

«ОБЕСОГЕННАЯ ПАМЯТЬ» КАК НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ



© М.В. Шестакова, К.Э. Захарова, И.М. Юрченкова*

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Ожирение является значимой проблемой здравоохранения во всем мире. Оно связано с множеством сопутствующих заболеваний и значительно снижает качество жизни. Успехи в изучении патогенеза метаболических нарушений способствуют разработке и внедрению в клиническую практику инновационных технологий для борьбы с эпидемией ожирения. Однако до сих пор механизмы, вовлеченные в возврат веса, остаются недостаточно исследованными. Поддержание массы тела регулируется взаимодействием множества физиологических процессов. Целью данного литературного обзора является анализ существующих исследований «обесогенной памяти» как нейробиологического механизма, определяющего рецидивирующее течение ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; возврат веса; обесогенная память.

"OBESOGENIC MEMORY" AS A NEUROBIOLOGICAL MECHANISM PREDICTING THE RECURRENT COURSE OF OBESITY

© Marina V. Shestakova, Kristina E. Zakharova, Inna M. Yurchenkova*

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Obesity is a significant healthcare problem worldwide. It is associated with a multitude of comorbidities and significantly reduces the quality of life. Success in the study of the pathogenesis of metabolic disorders contribute to development and introduction of innovative technologies into the clinical practice to combat the epidemic of obesity. However, so far the mechanisms involved in weight regain remain not fully understood. Maintaining body weight is regulated by the interaction of many physiological processes. The purpose of this review is to analyze existing studies dedicated to the biological mechanisms leading weight regain after successful treatment of obesity.

KEYWORDS: obesity; weight regain; obesogenic memory.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое заболевание, связанное с ростом инвалидности и смертности по всему миру. Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения приводят к развитию целого ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Из 41 млн случаев смерти взрослого населения от неинфекционных заболеваний ежегодно 5 млн обусловлены высоким индексом массы тела (ИМТ) (≥ 25 кг/м²), 4 млн из которых — это смерть в исходе диабета, инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и рака. Предположительно, к 2035 г. количество взрослого населения с высоким ИМТ будет насчитывать почти 3,3 млрд по сравнению с 2,2 млрд в 2020 г. [2]. Заслуживают внимания также психосоциальные последствия ожирения. В частности, стигматизация и дискриминация людей, страдающих ожирением, могут существенно увеличить риск развития различных психических расстройств и зависимостей [3].

Несмотря на растущее внимание к этой проблеме и внедрение новых подходов к ведению пациентов, сложнейшей задачей является предупреждение возврата веса после успешного лечения ожирения. Лишь малая

часть пациентов способна сохранить достигнутый вес. Так, по результатам метаанализа, выполненного в США, обнаружено, что в среднем более половины веса, сброшенного посредством гипокалорийных диет с физическими упражнениями или без них, возвращается в течение 2 лет после достижения целевых значений, а спустя 5 лет — более чем $\frac{3}{4}$ [4]. Бариатрическая хирургия, считаясь самым эффективным методом лечения ожирения, также не является гарантом удержания веса в долгосрочной перспективе. Установлено, что 76% пациентов имеют значимый возврат веса в течение 6 лет после успешно проведенной продольной резекции желудка — наиболее часто выполняемой бариатрической операции [5].

«Обесогенная память» определяется как феномен повторного набора массы тела после его потери на фоне успешной терапии ожирения. По-видимому, существуют следующие основные механизмы «обесогенной памяти»: 1) дисфункция нейрональных цепей, участвующих в обработке пищевой информации; 2) нарушение в процессах гормональной регуляции пищевого поведения; 2) структурные и функциональные изменения жировой ткани; 3) «адаптивный термогенез», он же процесс метаболической адаптации; 4) «гедонистический голод» или сбой системы «вознаграждения»; 5) дисбиоз кишечной микрофлоры.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ДИСФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ

Наиболее изученной областью ЦНС, в которой экспрессируется большинство генов, отвечающих за массу тела, является гипоталамус. Важным элементом в регуляции пищевого поведения и энергетического метаболизма является аркуатное ядро [6].

В аркуатном ядре находятся две группы нейронов с взаимопротивоположными метаболическими эффектами. К первой группе относятся орексигенные нейроны, экспрессирующие нейропептид Y (NPY) и агути-родственный пептид (AgRP), которые способствуют потреблению пищи и снижают расход энергии. Ко второй — анорексигенные нейроны, экспрессирующие нейропептиды проопиомеланокортин (POMC) и кокаин-и-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), которые ингибируют потребление пищи и увеличивают расход энергии [7]. Данная область содержит многочисленные фенестрированные капилляры, что позволяет получать и интегрировать сигналы от циркулирующих метаболитов и периферических гормонов, которые выступают в качестве сигналов обратной связи [6, 8].

