

ОЖИРЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

OBESITY: PROMISING PATHOGENETIC DIRECTIONS FOR THE TREATMENT OF OBESITY (LITERATURE REVIEW)

**I. Veitsman
A. Kuzmina
A. Andrienko
M. Belov**

Summary. Obesity is an epidemic of the 21st century. Between 1975 and 2016, the number of obese people has more than tripled. Russia is among the top 10 countries in terms of the number of obese people (more than 23.5 million people were registered of 2016). Due to the high prevalence of obesity in the world, scientists began to study new possible principles for the treatment of obesity. The article provides a literature review of the new «graviostat» homeostatic system, its relationship with the leptin and the family of fibroblast growth factors, as well as the role of TNF α and the RAS tissue system in the treatment of obesity.

Keywords: obesity, fibroblast growth factors, graviostat, leptin, TNF α .

Вейцман Инна Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
inna_veits@mail.ru

Кузьмина Анна Дмитриевна

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
a.d.kuzmina@mail.ru

Андрienко Алексей Владимирович

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
andrienkoa.a@yandex.ru

Белов Михаил Александрович

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Аннотация. Ожирение — пандемия XXI века. За период с 1975 года по 2016 год число людей, страдающих ожирением, возросло более чем в три раза.

Россия входит в десятку лидеров стран по количеству людей, страдающих ожирением (более 23,5 млн. человек зарегистрировано на конец 2016 года). В связи с тенденцией к увеличению распространенности ожирения в мире изучаются новые возможности патогенетического лечения ожирения. В статье приведен обзор литературы инновационной гомеостатической системы «graviostat», взаимосвязи с системой лептина и семейством факторов роста фибробластов, а также роли ФНО α и тканевой системы RAS в лечении ожирения.

Ключевые слова: ожирение, факторы роста фибробластов, graviostat, лептин, ФНО α .

Ожирение — результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые являются предиктором ряда заболеваний. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, остеоартрита, а также гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста.

На рубеже XX–XXI века в связи с открытием гормонов лептина и грелина, была сформулирована соответствующая лептино-грелиновая теория. Согласно ей, лептин — гормон «насыщения» — секретируется адипоцитами и, действуя на клетки вентромедиального ядра гипоталамуса, стимулирует центр насыщения, снижая

аппетит и потребление пищи человеком. Грелин — гормон «голода» секретируется в кровь клетками фундального отдела желудка сразу же после того как пищевой комок эвакуировался из желудка. Гормон активизирует клетки дугообразного ядра, возбуждающие аппетит, за счет секреции нейропептида Y. Этот механизм представляет собой исторический смысл. Первобытному человеку требовалось немалое количество времени для поиска пищи. Поэтому ранняя выработка грелина способствовала активации пищевого поведения. К тому времени, когда пища действительно была необходима, первобытный человек успевал ее добыть, и пища попадала в организм. В настоящее время на поиск пищи у современного человека уходит гораздо меньше времени,

но, тем не менее, механизм секреции грелина остался прежним [1].

Однако лечение лептином людей, страдающих ожирением, оказалось малоэффективным в связи с наличием у большинства лептинорезистентности [2]. Точных данных, каким образом все-таки формируется лептинорезистентность, на сегодняшний день нет. Предполагается, что имеется мутация в молекулах, на которые воздействует лептин, например, рецептор меланоцит-стимулирующего гормона-4. Также это может быть связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. По другой версии — это могут быть аномалии в структуре связывающего лептин белка [1].

На сегодняшний день известно, что лептин не является единственным веществом, которое может регулировать вес тела. Одним из патогенетических звеньев ожирения является хроническое воспаление. Адипоцит представляет собой полноценную эндокринную клетку, продуцирует ряд гормонов и биологически активных веществ. Одним из них является фактор некроза опухолей α (ФНО α), высокая активность которого лежит в развитии синдрома инсулинорезистентности и прогрессирования ожирения [3]. Механизм воздействия заключается в снижении активности тирозинкиназы рецептора инсулина, усиления фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1, что сопровождается ослаблением проведения инсулинового сигнала. Кроме того, ФНО α способен подавлять экспрессию гена, ответственного за синтез белка GLUT-4 [4]. По другой гипотезе, ФНО- α является одним из факторов, реализующим угнетающее действие макрофагов на дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты поэтому может способствовать развитию гипертрофии адипоцитов и росту ожирения, а также стимулировать фиброз жировой ткани. Также показано, что ФНО- α активирует внутриклеточные пути воспалительной реакции. В частности, он активирует сигнальные пути, включающие I κ B (Inhibitor of kappa B), IKK β (I κ B Kinase β), NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B), что приводит к индукции секреции и экспрессии молекул адгезии, а также повышает содержание в клетках реактивных форм кислорода [5].

