

Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины

Романцова Т.И.

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва
(ректор – член-корр. РАМН В.П. Глыбочко)

Резюме. Распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, в том числе СД 2 типа, достигли масштабов глобальной эпидемии. Несмотря на то, что питание и физическая активность считаются ведущими причинами эпидемии ожирения, существует множество других факторов окружающей среды, которые могут играть важную роль в его распространении. К ним относятся кишечная микрофлора, недостаток сна, стрессы, социальная среда, эндокринные разрушители и др. Эти факторы играют ключевую роль в регуляции адипогенеза и аппетита. Необходимо проведение дальнейших исследований по уточнению патогенеза ожирения. *Ключевые слова:* ожирение, эпидемия, гены, эпигенетика, циркадные ритмы, микрофлора кишечника, эндокринные дисрапторы

Resume. Obesity and obesity-related disorders, such as type 2 diabetes, has become a global epidemic. Although there is abundant evidence that diet and exercise are key factors in the obesity epidemic, it is equally clear that a variety of environmental factors play an important role in this process. These include such factors as gut flora, insufficient sleep, stress, social environment, maternal influences, endocrine disrupters and others. These factors target key hormonal signaling pathways involved in adipogenesis, regulation of appetite. They are also likely to play important roles in obesity epidemic and are therefore worthy of further study. *Keywords:* obesity, epidemic, genes, epigenetics, circadian rhythms, gut microbiota, endocrine disrupters

Эпидемия ожирения как следствие нарушения энергетического баланса

*Подобно тому, как бывает болезнь тела,
бывает также болезнь образа жизни
(Демокрит)*

Ожирение — хроническое, рецидивирующее заболевание, тесно ассоциированное с сахарным диабетом 2 типа (СД2), сердечно-сосудистой и онкологической патологией, нарушениями функции опорно-двигательного аппарата, репродуктивной системы и др.

Темпы распространения ожирения как в экономически развитых странах, так и в развивающихся государствах сопоставимы с масштабами эпидемии [32].

До 1980 г. частота ожирения в индустриально развитых странах не превышала 10%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уже в 2005 г. свыше 1,6 млрд населения планеты имели избыточный вес, в том числе более 400 млн — ожирение. Согласно прогнозу, к 2015 г. избыточная масса тела будет отмечаться у 2,3 млрд человек и более чем у 700 млн — ожирение [59].

Как свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, выполненных Международной ассоциацией по изучению ожирения (IASO), бесспорными мировыми лидерами по распространенности ожирения являются страны Западной Европы и США.

За последние 25 лет в странах Европейского Союза (ЕС) количество больных ожирением утроилось и составило 130 млн, еще 400 млн человек имеют избыточ-

ную массу тела, что в целом составляет практически 50% взрослого населения. Кроме того, в странах ЕС избыток веса наблюдается у 20% детей, в том числе у трети из них — ожирение [57, 60].

В Великобритании в 1980 г. ожирением страдали 8% мужчин и 6% женщин, за период с 1993 г. по 2004 г. распространенность заболевания увеличилась от 13,6% до 24% среди мужчин и от 16,9% до 24,4% среди женщин [63].

В США количество больных ожирением возросло на 50% в течение каждого из двух последних десятилетий. В 2007 г. минимальная распространенность ожирения (в пределах 15–19% населения) зарегистрирована лишь в одном из штатов, в 20 штатах частота заболевания составила 20–24%, в 27 штатах — 25–29% и в 3 штатах — от 30% и более. К настоящему времени избыточную массу тела либо ожирение имеют 71% мужчин и 62% женщин [23, 39]. При этом необходимо отметить прежде всего резкое увеличение количества пациентов с выраженным ожирением. За период с 1986 г. по 2000 г. распространенность индекса массы тела (ИМТ) >40 среди взрослых американцев возросла в 4 раза (соответственно, от 1:200 человек до 1: 50), а ИМТ>50 — в 5 раз (от 1: 2000 человек до 1: 400) [49]. Сохранение подобных темпов увеличения веса приведет к тому, что к 2048 г. все взрослое население Америки будет иметь избыточную массу тела либо ожирение [56].

Для многих развивающихся государств к настоящему времени ожирение представляет более значимую угрозу здоровью, чем дефицит питания. В странах Южной Африки, Мексике, Египте избыток веса имеют свыше

половины населения, в Латинской Америке и североафриканских государствах — каждый четвертый житель [43].
В Российской Федерации по данным ВОЗ на 2010 г. избыточную массу тела либо ожирение имеют 46,5% мужчин и 51,7% женщин (рис. 1) [59].