Подтверждают метаболическую и энергетическую роль анорексигенных/орексигенных нейронов гипоталамуса исследования, проведенные на мышах. Абляция нейронов, экспрессирующих нейропептид Y (NPY) и агути-родственный пептид (AgRP), вызывала гипофагию и потерю веса [9]. В другом исследовании вызванная дифтерийным токсином абляция группы нейронов, экспрессирующих нейропептиды проопиомеланокортин (POMC) и кокаин-и-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), способствовала противоположному эффекту, а именно увеличила потребление пищи, снизив расход энергии [10].

Индукция алиментарного ожирения на моделях животных демонстрирует активацию воспалительной реакции в гипоталамусе [11]. Гипоталамическое воспаление инициируется активацией гипоталамической микроглии и астроцитов, вырабатывающих провоспалительные цитокины α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, и способствует повреждению и изменению функций нейронов, преимущественно аркуатного ядра [12, 13].

Даже после успешного снижения массы тела воспалительные процессы в гипоталамусе сохраняются, а поврежденные нейроны сохраняют молекулярную и функциональную устойчивость к анорексигенной сигнализации и, как следствие, нарушенному контролю потребления пищи. Противоположные эффекты можно получить, используя различные фармакологические методы, направленные на ингибирование воспалительных сигналов [11]. Например, известна нейропротекторная роль агонистов рецепторов GPP-1, способных уменьшать воспаление в гипоталамусе [14]. Перспективным направлением является исследование роли ингибиторов инфламмосом NLRP3 (NT-0249/NT-0796), способствующих снижению активности микроглии и астроцитов и уменьшению выработки провоспалительных цитокинов [15].

НАРУШЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Нейроны области аркуатного ядра получают информацию и интегрируют сигналы от периферических нейропептидных гормонов — модуляторов аппетита, включающих лептин, грелин, холецистокинин, пептид YY, инсулин, поджелудочный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 [16]. Лептин, вырабатываемый адипоцитами, глюкагоноподобный пептид 1, пептид YY, холецистокинин, поджелудочный полипептид и амилин, вырабатываемые в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, активируя анорексигенный путь, снижают аппетит и способствуют сохранению энергии. Грелин и желудочный ингибирующий полипептид, напротив, активируя орексигенный путь, стимулируют аппетит и способствуют накоплению энергии [16].

После снижения массы тела в процессе борьбы с ожирением происходят изменения в уровнях циркулирующих периферических гормонов, участвующих в гомеостатической регуляции массы тела. По результатам исследования в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением потеря веса привела к значительному снижению уровней гормонов насыщения (лептина, пептида YY, холецистокинина, инсулина и амилина) и, напротив, к повышению уровней гормонов голода (грелина, желудочного ингибирующего полипептида) [16]. При этом было зарегистрировано значительное усиление субъективного чувства голода, что может способствовать гиперфагии и рецидиву ожирения. Причем через год после снижения веса уровни циркулирующих периферических регуляторов аппетита не вернулись к значениям, зафиксированным в начале исследования [16]. Оценка уровней гормонов может быть использована в качестве возможных биомаркеров для прогнозирования результатов лечения ожирения [17].

Однако множество исследований демонстрируют отсутствие связи между концентрацией лептина и возвратом веса [18, 19]. Ожирение ассоциировано с повышенной концентрацией вырабатываемого лептина, поскольку она прямо пропорциональна содержанию жира в организме. Но, несмотря на его анорексигенный эффект, подавления аппетита не происходит. Этот процесс обусловлен возникновением характерного для ожирения феномена лептиновой резистентности, что может объяснять снижение способности лептина подавлять аппетит и увеличивать затраты энергии [20, 21].

Эффект гормона реализуется посредством многоступенчатого процесса, в котором задействованы рецепторы в гипоталамусе, для достижения которых гормон должен пройти через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). У животных с нормальной массой тела циркулирующий лептин проникает через ГЭБ, взаимодействует с лептиновыми рецепторами (LepRb), активируя транспортную систему JAK2-STAT3. Активация JAK2 посредством аутофосфорилирования последовательно запускает ряд внутриклеточных молекул, в том числе STAT3, приводя в действие эффекты лептина [22]. При ожирении гиперпродукция лептина приводит к связыванию всех LepRb рецепторов, последующим уменьшением транспорта адипокина через ГЭБ, и, наконец, возникновению лептиновой резистентности [23].

Антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) зарекомендовали себя как эффективные средства в борьбе с ожирением. Рецепторы к ГПП-1, как и рецепторы к лептину, расположены в гипоталамусе. На примере лираглутида продемонстрировано, что экспрессия ингибиторного пути лептинового сигналинга, а именно реализуемого через протеин-тирозин-фосфатазу 1 (PTP1), подавляется арГПП-1 [24]. PTP-1 инактивирует JAK2 путем его дефосфорилирования, являясь физиологическим регулятором эффектов лептина [25].