Другим веществом, которое секретируется в жировой ткани, является инсулиноподобный фактор роста-1, поддерживающий баланс между жировой и мышечной тканью [6]. При дефиците активности этого фактора жировая ткань начинает преобладать над мышечной. Для стабилизации активной формы инсулиноподобного фактора роста-1 необходим специальный IGF-связывающий белок IGFBP4, синтез которого происходит после активации рецептора витамина D (VDR) [7]. Поэтому в настоящее время говорится о профилактике дефицита этого витамина назначением адекватных доз в контексте лечения ожирения.

Также было установлено, что в жировой ткани имеется собственная тканевая ренин-ангиотензиновая система. В экспериментах на крысах было доказано, что ангиотензин II может быть вовлечен в процессы роста адипоцитов путем промоции дифференциации клеток-предшественников в зрелые адипоциты. При возбуждении рецепторов ангиотензина II, расположенных на адипоцитах, происходило увеличение содержания триглицеридов, повышение скорости транскрипции синтетазы жирных кислот. В исследовании, где крысам перорально вводили блокатор рецептор ангиотензина II — лозартан, отмечалось уменьшение количества жировой ткани и размеров адипоцитов [8]. Это наводит на мысль об аналогичном эффекте группы этих препаратов и в организме человека.

В 2018 году Claes Ohlsson, Daniel A Hägg, Fredrik Hammarhjelm et al. опубликовали статью, в которой были приведены данные об открытии новой гомеостатической системы регуляции массы тела (по крайней мере, у грызунов, как сообщают исследователи) — «graviostat» [9]. Идентифицированный гомеостат регулирует массу тела независимо от лептина за счет развития обратной гипоталамии. Было установлено, что хроническая статическая умеренно повышенная нагрузка на кость, вызванная увеличением массы тела, активирует остеоциты и тем самым уменьшает жировую массу с помощью системного сигнала. Предполагается, что имеется некое неизвестное вещество, которое вырабатывается в ответ на повышенную нагрузку остеоцитами и действует независимо от лептина на гипоталамические центры, снижая аппетит [9–10]. В качестве факторов-кандидатов были предложены склеростин, остеокальцин, липокалин 2 и FGF23. Однако ни один из этих веществ не доказал достоверную значимость. В связи с открытием системы «graviostat» ученые предполагают, что увеличенное время стояния (и увеличенной нагрузкой на кости тем самым) будет эффективным в снижении ожирения у человека [10].

Другим перспективным направлением в патогенетическом лечении ожирения является — семейство факторов роста фибробластов (FGFs). FGFs регулирует энергетический обмен, поэтому их изучение может обеспечить новый подход к лечению ожирения. Связывание эндокринных FGF, таких как FGF15, FGF21 и FGF23 с их рецепторами FGF (FGFR) стимулируется посредством их взаимодействия с ко-рецепторами, например, как β -Klotho [11]. Примечательно, что активация VDR увеличивает экспрессию гена β -Klotho и FGFs [7].

FGF21 в настоящее время рассматривается, как метаболический регулятор, который обеспечивает эффективный и длительный контроль гликемии и липидов, поэтому весьма перспективно его введение (или его

аналогов) в лечении ожирения, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. Кроме того, исследования с введением FGF21 мышам показали хорошие результаты в лечении гепатостеатоза. Отмечается, что снижение веса происходит не из-за снижения потребления пищи или увеличения физической нагрузки, а из-за увеличения расхода энергии, то есть ускорении основного обмена. Важно отметить, что степень воздействия FGF21 на расход энергии и потребление кислорода были сопоставимы в течение как темных, так и светлых циклов, что отражает непрерывные действия FGF21, что свидетельствует о зависимости действий FGF21 от суточных изменений метаболического статуса. Также было замечено, что при увеличении расхода энергии развивается незначительная гиперфагия, которая, как отмечают исследователи, имеет компенсаторную реакцию на ускорение метаболизма [12].