Растущая заболеваемость населения увеличивает расходы на медицинскую помощь, приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни людей. Ожирение все больше рассматривается как социально значимое заболевание [3].

Таблица 1

Предпосылки эпидемии ожирения [21]	
Годы	Характеристика событий
1780-й и далее	Появление парового двигателя (индустриализация производства, оптимизация транспортировки и перераспределения продуктов)
1820-й и далее	Развитие железных дорог и пароходства — дешевый способ транспортировки зерна. Появление мировых «житниц»: Америка, Украина, Аргентина, Австралия
1860-й и далее	Развитие научно обоснованной химической промышленности (разработка новых способов выращивания (нитраты) и хранения (консервация) продуктов питания)
1860-й и далее	Распространение электричества (сокращение продолжительности сна от 8,5 (начало эпохи индустриализации) до 7 часов и менее, появление возможности работать круглосуточно)
1903	Разработка патента на трансжиры (возможность длительного хранения и перевозки на дальние расстояния)
1890-й и далее	Развитие автомобильной промышленности (нет необходимости добираться до места работы пешком либо на лошадях)
1890-й и далее	Развитие сетей гипермаркетов. Стандартизация хранения продуктов позволяет в промышленных масштабах обогащать их солью и жирами для более длительного хранения и обогащения вкусовых ощущений
1945-й и далее	К окончанию 2-й Мировой войны США владеют практически половиной объема мировой промышленности. Согласно плану Маршалла, США осуществляют программу послевоенной экономической помощи ряду Европейских стран и становятся всемирной моделью индустриализации и урбанизации
1950-й и далее	Появление систем межгосударственных высокоскоростных шоссе — «highway» (автомобили проникают в регионы, труднодоступные для других видов транспорта)
1950-й и далее	Развитие телевидения. Зачем гулять или играть на улице в холодную погоду, когда можно посидеть в тепле дома? К 1990 г. ежедневный просмотр телевизионных программ в США составляет 4 часа и более
1950-й и далее	«Зеленая революция»: внедрение пестицидов и новых сельскохозяйственных культур, широкое распространение высокопродуктивных сортов пшеницы и риса. Массовый перенос передовых технологий, разработанных в наиболее развитых и получавших стабильно высокие урожаи агросистемах, на поля крестьян в страны «третьего мира», ранее тяжело страдавшие от нехватки продовольствия
1960-й и далее	Рост сельскохозяйственных субсидий фермерам. Кукуруза, на долю которой в настоящее время приходится до 46% объема государственных субсидий, после переработки в декстрозу становится одной из важнейших составляющих индустрии быстрого питания. Достижения в сельском хозяйстве приводят к резкому увеличению суточного калоража американцев (от 2.600 ккал до 3.200 ккал в 1980 г., 4.000 ккал — в настоящее время). Большая часть избытка калорий — сладкие напитки и бутерброды
1970-й и далее	Развитие компьютерных технологий. Подавляющее большинство из хорошо оплачиваемых видов работы связано с малоподвижным образом жизни