На крысах были предприняты эксперименты, в которых в комбинации с арГПП-1 и FGF-21 (фактор роста фибробластов-21) использовались антилептинные моноклональные антитела с целью нормализации повышенного уровня лептина у грызунов с ожирением, что в конечном счете привело к уменьшению потребления пищи и редукции веса. Следует отметить, что изолированное применение арГПП-1 и FGF21R также приводит к редукции лептина, однако совместное применение нейтрализующих антилептинных антител ведет к лучшим результатам. Достижение физиологического уровня лептина приводит к возрастанию лептинового чувствительности рецепторов гипоталамуса [26]. Эти находки требуют дальнейшего исследования с перспективой применения лептина и факторов, участвующих в реализации его эффектов, для стабилизации массы тела после лечения ожирения.

Также известно, что грелин — это лиганд для рецептора, стимулирующего секрецию гормона роста (GHSR). Установлена многофункциональность этого рецептора — его активация в дугообразном ядре гипоталамуса

стимулирует аппетит. Недавно открытый экспрессируемый печенью антимикробный пептид 2 (LEAP2), являющийся эндогенным антагонистом GHSR и грелина, и, следовательно, снижающий аппетит, может стать перспективным претендентом для лечения ожирения [27].

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Ожирение характеризуется возникновением структурных изменений жировой ткани, а именно образованием огромных гипертрофированных адипоцитов, их гиперплазией [28]. Степень гипертрофии адипоцитов определяется экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ), синтезируемым также жировой тканью. Ремоделирование ЭЦМ — энергозатратный процесс, осуществляемый зрелыми адипоцитами. В условиях дефицита калорий энергии для построения ЭЦМ может оказаться недостаточно, что провоцирует возникновение дисбаланса между размером адипоцитов и их микроокружением [29].

Van Baak MA и соавт. [30], анализируя изменения в адипоцитах при колебаниях веса, выдвинули гипотезу, согласно которой механический стресс жировой ткани, возникающий при снижении веса, ингибирует липолиз в сморщенных адипоцитах. Более того, они предполагают, что эти адипоциты склонны к накоплению жира и стимуляции организма к увеличению энергетических запасов, что в конечном счете приводит к восстановлению прежнего размера клеток и, соответственно, редукции механического стресса — что для человека предзнамует возврат веса (рис. 1).

