare stromale a țesutului adipos și sunt implicate în producerea proteinei-1 chimioattractante monocitare proinflamatorii, a factorului de necroză tumorală-alfa (TNF $\alpha$ ) și a interleukinei-6 (IL-6). Această proprietate antiinflamatoare a acizilor grași omega-3 poate fi utilizată strategic pentru a reduce rezistența la insulină indusă de obezitate.

În mecanismele de reglare a metabolismului lipidic și a proceselor inflamatorii din țesutul adipos alb, funcția endocrină a țesutului adipos asigură implementarea uneia dintre verigile principale. Această legătură include, după cum știți, procesele metabolice de bază: lipogeneza, bazată pe proliferarea celulară și absorbția acizilor grași liberi circulanți; lipoliză bazată pe hidroliza trigliceridelor la glicerol și acizi grași liberi; precum și oxidarea acizilor grași din interiorul mitocondriilor. Atunci când se formează un bilanț energetic negativ cu un exces de consumare cheltuială de energie față de consumul său, de exemplu, în timpul unui program de exerciții în combinație cu postul, lipidele rezervate sunt mobilizate prin lipoliză. Acizii grași eliberați și glicerolul sunt apoi utilizați prin funcționarea activă a altor țesuturi și organe. Un echilibru energetic pozitiv, evident, se stabilește atunci când consumul de energie, dimpotrivă, depășește consumul acestuia, de exemplu, atunci când se folosește o dietă cu un indice de lipide sau carbohidrați ridicat în combinație cu un stil de viață sedentar inactiv. Cu un bilanț energetic pozitiv, substratul energetic neutilizat este rezervat în principal sub formă de lipide, care se acumulează în țesutul adipos alb datorită absorbției crescute a acizilor grași și inițierii *de novo* a lipogenezei [9]. Dereglarea cronică a balanței energetice din cauza excesului de consum de energie față de cheltuielile acestuia duce la acumularea excesivă de lipide în țesutul adipos alb, ceea ce duce la obezitate. O serie de factori de mediu asociați cu activitatea și stilul de viață individual, numiți stilul de viață occidental, caracterizat prin utilizarea unei diete bogate în calorii, hipokinezie în combinație cu stresul psiho-emoțional, contribuie împreună la dezechilibrul homeostaziei energetice și la dezvoltarea obezității. Datorită naturii pandemice globale a creșterii obezității și a bolilor metabolice asociate, este foarte important să continuăm să descoperim mecanismele care stau la baza reglării metabolismului lipidic, a funcției endocrine a țesutului adipos și a implicării acestuia în căile de reglare neuroendocrine ale interacțiunii dintre nervi și structurile glandulare. Aceste interacțiuni neuroendocrine joacă un rol important în coordonarea a numeroase procese în țesutul adipos alb, brun și bej (WAT, BAT și, respectiv, BeAT), inclusiv rezervarea lipidelor, mobilizarea WAT, oxidarea acizilor grași și termogeneza în BAT și WAT, întunecarea la BeAT, care în cele din urmă asigură homeostazia energetică în mediul intern al corpului. Țesutul adipos brun este un țesut termogenic, ale cărui unități structurale și funcționale consumă o cantitate semnificativă de glucoză și acizi grași ca substrat energetic pentru termogeneza și producerea de energie [10]. Eforturile cer-

cețătorilor în această direcție au oferit descoperirea unui număr de factori umorali sintetizați și secretați în țesutul adipos, care sunt încorporați în circuitele de reglare nervoase care trec dincolo de creier. Datorită eterogenității și plasticității lor, adipocitele albe și maro își modifică morfologia și funcția în funcție de fluctuațiile cererii de energie în anumite condiții fiziologice sau farmacologice.