Другой мишенью из FGFs является в фокусе лечения ожирения — это FGFR, в частности подтип FGFR1. Исследователи предполагают, FGFR1 может быть регулятором адипогенеза, который способствует ожирению путем регулирования количества жировых клеток, так как количество жировых клеток является основным фактором, определяющим жировую массу [13–14]. Поэтому называют FGFR1 новым геном ожирения. Причем в исследованиях с модуляцией активности FGFR1 приводила к снижению веса независимо от лептина. В исследовании с использованием моноклонального антитела к FGFR1 уменьшалось ожирение и непереносимость глюкозы из-за

снижения потребления пищи и потери массы тела. Снижение потребления пищи было связано с повышенной экспрессией в гипоталамусе цитокинов MCP1 и MCP3 [14].

Известно, что FGF и «graviostat» регулируют метаболизм и вес тела независимо от лептина, но малоизвестно о взаимодействиях между этими двумя системами [9]. Есть результаты исследования, в котором сообщается, что фармакологическая активность в системе FGF снижает чувствительность «graviostat», точно также сверхэкспрессия FGF21 будет снижать чувствительность. Однако о связи лептина и «graviostat» сообщают, что это две дополняющие друг друга системы: лептин является сигналом, который действует преимущественно для защиты от голодной смерти, тогда как «graviostat», может действовать главным образом как защита от ожирения [10].

Заключение

Все представленные биологически активные вещества имеют большое значение в современном понимании патогенеза ожирения в том числе, как и реакцию системного воспаления. Дальнейшие клинические исследования их действия на жировую ткань и организм в целом помогут в создании нового лекарственного препарата для лечения ожирения и его профилактики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разина А.О., Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д. Ожирение: современный взгляд на проблему // Ожирение и метаболизм. 2016; 13(1): 3–8 doi: 10.14341/OMET201613–8.
2. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: A randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA. 1999; 282(16): 1568–1575. doi: 10.1001/jama.282.16.1568.
3. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. 2017; 14(2): 9–17doi: 10.14341/OMET201729–17.
4. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007; 117(1): 175–184. doi:10.1172/JCI29881
5. Takuya Toyoda Yasutomi Kame et al. Effect of Peroxisome Proliferator-activated Receptor- α Ligands in the Interaction Between Adipocytes and Macrophages in Obese Adipose Tissue. Obesity. 2008. 16 (6). 1199–1207. doi:10.1038/oby.2008.62.
6. Lewitt, M. S., Dent, M. S., Hall, K. The insulin-like growth factor system in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Journal of clinical medicine. 2014; 4 (3), 1561–1574. doi:10.3390/jcm3041561.
7. Haussler, M. R., Jurutka, P., Mizwicki, M., & Norman, A.W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011; 25(4); 543–552. doi:10.1016/j.beem.2011.05.010.
8. Шестакова М. В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС // Ожирение и метаболизм. 2011; 8(1):21–26 doi: 10.14341/2071–8713–5187.
9. Claes Ohlsson, Daniel A Hägg, Fredrik Hammarhjelm et al. The Gravitostat regulates fat mass in obese male mice while leptin regulates fat mass in lean male mice. Endocrinology. 2018; 159(7); 2676–2682. doi:10.1210/en.2018–00307.
10. John-Olov Jansson, Vilborg Palsdottir, Daniel A. Hägg et al. Body weight homeostat that regulates fat mass. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018; 115 (2) 427–432; doi: 10.1073/pnas.1715687114.
11. Nabeshima, Yo-ichi. Regulation of calcium homeostasis by α -Klotho and FGF23. Clinical calcium. 2010; 20(11); 1677–1685. doi: CliCa101116771685.

12. Vilborg Palsdottir, Sara H Windahl, Daniel A Hägg, Hanna Keantar et al. Between the Gravitostat and the Fibroblast Growth Factor System for the regulation of body weight, *Endocrinology*. 2019; 160(5); 1057–1064, doi: 10.1210/en.2018–01002.
13. Hong Jiao, Peter Arner, Suzanne L. Dickson, Hubert Vidal et al. Genetic association and gene expression analysis identify FGFR1 as a new susceptibility gene for human obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(6); 962–966, doi: 10.1210/jc.2010–2639.
14. Lelliott CJ, Ahnmark A, Admyre T, Ahlstedt I, Irving L, et al. Monoclonal antibody targeting of fibroblast growth factor receptor 1c ameliorates obesity and glucose intolerance via central mechanisms. *PLOS ONE*. 2014; 11 (9); doi: 10.1371/journal.pone.0112109.

© Вейцман Инна Александровна (inna_veits@mail.ru), Кузьмина Анна Дмитриевна (a.d.kuzmina@mail.ru),

Белов Михаил Александрович (andrienkoa.a@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Алтайский Государственный Медицинский Университет