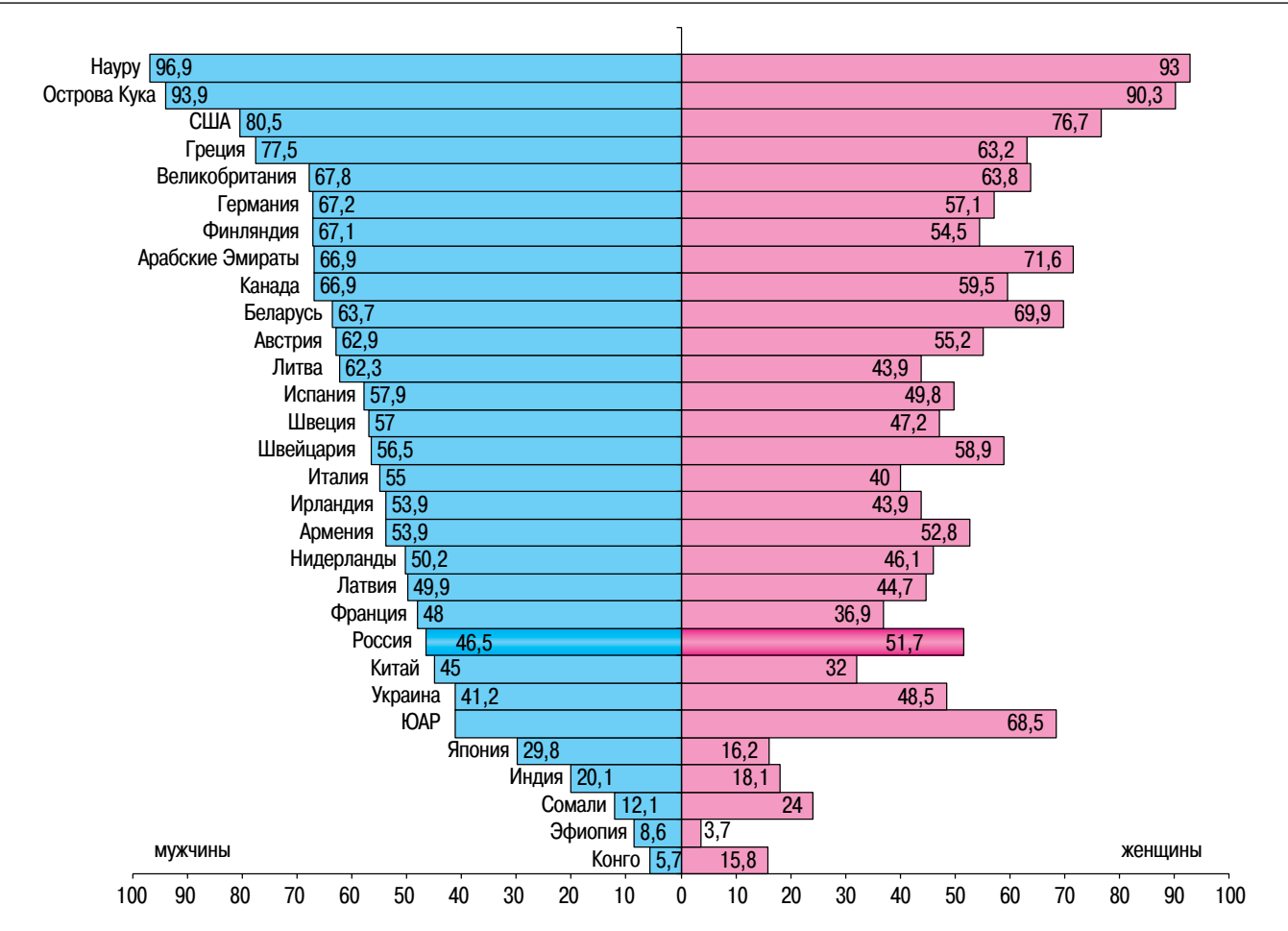


Рис. 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в различных странах по данным ВОЗ на 2010 г.

За последние полвека социальные, экономические и технологические инновации изменили образ жизни практически всего населения Земли. Важнейшими причинами повсеместной прогрессии распространения ожирения являются изменение характера питания, снижение двигательной активности, урбанизация. В статье «Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted?» Р. Zimmet отмечает: «Разрушительные результаты влияния западного образа жизни прослеживаются повсеместно, от Северного полярного круга до джунглей Бразилии и отдаленных атоллов Тихого океана» [64].

Хронология событий, предопределивших, по мнению М. Edlund (2006), эпидемию ожирения в США, представлена в табл. 1. Высокая скорость распространения ожирения, достигшая масштабов эпидемии за сравнительно короткий период времени, свидетельствует о том, что первостепенную роль в ее развитии играют изменение характера питания (употребление высококалорийных продуктов, увеличение порций пищи, учащение «перекусов», употребление большого количества сладких напитков, еда вне дома) в сочетании с малоподвижным образом жизни.

В то-же время индивидуальная предрасположенность к избыточному накоплению жировой ткани, безусловно, предопределена генетически.

Роль генетических факторов. Ожирение как нейробихевиоральное заболевание

*Наделяет нас достоинствами природа,
а помогает их проявить судьба.
(Ф. Ларошфуко)*

Важнейшая роль генов в развитии ожирения подтверждена благодаря многочисленным исследованиям в ядерных семьях, обследованию близнецов и приемных детей. Вероятность наследования составляет от 16% до 85% по отношению к ИМТ, от 37% до 81% — для окружности талии, от 6% до 30% — для отношения окружности талии/окружность бедер, от 35% до 63% — для общего количества жировой ткани. Вариативность данных обусловлена различием методик исследования, степенью родства обследуемых, а также особенностями изучаемой популяции [62].