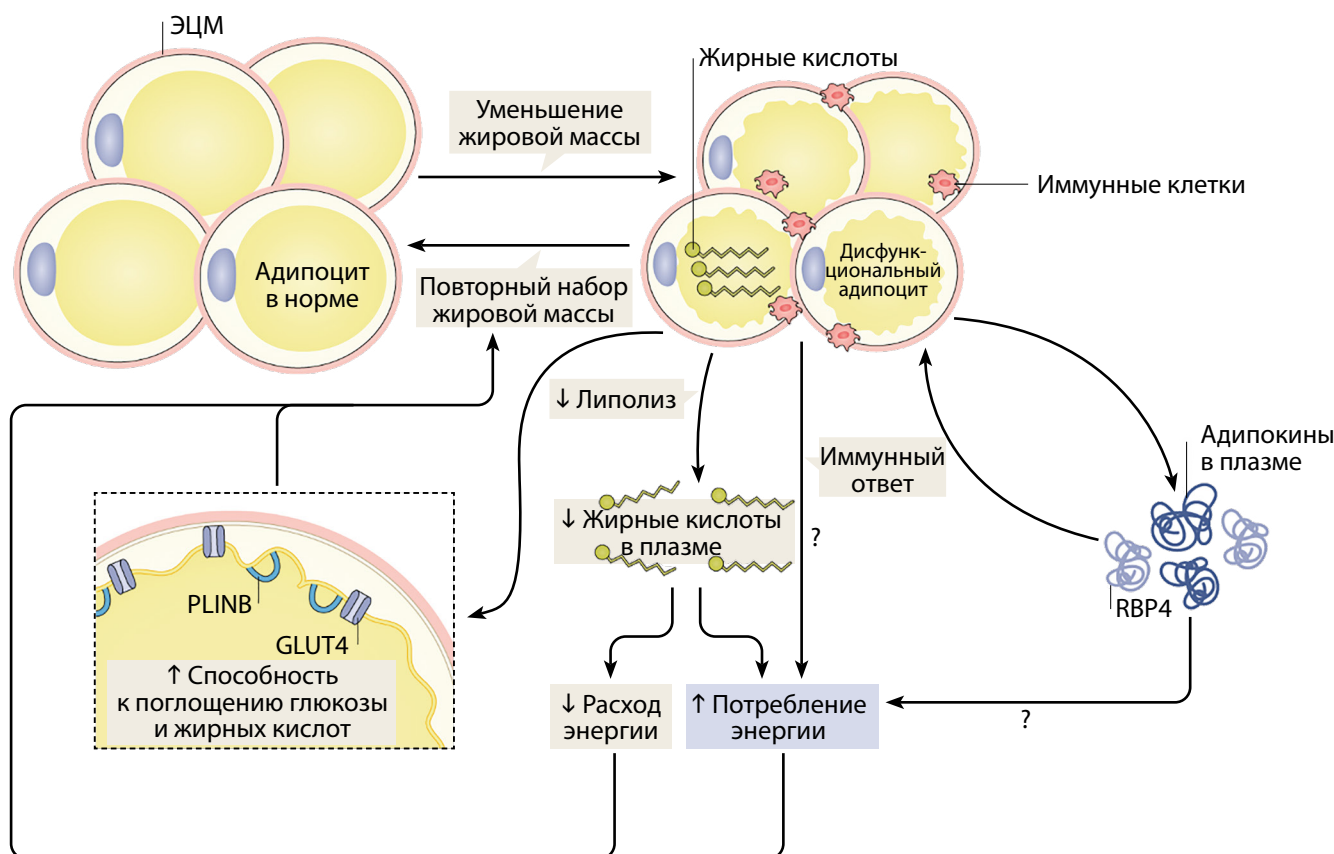


Рисунок 1. Модель влияния изменения веса на жировую ткань (адаптировано из работы Van Baak MA и соавт., 2019) [30].

Figure 1. The model for the role of weight changes in adipose tissue (adapted from the work of Van Baak MA at al., 2019) [30].

MacLean и соавт. [31] в исследовании на крысах показали, что в условиях дефицита калорий происходит уменьшение размера адипоцитов. В ранний период возврата веса у крыс происходит образование популяции очень мелких адипоцитов, более чувствительных к действию инсулина [31, 32], который, в свою очередь, обладает антилиполитическим эффектом. Эта адаптивная реакция приводит к тому, что новообразованные адипоциты становятся более склонными запасать поступающий жир, постепенно увеличиваясь в размере.

Альдокеторедуктаза-1С3 (AKR1С3) — многофункциональный фермент, синтезирующий жировой тканью. AKR1С3 обладает супрессивным влиянием на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARs), взаимодействием лигандов с которыми, в свою очередь, характеризуется противовоспалительным эффектом [33]. Установлено, что уровень AKR1С3 коррелирует с массой тела человека — при снижении веса прямо пропорционально снижается и экспрессия гена AKR1С3. Однако новообразованные в ходе повторного набора веса адипоциты характеризуются меньшей экспрессией AKR1С3 [34], таким образом способствуя поддержанию воспалительного процесса, характерного для ожирения.

Хронический неспецифический воспалительный процесс, характерный для ожирения, инициируется и поддерживается за счет появления дисфункциональных адипоцитов, секретирующих воспалительные адипокины, которые действуют как локально — нарушая нормальное функционирование самой жировой ткани, так и системно — отражаясь на функции других органов и тканей [35, 36].

Cottam и соавт. показали, что редукция веса не приводит к снижению воспаления: иммунологические изменения, характерные для ожирения, персистируют [37]. Макрофаги, клетки мононуклеарного ряда, представляют собой большую часть иммунных клеток, вырабатываемых жировой тканью. Ожирение способствует изменению соотношения разных видов макрофагов, причем эти изменения характеризуются устойчивостью. Исследования с использованием РНК-секвенирования позволили идентифицировать множество различных популяций и субпопуляций макрофагов, в частности липид-ассоциированные макрофаги (LAMs) [38]. Обнаружено, что синтез LAMs возрастает при увеличении веса, и их уровень не возвращается к прежнему после сброса веса, а при его повторном наборе — даже возрастает. Фенотипически LAMs характеризуются более выраженным провоспалительным действием по сравнению с другими макрофагами [39]. Таким образом, элементы врожденного иммунного ответа, синтезируемые жировой тканью, участвуют в механизмах возврата веса. Специфические LAMs могут быть использованы в качестве мишеней при дальнейшем изучении вопроса с целью улучшения прогноза пациентов после успешного лечения ожирения.

Лептин, являясь фактором воспаления, индуцирует секрецию других воспалительных факторов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [40]. Макрофаги, синтезированные жировой тканью, продуцируют больше ФНО-а после возврата веса [41]. При воздействии на рецепторы адипоцита происходит увеличение экспрессии лептина [42], соз-

давая порочный круг, поддерживающий хроническое воспаление.

RBP-4, ретинол-связывающий транспортный белок, — гормон, также секретируемый жировой тканью, ответственный за транспорт ретинола к органам и тканям организма [43]. Wang и соавт. [44] показали, что более высокие показатели RBP-4 напрямую коррелируют с возвратом веса. В процессе снижения веса уровень этого белка снижается с последующим увеличением при его возврате. Причем предполагается, что уровень циркулирующего RBP4 при прогрессировании ожирения определяется по большей части эктопированным жиром — тем, что откладывается в печени. В норме этот транспортный белок, кроме жировой ткани, образуется гепатоцитами. Эктопический жир нарушает нормальную продукцию RBP4, что вызывает повышение уровня гормона в плазме крови [44, 45].