Așadar, combinația armonioasă a unei alimentații individualizate fundamental cu includerea alimentelor bogate în acizi polinesaturați omega-3, omega-6 și omega-9 după prelucrarea lor tehnologică cruntă cu stimulare hipotermică conține potențialul unui efect benefic asupra plasticității țesutul adipos, funcțiile sale endocrine și prevenirea proceselor inflamatorii din acesta. Prezintă un mare interes identificarea de noi factori endocrini circulanți care mediază efectele benefice ale exercițiilor fizice asupra sănătății. O atenție deosebită este acordată factorilor derivați din mușchii scheletici, cunoscuți sub numele de miokine, echipa noastră de autori și, ca și alți cercetători sunt înclinați către ipoteza că interacțiunile endocrine, realizate, de exemplu, prin adipokine, pot să fie stimulate exerciții care oferă anumite avantaje ale programelor de adaptare și reabilitare în tehnologiile de formare a sănătății.

### **Referințe bibliografice**

1. Brown P.J., Konner M. An anthropological perspective on obesity. În: *Ann N Y Acad Sci.* 1987, Nr 499(1), p.29–46.
2. Bes-Rastrollo M. et al. Predictors of weight gain in a Mediterranean cohort: the Seguimiento Universidad de Navarra Study. În: *Am J Clin Nutr.* 2006, Nr. 83(2), p.362–370; Brown P.J., Konner M. An anthropological perspective on obesity. În: *Ann N Y Acad Sci.* 1987, Nr 499(1), p.29–46.
3. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. În: *Physiol. Rev.* 2004, Nr. 84, p.277–359; Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte E.E. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. În: *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2018, Nr. 9, p.447.
4. Bjørndal B., Burri L., Staalesen V., Skorve J., Berge R.K. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. În: *J. Obes.* 2011, Nr. 2011.
5. Bouillaud F., Ricquier D., Thibault J., Weissenbach J. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. În: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985, Nr. 82, p.445–448.

6. Bi P., Shan T., Liu W., Yue F., Yang X., Liang X.R., et al. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. In: Nat Med. 2014, Nr. 20(8), p.911–918; Bjørndal B., Burri L., Staalesen V., Skorve J., Berge R.K. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. În: J. Obes. 2011, Nr. 2011.
7. Bouillaud F., Ricquier D., Thibault J., Weissenbach J. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985, Nr. 82, p.445–448.
8. Bouillaud F., Ricquier D., Thibault J., Weissenbach J. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985, Nr. 82, p.445–448.
9. Bjørndal B., Burri L., Staalesen V., Skorve J., Berge R.K. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. În: J. Obes. 2011, Nr. 2011; Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. În: Physiol. Rev. 2004, Nr. 84, p.277–359.
10. Bouillaud F., Ricquier D., Thibault J., Weissenbach J. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. In: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985, Nr. 82, p.445–448; Carpentier A.C., Blondin D.P., Virtanen K.A., Richard D., Haman F., Turcotte E.E. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. În: Front. Endocrinol (Lausanne). 2018, Nr. 9, p.447.

## **LIPID PROFILE AND LIPOTOXICITY IN PEOPLE WITH HYPOTALAMIC (MORBID) OBESITY**

**Boris Varsan<sup>1</sup>, Anatolie Baci<sup>2</sup>, Vasile Fedash<sup>2</sup>, Ion Mereuta<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Diomid Gherman Institute of Neurology and Neurosurgery, Kishinev, Moldova;

<sup>2</sup>Institute of Physiology and Sanocreatology, Kishivev, Moldova  
[anatolimbacio@gmail.com](mailto:anatolimbacio@gmail.com)

### *PROFILUL LIPIDIC ȘI LIPOTOXICITATEA LA PERSOANE CU OBEZITATE HIPOTALAMICĂ (MORBIDĂ)*

*Acumularea de grăsime viscerală determină un efect lipotoxic asupra hipotalamusului. Inflamația hipotalamică include un cerc vicios, agravând perturbarea mecanismelor neuroendocrine de reglare a echilibrului me-*