При поиске генов, ассоциированных с ожирением, используются три основные стратегии.

Одна из них предусматривает тестирование генов-кандидатов. Данная методика базируется на уже накопленных сведениях о возможном участии того или иного гена в процессах регуляции аппетита, энергизации, адипогенеза, распределения жировой ткани, метаболизма глюкозы и липидов (анализ ассоциаций). Цель ассоциативных исследований — выявление статистически значимых взаимосвязей между генетическим полиморфизмом и изучаемым фенотипом. Основным недостатком этого подхода является невозможность получения принципиально новой информации о патофизиологии ожирения, так как метод существенно ограничен уже имеющимися знаниями. В целом наличие ассоциации между маркерами (участки ДНК с известной локализацией и множественными аллельными

формами) и обусловленным ожирением фенотипом (ИМТ, толщина кожной складки, окружность талии, уровень лептина и др.) в последние годы установлено у 127 генов-кандидатов, в том числе у 22 — на основании как минимум 5 положительных исследований. Однако в ряде случаев при повторных исследованиях ассоциация не подтверждается.

Несовершенство подхода, основанного на поиске генов-кандидатов, устраняется при проведении полногеномного картирования. При данном подходе для поиска локусов, контролирующих признак, используется большое количество маркеров, покрывающих весь геном. Исторически первым широко применяющимся методом полногеномного анализа стал анализ сцепления (Genome-Wide Linkage Study, GWLS).

При анализе сцепления выборка, состоящая из близких родственников с известными значениями исследуемого признака, генотипируется с применением панели из множества полиморфных маркеров, покрывающих весь геном. Далее анализируется совместное наследование (сцепление, или косегрегация) изучаемого признака и маркерных генотипов. Значимое сцепление указывает регион, содержащий ген, высокопенетрантные аллели которого оказывают влияние на изучаемый признак. Метод анализа сцепления хорошо зарекомендовал себя при идентификации генов простых менделевских признаков (олигогенов), однако не приемлем для изучения генов, обладающих слабым эффектом. В целом данный подход позволил идентифицировать свыше 200 локусов количественных признаков (Quantitative Trait Loci, QTLs), связанных с избыточным содержанием жировой ткани [55].

Одним из наиболее перспективных современных методов, применяемых для идентификации локусов, контролирующих массу тела, является метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS). При проведении этого анализа сотни тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNP), распределенных по всему геному, типизируются в группах людей с известным значением изучаемого признака. Анализ ассоциации между распределением генотипов и фенотипов позволяет установить связь между аллельной вариацией в некотором регионе генома и исследуемым признаком [1]. В отличие от исследования генов-кандидатов, данная методика лишена исходных гипотез о функциональной значимости генов и применяется, преимущественно, согласно дизайну случай-контроль. Это позволяет изучать максимально крупные группы людей и, соответственно, увеличивает статистическую мощность [55, 54].

Последняя, двенадцатая версия генетической карты ожирения человека (Human Obesity Gene Map) в 2005 г. включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, непосредственно либо косвенно ассоциированных с фенотипом ожирения, их количество по мере совершенствования методик, применяющихся в генетической эпидемиологии, возрастает (табл. 2) [44].

Ожирение, обусловленное дефектом единственного гена, включает в себя 2 группы: так называемые синдро-

Таблица 2

Эволюция генетической карты ожирения человека [44]

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Мутации единичных генов*				2	6	6	6	6	6	6/7	10	11
Данные по нокаутированным и трансгенным мышам									38	55	166	244
Менделевские нарушения	8	12	13	16	16	20	24	25	33	41	49	50
QTLs животных	7	9	24	55	67	98	115	165	168	183	221	408
QTLs человека по геномным исследованиям				3	8	14	21	33	68	139	204	317
Гены-кандидаты с положительным результатом	9	10	13	21	29	40	48	58	71	90	113	127

* Количество генов, а не мутаций; QTLs (Quantitative Trait Loci) – локусы количественных признаков

Таблица 3

Моногенные формы ожирения у человека [5, 6, 8]