Установлена взаимосвязь между обменом лептина и белками-переносчиками семейства RBP: связывание метаболитов витамина А с транспортером приводит к фосфорилированию раннее упомянутого JAK2 [46, 47], что, согласно механизму действия транспортной системы JAK2-STAT3, положительным образом коррелирует с эффектами лептина.

На данный момент RBP4 является высокоизучаемым белком: его гиперэкспрессия ассоциирована с развитием инсулинорезистентности, СД2, изучаются аспекты его применения в рамках предикции атеросклероза сонных артерий, развития ишемического инсульта. Zhou и соавт. [48] исследовали влияние различных доз витамина D на уровень RBP4 у крыс с развитой диабетической макроангиопатией. В этом эксперименте было обнаружено, что витамин D способствует не только снижению экспрессии RBP4, но и снижению веса исследуемых крыс.

Механизм, связывающий RBP-4 с массой тела, изучен недостаточно, но известно, что этот белок работает совместно с ранее упомянутыми рецепторами PPARs, регулируя транскрипцию генов, участвующих в обмене липидов и адипогенезе [49]. Как было сказано выше, PPARs обладают противовоспалительным эффектом — экзогенно введенный RBP-4 снижает экспрессию PPAR γ , являющегося одной из изоформ PPARs, на 50–70% [50], что указывает на множественность механизмов, через которые RBP-4 влияет на набор веса.

Кроме того, установлено, что RBP-4 индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах, в том числе раннее упомянутых ФНО-а и ИЛ-6 [50].

Некоторые компоненты системы ренин-ангиотензин-альдостерон также продуцируются жировой тканью [51]. Так, Vink и соавт. [19] продемонстрировали взаимосвязь между повышением сывороточного показателя ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) и возвратом веса. Синтез и секреция АПФ увеличивается во время набора веса с последующей редукцией при его потере. 4-недельный период стабилизации веса сопровождался постепенным повышением концентрации сывороточного АПФ до изначального уровня. Образованный под воздействием АПФ ангиотензин-2, в свою очередь, способствует росту и дифференцировке новообразованных адипоцитов, содействуя липогенезу [52]. Конкретные механизмы влияния АПФ на массу тела человека остаются неизвестными.

«АДАПТИВНЫЙ ТЕРМОГЕНЕЗ»

Снижение массы тела сопровождается замедлением скорости метаболизма в состоянии покоя, компенсируя дефицит энергии. Это явление называется «метаболической адаптацией» или «адаптивным термогенезом» [53]. Так, поддержание сниженной массы тела на 10% и более сопровождается снижением расхода суточной энергии примерно на 20–25% [54]. Представляет интерес исследование Erin Fothergill и соавт., которые с помощью метода непрямой калориметрии измеряли скорость метаболизма в состоянии покоя (RMR) у участников «The Biggest Loser» на исходном уровне, в конце 30-недельного соревнования и 6 лет спустя. Через 30 недель соревнования у снизивших вес наблюдалось значительное уменьшение RMR. А через 6 лет после завершения программы, несмотря на то, что участники набрали вес, их RMR оставалась пониженной и находилась на том же среднем уровне, что и в конце соревнования по похудению. Через 6 лет средний RMR был примерно на 500 ккал/день ниже, чем можно было бы ожидать.

Также те участники, у кого получилось лучше других удержать потерянный вес, через 6 лет, столкнулись со значительным замедлением метаболизма [53]. Вследствие чего необходимо разработать стратегии для преодоления устойчивой метаболической адаптации, которая препятствует дальнейшим попыткам снизить массу тела.

«ГЕДОНИСТИЧЕСКИЙ ГОЛОД»

Если бы прием пищи регулировался исключительно гомеостатическими механизмами, большинство людей имело бы идеальную массу тела. Пищевое поведение формируется на основе параллельных и взаимодополняющих механизмов, которые объединяют гомеостатическую цепь питания, а также процессы в системе вознаграждения [55].

Прием пищи с вовлечением системы вознаграждения получил название «гедонистического голода» [56]. Он характеризуется стремлением к вкусной пище и стимулирует ее потребление независимо от энергетического состояния организма [57]. Еда становится не только способом удовлетворения голода, но и средством получения удовольствия [3]. При попытках снижения массы тела с помощью ограничительной диеты повышается мотивация к поощрительным стимулам, включая тягу к вкусной еде [58]. Для людей с ожирением нейрометаболические изменения ограничивают способность сопротивляться пищевым сигналам [59]. В некоторых случаях это может принимать форму компульсивного поведения, сравнимого с наркотической зависимостью [58]. Эффективным инструментом для поддержания веса в данном случае может быть использование когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). В результате рандомизированного клинического исследования, проведенного в течение 24 недель, было установлено, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) способствует более эффективному поддержанию веса у людей, успешно сбросивших вес, по сравнению с контрольной группой. Это может оказаться полезным для поддержания веса в долгосрочной перспективе [60]. Таким образом, гедонистический го-

лод имеет важное значение в контексте контроля веса. Разработка стратегий, учитывающих гедонистические аспекты питания, являются важным направлением в области борьбы с ожирением [3].

