

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ****Антонян А.А., Горбунова Е.А.***ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,  
Пермь, e-mail: arturantonyan12@gmail.com*

Ожирение является центральным звеном в патофизиологии сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертонии и атеросклероза, в значительной степени из-за избыточной секреции адипокинов. Ожирение является основным фактором метаболической дисфункции с участием липидов и глюкозы, но в более широком масштабе, это влияет на дисфункцию органов с участием сердца, печени, кишечника, легких, эндокринной и репродуктивной функций. Адипонектин защищает от фиброза печени из-за его противовоспалительного эффекта, тогда как воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , понижают не только работоспособность печени, но и нарушают выделительную функцию поджелудочной железы. Ожирение способствует иммунной дисфункции от последствий ее воспалительной адипокиновой секреции и является основным фактором риска для многих видов рака, включая гепатоцеллюлярные, пищеводные и ободочные кишки. В данном обзоре были рассмотрены основные патофизиологические процессы ожирения.

**Ключевые слова:** патофизиология, ожирение, метаболический синдром, лептин, релин.

**PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY****Antonyan A.A., Gorbunova E.A.***«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: arturantonyan12@gmail.com*

Obesity is a central element in the pathophysiology of diabetes, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension and atherosclerosis, largely because of the excess secretion of adipokines. Obesity is a major factor in the metabolic dysfunction involving lipid and glucose, but on a larger scale, it influences organ dysfunction involving the heart, liver, intestines, lungs, endocrine and reproductive functions. Adiponectin protects against liver fibrosis with its anti-inflammatory effect, whereas inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$ , lowers not only the efficiency of the liver, but also disturbs the excretory function of the pancreas. Obesity contributes to immune dysfunction from the effects of its inflammatory adipokine secretion and is a major risk factor for many cancers, including hepatocellular, esophageal and colon. In this review, were considered the main pathophysiological processes of obesity.

**Keywords:** pathophysiology, obesity, metabolic syndrome, leptin, relin.

Растущая распространенность ожирения во всем мире является источником беспокойства для подразделений эпиднадзора за болезнями, агентств по мониторингу здоровья и персонала медицинских услуг во всем мире. Выделение ресурсов в области здравоохранения должно быть приспособлено к борьбе с этой глобальной эпидемией. Однако ключ к успеху в решении этой проблемы лежит в профилактике, и это само по себе требует глубокого понимания физиологии контроля веса и патогенеза ожирения [5]. Развитие ожирения, несомненно, связано с основными причинами, лежащими в основе несоответствующего питания и образа жизни. Было показано, что генетические факторы отвечают за фенотипическое выражение тучности. Такие лекарства, как стероиды и эндокринные заболевания (например, гипотиреоз) могут также вести к нарушениям в нормальной физиологии управления веса [3]. Однако в подавляющем большинстве проблем веса и тучности основным этиологическим фактором является

рассогласование между потреблением еды и расходом энергии [6,8].

**Физиологические основы ожирения**

Сложная система управления посредством обратной связи состоит из центральной структуры обработки, которая получает афферентные сигналы и производит соответствующие эфферентные стимулы. В итоге контролируется уровень потребляемой пищи, сытость и вес [10].

Возрастные и гендерные различия в потреблении пищи были выявлены с увеличением подросткового возраста, достигнув пика во втором десятилетии, после которого он снижается. Мужчины склонны к большему потреблению пищи, в отличие от женщин. Одновременно снижение концентраций половых стероидных гормонов при перименопаузе приводит к увеличению висцерального жира и является повышенным риском развития метаболического синдрома [1,4]. Метаболический синдром – совокупность проявлений, первоначально

описанных Джеральдом Райвеном в 1993 году, включающих ожирение, инсулинорезистентность и повышенный атеросклеротический риск при диабете, гипертонии и гиперлипидемии [2,9].

### **Система регулирования**

Система обратной связи, регулирующая массу тела и аппетит, является объектом продолжающихся интенсивных исследований, которые проводятся с оцениваем сложности этой системы [7].

### **Афферентные сигналы**

Дистензия желудка совместно с блуждающими афферентными импульсами обуславливает сытость, а посредством желудочных сокращений, сигнализирует о голоде. Питательные вещества, нейронные импульсы и сами гормоны действуют как афферентные сигналы в регулировании потребления и расхода энергии. Например, при всасывании глюкозы инициируется ощущение сытости, в то время как падение уровня глюкозы повышает голод. Этот эффект опосредуется через различные нейромедиаторы, гормоны и пептиды [7].

Лептин – пептид, произведенный адипоцитами, который хорошо коррелирует с массой жира. Уровень секреции данного пептида увеличивается в зависимости от уровня жирового отложения. Его действие направлено на уменьшение потребления еды. Этот пептид стали применять для лечения людей, у которых был обнаружен дефицит гена лептина [5].

Еще один важный пептид гормона роста релин, который вырабатывается в желудке и двенадцатиперстной кишке и стимулирует секрецию гормона роста. Он является эндогенным лигандом для рецептора СТГ. Релин повышает всасывание пищи, и секреция гормона роста в свою очередь снижается при приеме пищи. Концентрация в сыворотке увеличивается при ожидании еды [5].

### **Центр регуляции**

Афферентные импульсы поступают в центр, который находится в задней части гипоталамуса для интеграции и обработки. В результате исследований *in vivo*, как правило, связанных с разрушением указанного района, было задействовано несколько конкретных анатомических участков [5].

Дугообразные ядра гипоталамуса получают сигналы от лептина и, в свою очередь, увеличивает продукцию и секрецию нейропептида Y (NPY) и агути-связанного пеп-

тида (AgRP), тем самым увеличивая объем потребления пищи. С другой стороны, проопиомеланокортин (POMC) снижает уровень потребления пищи [6].