Ген	Локус	Ассоциированный с ожирением фенотип
Лептин (LEP)	7q31.3	Гипогонадотропный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз, уровень лептина низкий, нарушение функции Т-лимфоцитов
Рецептор лептина (LEPR)	1p31	Гипогонадотропный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз, уровень лептина пропорционален количеству жировой ткани, нарушение функции Т-лимфоцитов
Проопиомеланокортин (POMC)	2p23.3	Гипогонадотропный гипогонадизм, рыжая окраска волос, гипокортицизм
Прогормональная конвертаза-1 (PC1)	5q15-q21	Рыжая окраска волос, бледность кожи, гипокортицизм, гиперпроинсулинемия, гипоинсулинемия
4-й тип рецептора меланокортина (MC4-R)	18q22	Ускоренный рост, гиперинсулинемия, увеличение «тощей» массы тела и минеральной плотности костной ткани
3-й тип рецептора меланокортина (MC3-R)		Помимо ожирения, без специфических проявлений
Целенаправленный гомолог-1 (гомолог гена дрозофилы, SIM-1)	6q16.3-q21	Ускоренный рост, гиперинсулинемия
2-й тип рецептора нейротропной тирозинкиназы (NTRK2)	9q22.1	Нарушение когнитивных функций, памяти, гиперактивное поведение
1-й тип рецептора кортикотропин-рилизинг гормона (CRHR-1)	17q12-q22	Нет сведений
2-й тип рецептора кортикотропин-рилизинг гормона (CRHR-2)	7p14.3	Нет сведений
24-й тип рецептора, сопряженного с G-белком (рецептор меланоцит-стимулирующего гормона, GPR24)	22q13.2	Нет сведений

мальные, или менделевские нарушения (патология наследуется в полном соответствии с законами Менделя), а также моногенные формы, обусловленные мутациями генов, играющих критическую роль в обеспечении регуляции аппетита. В обоих случаях выраженное, как правило, морбидное ожирение дебютирует в детском возрасте. Как следует из таблицы 2, по данным на 2005 г. установлено 50 синдромальных форм (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных, X-сцепленных) и 11 моногенных форм ожирения.

При синдромальных формах ожирение «растворяется» среди многочисленных других проявлений заболевания, включающих аномалии строения различных органов, нарушения интеллекта, неврологические расстройства и др. Наиболее распространенными являются синдром Прадера-Вилли (частота 1:25,000) и синдром Барде-Бидля (1:160,000).

При моногенных формах, обусловленных инактивацией контролирующих аппетит генов на уровне лептин-меланокортиновой системы, ожирение представляет собой доминирующий фенотипический признак (табл. 3).

Уточнение функции генов, контролирующих пищевое поведение, дало возможность рассматривать ожирение как нейробихевиоральное заболевание [55].

Дугообразным (аркуатным) ядрам гипоталамуса принадлежит приоритетная роль в интеграции регулирующих аппетит сигналов. Привилегированность дугообразных ядер в контроле аппетита определяется соседством с полупроницаемыми капиллярами средин-

ного возвышения, что создает идеальные условия для преодоления гемато-энцефалического барьера множеству периферических гормональных сигналов.

В дугообразных ядрах содержатся два дискретных пула нейронов. Один из них продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) [48]. Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка.

НПУ является одним из наиболее мощных орексигенных факторов. Орексигенный эффект осуществляется при комплексировании НПУ с экспрессированными в гипоталамусе рецепторами Y1, Y2, Y4 и Y5.

КАРТ, помимо аркуатных ядер, экспрессирован также в латеральной гипоталамической области, паравентрикулярных ядрах, вентромедиальных ядрах и других, внегипоталамических отделах мозга. КАРТ-пептиды с фрагментом (1–102) и фрагментом (82–103) при внутрижелудочковом введении у крыс подавляют аппетит, а также устраняют гиперфагию, индуцированную НПУ. Специфические рецепторы для КАРТ до настоящего времени не установлены.

Важнейшей структурой, регулирующей энергообмен, является меланокортиновая система. Данная система включает: 1) меланокортиновые пептиды α -, β -, γ -меланостимулирующие гормоны и адrenокортикотропный гормон (АКТГ); 2) семейство из пяти связан-

ных с G-белком рецепторов МК1р—МК5р, имеющих 7 трансмембранных фрагментов, 3) белок агути и АПБ.