ДИСБИОЗ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Желудочно-кишечный тракт человека колонизирован различными микроорганизмами, формирующими кишечную микробиоту. Микробиота влияет на развитие иммунной системы, метаболизм ксенобиотиков, защищает от патогенных организмов и синтезирует физиологически активные соединения, например, витамины (B7, B9, K), незаменимые аминокислоты и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [61, 62]. Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, бутират и пропаноат, способствуют повышению расхода энергии, улучшению чувствительности тканей к инсулину, регулированию аппетита и снижению системного воспаления [63].

Также известно, что кишечная микробиота способна производить пептидомиметики, которые имитируют структуру и функции белков, таких как PYY, грелин и лептин. Например, казеинолитическая пептидаза B (ClpB), вырабатываемая *Escherichia coli*, действует аналогично α -меланоцитостимулирующему гормону (α -MSH). Эксперименты на животных показали, что ClpB, как и α -MSH, способствует увеличению уровней GLP-1 и PYY в сыворотке крови, а также активирует нейроны гипоталамуса, отвечающие за снижение аппетита [64]. Следовательно, поддержание здоровой микробиоты кишечника является необходимым условием для нормального метаболизма и энергетического баланса организма. Дисбаланс микробиоты может привести к различным метаболическим расстройствам, включая ожирение [62].

Исследования показывают связь между ожирением и увеличением потенциально вредной микробиоты — развитием «кишечного дисбиоза». Например, в одном из исследований на мышах с ожирением было отмечено снижение численности Bacteroidetes на 50% и соответствующее увеличение Firmicutes [62, 65]. Интересно исследование, проведенное Fragiadakis и соавт. в рамках рандомизированного исследования DIETFITS, в котором участвовали взрослые без диабета с избыточным весом или ожирением. У 49 участников были собраны образцы стула в начале исследования и через 3, 6, 9 и 12 месяцев, а также проведено секвенирование гена 16S рибосомальной РНК для профилирования микробиоты. На фоне соблюдения низкоуглеводной/низкожировой диеты и снижения массы тела были зафиксированы изменения в составе кишечной микробиоты через 3 месяца, но с 6 по 12 месяцев изменения вернулись к исходному уровню, что может свидетельствовать о стабильности кишечной микробиоты [66]. Таким образом, устойчивость кишечной микробиоты может быть предиктором возврата веса.

С учетом этого, разработка новых терапевтических стратегий, направленных на влияние кишечной микробиоты на пищевое поведение, является актуальной для борьбы с ожирением и предотвращения рецидивов. В настоящее время исследуются подходы, основанные на пероральном применении пробиотиков. В результате многоцентрового рандомизированного двойного

слепого плацебо-контролируемого исследования было установлено, что 12-недельное лечение пробиотическим штаммом *N. alvei* HA4597® значительно способствует снижению веса и увеличению чувства сытости у людей с избыточным весом, которые соблюдают умеренно гипокалорийную диету [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя анализ феномена рецидива ожирения, связанного с «обесогенной памятью», можно утверждать, что поддержание сниженной массы тела представляет собой сложный комплекс процессов, включающий как волевые, так и неподвластные человеку биологические механизмы. При ожирении в организме человека формируются устойчивые адаптации, затрагивающие нейрональные сети головного мозга, гормональную регуляцию, биологию жировой ткани и состав кишечной микробиоты. Данные адаптации приводят к формированию устойчивости к снижению массы тела и препятствуют эффективности стабилизации веса после его редукции.

Для поддержания достигнутого веса необходимо использовать стратегии, противодействующие физиологическим адаптациям и компенсаторным механизмам, способствующим восстановлению веса. Понимание этих процессов — важный шаг на пути ученых и клиницистов

в борьбе с распространением эпидемии ожирения. В будущем технологии, направленные на коррекцию вышеуказанных изменений, представляются многообещающим направлением для повышения эффективности стратегий поддержания массы тела и предотвращения рецидива ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья написана в рамках выполнения гранта РНФ 22-15-00365 «Динамика гормонально-метаболических факторов, маркеров «метаболической памяти» и фенотипических особенностей зрелых и прогениторных клеток жировой ткани на фоне постбариатрической ремиссии сахарного диабета 2 типа».