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса стимулируется пептидами от дугообразного ядра и передает сигналы дальше. Показано, что разрушение вентромедиального участка гипоталамуса приводит к увеличению потребления пищи и впоследствии к ожирению у экспериментальных животных. Боковое гипоталамическое ядро, в свою очередь, оказывает противоположные эффекты, такие как снижение количества поедаемой пищи и снижение массы тела. Кроме того, определенные области миндалевидного тела могут влиять на питание частично через вентромедиальный регион гипоталамуса [6,7].

### **Эфферентные посредники**

Периферическая нервная система играет определенную роль в стимулировании термогенеза в жировой ткани через активацию бета-3-адренорецепторов, что приводит к уменьшению потребления пищи. Симпатическая нервная система стимулирует процессы расхода энергии. Существуют гормоны, такие как глюкокортикоиды, которые действуют на эфферентные окончания регуляторной системы. Кроме того, они, предположительно, играют важную роль в реализации эффектов, опосредуемых через симпатическую нервную систему. Например, при отсутствии глюкокортикоидов было отмечено, что дефицит лептина не приводит к ожирению [5, 7].

### **Генетика ожирения**

Ожирение может быть моногенным или полигенным в наследовании. Было выявлено пять одиночных дефектов генов:

а) Дефект гена Агути (агути-связанный пептид): в норме белок связывается с рецептором меланокортина-4 в гипоталамусе, тем самым регулируя количество потребляемой пищи. Дефект данного гена у тучных людей встречается чаще, чем у людей с нормальной массой тела, а также коррелирует с индексом массы тела (ИМТ).

б) Дефект гена Лептина: лептин вырабатывается в жировых клетках, кишечнике и плаценте и сигнализирует мозгу о количестве запасенного жира. У мышей с дефицитом данного гена наблюдается гиперфагия, инсулинорезистентность и бесплодие. У людей лептин может действовать на дугообразное ядро, уменьшая продукцию нейропептида Y (NPY), который обычно стиму-

лирует прием пищи. Было обнаружено, что ожирение может возникать из-за дефицита лептина, который возможно устранить с помощью лептиновой терапии. Несмотря на это, большинство пациентов с ожирением имеют высокий уровень циркулирующего в крови лептина, что указывает на резистентность организма к нему.

в) Дефект гена рецептора Лептина.

г) Дефекты генов рецепторов Меланокортина-4 и Меланокортина-3: у трансгенных мышей с мутациями в этих генах отмечается гиперфагия и сильное ожирение. В ходе наблюдений было показано, что рецепторы для MSH обычно ингибируют потребление пищи и накопление жира.

д) Дефект подтипа серотониновых рецепторов: отсутствие данного подтипа рецепторов у трансгенных мышей приводит к аналогичным проявлениям [7, 9].

### Генетический фактор

Наследуемость веса, скорости обмена веществ, термической реакции на питание и спонтанную физическую активность была изучена в семьях, в состав которых входили близнецы или усыновленные дети. Близнецы, разделенные при рождении, несмотря на различные экологические условия, сохраняли одинаковые характеристики в отношении контроля веса. Подобные исследования, проведенные в отношении усыновленных детей, показали, что вес и конституция тела приемных детей были аналогичны весу и конституции тела биологических родителей и отличались от тех же параметров усыновителей [9].

Ряд генетических синдромов, характеризующих ожирение, описаны в литературе и связаны с хромосомными абберациями, как, например, при синдроме Прадера-Вилли-Лабхарта [8].

Исследования, направленные на выявление генетических аномалий, способствующих развитию ожирения, пока оказались безуспешными, однако был проанализирован ряд генов, таких как ген бета-3-адренорецептора, рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами-

ми-гамма (PPAR- $\gamma$ ), и рецептора меланокортина-4 (MCR-4) [7].

Ожирение является многофакторным и сложным расстройством, которое имеет значительные последствия для пострадавших людей и для медицинских служб, которые должны иметь дело с последствиями данного расстройства. Следует надеяться, что дальнейшие исследования в области физиологии и патофизиологии ожирения позволят разработать профилактические и терапевтические стратегии для сдерживания эпидемии ожирения [6].

### Список литературы

1. Композитный состав тела и функция эндотелия у женщин с ожирением в ранний постменопаузальный период / И.Л. Гуляева [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1107.
2. Оценка качества жизни и некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с метаболическим синдромом в раннем постменопаузальном периоде / О.Н. Турунцева [и др.]. – Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. 2014. С. 147-150.
3. Оценка композитного состава тела и вегетативного статуса у женщин с ожирением в ранний постменопаузальный период с гипотиреозом / Е.Н. Смирнова [и др.]. // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская Ассоциация Эндокринологов»; Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. С. 254.
4. Соболев А.А., Турунцева О.Н., Гуляева И.Л. Особенности развития метаболического синдрома у женщин в ранней менопаузе // Научный поиск в современном мире: сборник материалов 5-й Международной научно-практической конференции. 2014. С. 225-228.
5. Bray, GA, York, DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2771.
6. Campfield, LA, Brandon P, Smith FJ. On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free-feeding rats; the role of glucose in meal initiation. Brain Res Bull 1985; 14:605.
7. Cummings, DE, Weigle, DS, Frayo, RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002; 346:1623.
8. Kromhout, D. Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during 10 years of followup (the Zutphen Study). Am J Clin Nutr 1983; 37:287.
9. Reaven, GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595.
10. Wren, AM, Seal, LJ, Cohen, MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5992.