Меланокортины представляют собой продукты посттрансляционных изменений прогормона ПОМК. Посттрансляционный процессинг ПОМК осуществляют ферменты расщепления: прогормональная конвертаза-1 и прогормональная конвертаза-2. У человека ген ПОМК экспрессируется в центральной нервной системе (дугообразных ядрах гипоталамуса, гипофизе, ядрах одноклеточного тракта), а также в кожных кератиноцитах и меланоцитах, тканях мочеполовой системы, желудочно-кишечном тракте, надпочечниках, селезенке, легких, щитовидной железе и иммунокомпетентных клетках.

α -Меланостимулирующий (α -МСГ) гормон является важнейшим гормоном насыщения. Снижение массы тела под влиянием α -МСГ происходит не только вследствие подавления аппетита, но и благодаря увеличению энергозатрат путем воздействия на щитовидную железу, симпатическую нервную систему и бурую жировую ткань. К настоящему времени клонировано 5 типов рецепторов к меланокортинам (МК1р—МК5р).

МК1р является классическим рецептором α -МСГ. МК1р экспрессируется преимущественно кожными меланоцитами и, соответственно, играет ключевую роль в детерминации пигментации кожи и волосяного покрова. Активация данного рецептора под влиянием α -МСГ приводит к выработке в волосяном фолликуле темного фермента эумеланина. МК2р является классическим рецептором к АКГГ. МК3р локализуется во многих отделах центральной нервной системы и ряде периферических тканей, включая желудочно-кишечный тракт и плаценту. МК3р принимают важнейшее участие в регуляции энергобаланса. МК4р экспрессируется преимущественно в центральной нервной системе. Как и МК3р, МК4р определяют особенности энергообмена; путем активации МК4р α -МСГ гормон осуществляет свой анорексигенный эффект. МК5р экспрессируется во многих периферических тканях, включая надпочечники, адипоциты, лейкоциты и ряде других органов. Единственной хорошо изученной на сегодняшний день функцией МК5р является регуляция секреции кожных сальных желез.

Паракринные сигнальные молекулы, белок агути и АПБ, являются эндогенными антагонистами меланокортинов. Термин «агути» (agouti) исторически вошел в исследовательскую практику из языка одного из племен индейцев Южной Америки, наблюдавших в дикой природе мышей с особой окраской шерсти, характеризующейся появлением желтой субапикальной каймы на черном или буром волосе. Как было определено в 1992 г., данные особенности окраски шерсти обусловлены деятельностью белка агути, который у грызунов вырабатывается исключительно в коже. В норме у животных активность гена агути ограничена определенным жизненным циклом волос: в период их роста белок агути регулирует продукцию пигментных гранул в волосяных фолликулах путем блокады МК1р, что приводит к прекращению синтеза темного пигмента эумеланина на синтез желтого пигмента феомеланина. У мышей рецессивные мутации агути сопровождаются полным потемнением шерсти, доминантные мутации приводят к

развитию желтого фенотипа. Наибольший интерес вызывают доминантные мутации, получившие название летально желтые (Ay), при которых отмечается неконтролируемая экспрессия крупного транскрипта агути практически во всех органах и тканях, включая гипоталамические зоны. Гомозиготные особи с подобным видом мутаций не жизнеспособны, гибель происходит тотчас вскоре после имплантации. У гетерозиготных мышей Ayv (agouti viable yellow) в дополнение к желтой окраске волос развивается ожирение, инсулинорезистентность, увеличение соматического роста и предрасположенность к туморогенезу. Развитие ожирения обусловлено блокадой МК4р белком агути и, соответственно, резким повышением аппетита вследствие потери анорексигенного влияния α -МСГ.

В отличие от грызунов, человеческий гомолог белка агути, получивший название агути-сигнальный белок, экспрессируется не только в коже, но и в жировой ткани, сердце, почках, печени, яичниках, яичках. Роль агути-сигнального белка у человека пока не уточнена.

Изучение природы летально желтых мутаций, обусловленных, как оказалось, чрезмерной экспрессией обычного гена в необычных для него тканях (в частности, в ЦНС), привело к открытию в 1997 г. АПБ. АПБ экспрессируется преимущественно в дугообразных ядрах гипоталамуса совместно с нейронами, содержащими НПУ. Основной физиологической функцией АПБ как у животных, так и у человека является стимуляция аппетита, что осуществляется путем блокады МК3р и МК4р на уровне гипоталамуса.