Конфликт интересов. Шестакова М.В. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Шестакова М.В. — формулировка исследовательской идеи обзора, внесение правок, одобрение финальной версии статьи; Захарова К.Э. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, поиск и адаптация графического изображения, приведение статьи к единому академическому стилю, систематизация литературных источников; Юрченко И.М. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Percentage of adults aged 20 years and older worldwide who were overweight or obese in 2020 and forecasts to 2035, 2024. <https://www.statista.com/statistics/1386143/percentage-of-overweight-or-obese-people-worldwide-forecasts/>
- WHO. Obesity and Overweight. Accessed January 04, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Hatzenbuehler ML, Keyes KM, Hasin DS. Associations between perceived weight discrimination and the prevalence of psychiatric disorders in the general population. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2033-9. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.131>
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):579-84. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.579>
- Lauti M, Kularatna M, Hill AG, MacCormick AD. Weight regain following sleeve gastrectomy—a systematic review. *Obes Surg*. 2016;26(6):1326–1334. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2152-x>
- Wang B, Cheng KK. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3552. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113552>
- Lau J, Herzog H. CART in the regulation of appetite and energy homeostasis. *Front Neurosci*. 2014;8:313. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00313>
- Jais A, Brfjning JC. Arcuate Nucleus-Dependent Regulation of Metabolism—Pathways to Obesity and Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(2):314–328. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab025>
- Zhan C, Zhou J, Feng Q, Zhang JE, Lin S, Bao J, Wu P, Luo M. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci*. 2011;33(8):3624–32. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013>
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995;377(6549):530–2. doi: <https://doi.org/10.1038/377530a0>
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci*. 2009;29(2):359–70. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009>
- Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2012;122(1):153–62. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №4. — С.3–17. [Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
- Barreto-Vianna AR, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Effects of liraglutide in hypothalamic arcuate nucleus of obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):626–33. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21387>
- Thornton P, Reader V, Digby Z, Smolak P, Lindsay N, Harrison D, Clarke N, Watt AP. Reversal of High Fat Diet-Induced Obesity, Systemic Inflammation, and Astroglialosis by the NLRP3 Inflammation Inhibitors NT-0249 and NT-0796. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024; 388(3):813–826. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002013>
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597–604. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816>
- Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira MC, Martínez JA, Casanueva FF. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5037–44. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2566>
- Strohacker K, McCaffery JM, MacLean PS, Wing RR. Adaptations of leptin, ghrelin or insulin during weight loss as predictors of weight regain: a review of current literature. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):388–96. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.118>
- Vink RG, Roumans NJ, Mariman EC, van Baak MA. Dietary weight loss-induced changes in RBP4, FFA, and ACE predict weight regain in people with overweight and obesity. *Physiol Rep*. 2017;5(21):e13450. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13450>