ПОМК- и АПБ-содержащие нейроны дугообразных ядер прямо или косвенно взаимодействуют с множеством гормонов, нейромедиаторов и нутриентов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, в том числе с лептином, инсулином, глюкозой, грелином, пептидом YY, НПУ, β -эндорфином, эндогенными каннабиноидами, гамма-аминомасляной кислотой, орексинами, дофамином, серотонином и т.д.

В целом нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, содержащих нейропептид Y и агути-подобный белок, стимулируют прием пищи, т.е. оказывают анаболическое воздействие, в то время как другой пул клеток, содержащих ПОМК и КАРТ, подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии.

В дугообразных ядрах гипоталамуса инсулин и лептин ингибируют активность НПУ/АПБ-содержащих нейронов и стимулируют ПОМК/КАРТ-нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела [6, 18, 22].

Основные звенья ЦНС, вовлеченные в патогенез моногенных форм ожирения, приведены на рисунке 2. Необходимо отметить, что на долю моногенных форм приходится не более 5% от всех случаев ожирения.

Как и множество других хронических заболеваний (ИБС, СД2, бронхиальная астма и др.), в подавляющем

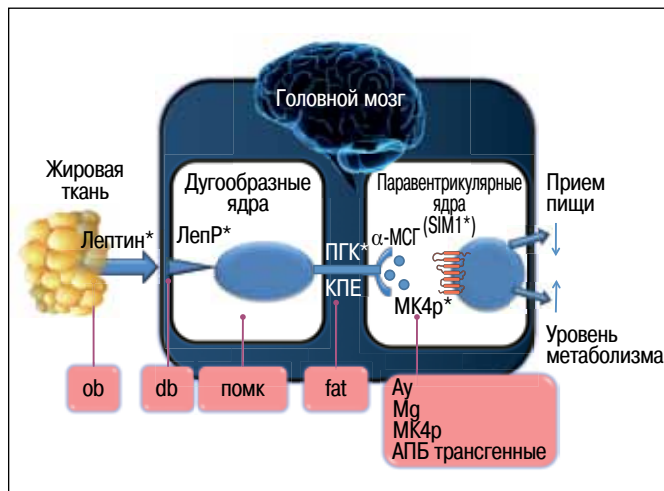


Рис. 2. Мутации лептин-меланокортиновой системы при моногенных формах ожирения.

* – мутации генов, обнаруженные у человека,

внизу – мутации генов животных [Cumming D., Schwartz M., 2003].

большинстве случаев ожирение является мультифакторным, или комплексным заболеванием. В развитии мультифакторных заболеваний участвует несколько генов предрасположенности, таким образом, эти заболевания носят полигенный характер. Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, т.е., применительно к ожирению, лишь определяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления генных эффектов во многом зависит от факторов окружающей среды. Следовательно, в конечном итоге ожирение представляет собой результат сложных взаимоотношений генотипа и его окружения [55].

С целью систематизации сведений об исследованиях, в которых изучаются частота распределения аллелей и генотипов в популяциях, корреляция генотипов и фенотипов, оценка риска заболеваний, ассоциированных с генетическими вариантами, в 2001 г. был разработан международный проект Human Genome Epidemiology Network (HuGENet) с постоянно обновляемой базой данных ресурса HuGENet Navigator (Human Genome Epidemiology Network) [21, 22]. В июне 2008 г. перечень HuGENet Navigator включал 264 гена, которые изучались применительно к риску развития ожирения, о чем сообщалось в 807 публикациях (PubMed), в том числе 15 метаанализах и 3 исследованиях с применением методики GWAS. По данным последнего обновления, проведенного в декабре 2010 г., база данных HuGENet Navigator содержит перечень из 996 генов, ассоциированных с ожирением (рис. 3) [61].