20. Tups A. Physiological models of leptin resistance. *J Neuroendocrinol.* 2009;21(11):961-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01916.x>
21. Scarpace PJ, Matheny M, Tümer N, Cheng KY, Zhang Y. Leptin resistance exacerbates diet-induced obesity and is associated with diminished maximal leptin signalling capacity in rats. *Diabetologia.* 2005;48:1075-1083. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1763-x>
22. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF, Tartaglia LA. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(16):8374-8. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8374>
23. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015;140:57-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
24. Kanoski SE, Ong ZY, Fortin SM, Schlessinger ES, Grill HJ. Liraglutide, leptin and their combined effects on feeding: additive intake reduction through common intracellular signalling mechanisms. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(3):285-93. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12423>
25. Alshaker H, Sacco K, Alfraidi A, Muhammad A, Winkler M, Pchejetski D. Leptin signalling, obesity and prostate cancer: molecular and clinical perspective on the old dilemma. *Oncotarget.* 2015;6(34):35556-63. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5574>
26. Zhao S, Li N, Xiong W, et al. Leptin Reduction as a Required Component for Weight Loss. *Diabetes.* 2024;73(2):197-210. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-0571>
27. Ge X, Yang H, Bednarek MA, Galon-Tilleman H, Chen P, Chen M, et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab.* 2018;27(2):461-469.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.016>
28. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1784-92. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29126>
29. Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(8):1277-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0263-4>
30. van Baak MA, Mariman ECM. Mechanisms of weight regain after weight loss - the role of adipose tissue. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):274-287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0148-4>
31. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(3):R581-600. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00755.2010>
32. Löfgren P, Hoffstedt J, Näslund E, Wirén M, Arner P. Prospective and controlled studies of the actions of insulin and catecholamine in fat cells of obese women following weight reduction. *Diabetologia.* 2005;48(11):2334-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1961-6>
33. Svensson PA, Gabrielson BG, Jernås M, Gummesson A, Sjöholm K. Regulation of human aldoketoreductase 1C3 (AKR1C3) gene expression in the adipose tissue. *Cell Mol Biol Lett.* 2008;13(4):599-613. doi: <https://doi.org/10.2478/s11658-008-0025-6>
34. Harmon GS, Lam MT, Glass CK. PPARs and lipid ligands in inflammation and metabolism. *Chem Rev.* 2011;111(10):6321-40. doi: <https://doi.org/10.1021/cr2001355>
35. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05485>
36. Hotamisligil GS. Foundations of immunometabolism and implications for metabolic health and disease. *Immunity.* 2017;47:406-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.009>
37. Cottam M, Caslin H, Winn N, Hasty AH. Multiomics reveals persistence of obesity-associated immune cell phenotypes in adipose tissue during weight loss and subsequent weight regain. *Nat Commun.* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30646-4>
38. Jaitin DA, Adlung L, Thaiss CA, Weiner A, Li B, Descamps H, et al. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell.* 2019;178(3):686-698.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.054>
39. Cottam MA, Caslin HL, Winn NC, Hasty AH. Multiomics reveals persistence of obesity-associated immune cell phenotypes in adipose tissue during weight loss and weight regain in mice. *Nat Commun.* 2022;13(1):2950. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30646-4>
40. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017;98:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
41. Caslin HL, Cottam MA, Piñon JM, Boney LY, Hasty AH. Weight cycling induces innate immune memory in adipose tissue macrophages. *Front Immunol.* 2023;13:984859. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.984859>
42. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;190(1-2):91-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00007-2](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00007-2)
43. González-López MA, Ocejo-Viñals JG, Mata C, Vilanova I, Guiral S, Portilla V, Blanco R, Hernández JL. Association of retinol binding protein4 (RBP4) and ghrelin plasma levels with insulin resistance and disease severity in non-diabetic patients with hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol.* 2020;29(9):828-832. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14132>
44. Wang P, Menheere PP, Astrup A, Andersen MR, van Baak MA, et al; Diogenes consortium. Metabolic syndrome, circulating RBP4, testosterone, and SHBG predict weight regain at 6 months after weight loss in men. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(10):1997-2006. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20311>
45. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1173-8. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2342>
46. Berry DC, Jin H, Majumdar A, Noy N. Signaling by vitamin A and retinol-binding protein regulates gene expression to inhibit insulin responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(11):4340-5. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1011115108>
47. Zhou W, Ye SD, Wang W. Elevated retinol binding protein 4 levels are associated with atherosclerosis in diabetic rats via JAK2/STAT3 signaling pathway. *World J Diabetes.* 2021;12(4):466-479. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i4.466>
48. Zhou W, Wang W, Yuan XJ, Xiao CC, Xing Y, Ye SD, Liu Q. The Effects of RBP4 and Vitamin D on the Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells via the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3046777. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3046777>
49. Plutzky J. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance. *Circ Res.* 2011;108(8):1002-16. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226860>
50. Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, Yore MM, Kant S, et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol Cell Biol.* 2012;32(10):2010-9. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.06193-11>
51. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
52. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiéra F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):807-25. doi: [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00311-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00311-4)
53. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after «The Biggest Loser» competition. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(8):1612-9. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21538>
54. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology.* 2017; 152(7):1718-1727.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.052>
55. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J Neurosci.* 2005;25(36):8295-302. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2480-05.2005>
56. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab.* 2015;22(6):962-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.026>
57. Carr KD. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav.* 2007;91(5):459-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.021>

58. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
59. Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. *Am J Public Health*. 2014; 104(7):1169-75. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.301931>
60. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Effects of cognitive behavioral therapy on weight maintenance after successful weight loss in women; a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(3):436-444. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0495-9>
61. Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*. 2016;51(4):167-174. doi: <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000167>
62. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3837-3850. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
63. Chanda D, De D. Meta-analysis reveals obesity associated gut microbial alteration patterns and reproducible contributors of functional shift. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2304900. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2304900>
64. Fasano A. The Physiology of Hunger. *N Engl J Med*. 2025;392(4):372-381. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2402679>
65. Phuong-Nguyen K, McGee SL, Aston-Mourney K, Mcneill BA, Mahmood MQ, Rivera LR. Yoyo Dieting, Post-Obesity Weight Loss, and Their Relationship with Gut Health. *Nutrients*. 2024;16(18):3170. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16183170>
66. Mueller NT, Zhang M. Diet and long-term weight loss: what can we learn from our gut microbes? *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1121-1123. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa084>
67. Déchelotte P, Breton J, Trotin-Piccolo C, Grube B, Erlenbeck C, Bothe G, Fetissov SO, Lambert G. The Probiotic Strain H. alvei HA4597® Improves Weight Loss in Overweight Subjects under Moderate Hypocaloric Diet: A Proof-of-Concept, Multicenter Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2021;13(6):1902. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061902>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Захарова Кристина Эдуардовна [Christina E. Zakharova, resident];** адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, индекс 117292 [address: 11 Dmitry Ulyanov street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6025-7885>; e-mail: christinzakharova@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530;
eLibrary SPIN: 7584-7015; shestakova.mv@gmail.com

Юрченкова Инна Максимовна [Inna M. Yurchenkova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4269-4348>;
e-mail: yurchenkova.inna@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Захарова К.Э., Юрченкова И.М. «Обесогенная память» как нейробиологический механизм, предопределяющий рецидивирующее течение ожирения. // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №4. — С. 366-373. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13226>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Zakharova KE, Yurchenkova IM. «Obesogenic memory» as a neurobiological mechanism predicting the recurrent course of obesity. // *Obesity and metabolism*. 2025;22(4):366-373. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13226>