Роль эволюции в предрасположенности к ожирению

*Прошлое не умирает:
оно творит сегодняшний день
и заглядывает в грядущее.
(И. Сельвинский)*

Наиболее известной гипотезой, объясняющей эпидемию ожирения с позиции эволюции, является выдвинутая J. Neel в 1962 г. гипотеза экономного генотипа, согласно которой существует ген либо комплекс генов, обеспечивающих поддержание запасов энергии при

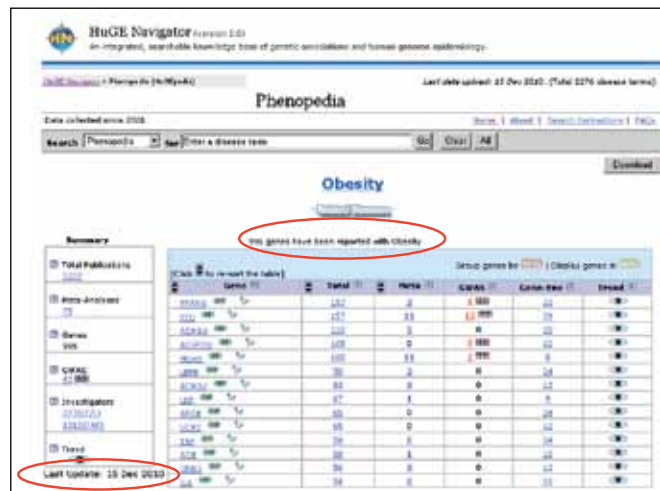


Рис. 3. Международная база данных HuGENet Navigator в настоящее время содержит перечень из 996 генов, ассоциированных с ожирением.

дефиците питания. В течение длительного периода эволюции человек жил как охотник-собиратель, доступность пищи была крайне вариабельной – от изобилия до затаянного голода. В связи с этим формирование экономного генотипа у индивидуума способствовало повышению его шансов на выживание. Преимущества подобного комплекса генов явились причиной его селекции и закрепления у тысяч поколений. В современных условиях (неограниченный доступ к высококалорийным источникам питания) «экономный генотип» стал причиной высокой распространенности инсулинорезистентности, ожирения и СД2. Данная теория была доминирующей в течение 50 лет, однако в последние годы была подвергнута серьезной критике [37].

Как отмечает J. Speakman, эволюция древних гоминид до современного человека составила около 2 млн лет. Учитывая, что на одно поколение приходится 20–30 лет, в целом эволюция затронула 100 000 – 70 000 поколений. Согласно генетическим законам наследования доминантных мутантных аллелей, обладающих селективным преимуществом, при существовании экономного генотипа за этот отрезок времени ожирение должно было охватить все население планеты. Тем не менее, даже в США 35% населения в настоящее время имеет нормальную массу тела [47].

Большинство эпизодов длительного голодания приходится на относительно поздний период эволюции (на этапе организованного возделывания сельскохозяйственных культур, т.е. около 10 000 лет назад). В целом, массовый голод был достаточно редким феноменом с цикличностью порядка 1 случай на 150 лет, смертность в это время составляла до 5–10% ежегодно, при этом погибали наиболее слабые – дети либо пожилые люди. Смертность в возрастных категориях, не участвующих в воспроизводстве, не оказывает существенного влияния на процесс генетической селекции. Кроме того, наиболее вескими контраргументами по поводу экономного генотипа являются результаты обследования ряда современных племен, ведущих образ жизни охотников-собирателей (популяции Kung San, Kavango в Нигерии, Pygmy, Bantu в Камеруне, Akaal в Кении и др.). Несмотря на периодические случаи голода, обусловленные засухой, ожирение у пред-

ставителей этих народностей не развивается, ИМТ составляет в среднем 19 [47].

Альтернативой гипотезы экономного генотипа является предложенная в 2007 г. J. Speakman гипотеза генетического дрейфа, или гипотеза «освобождения от хищников». Согласно данной теории, в течение определенного периода эволюции (плиоцен, 6–2 млн лет назад) масса тела древнего человека находилась в пределах определенных селекционных рамок: нижняя граница была предопределена вероятностью гибели от истощения, верхняя граница — угрозой гибели от нападения хищников. Случайные мутации, изменяющие массу тела, выбраковывались в процессе селекции.

Появление homo erectus характеризовалось развитием социального поведения, освоением добычи огня и навыков создания оружия, соответственно, появилась достаточно надежная защита от хищников. Таким образом, верхняя граница была освобождена от селекции, она постепенно исчезла. Случайные мутации, приводившие к развитию ожирения, не устранялись, начался свободный дрейф генов в сторону увеличения массы тела, что в конечном итоге предопределило современную эпидемию ожирения [46, 47].

Эпигенетика, внутриутробное программирование и эндокринные «разрушители»

«Во главе угла эпигенетики лежит простая, но чрезвычайно важная идея: гены имеют память. Жизнь наших прадедушек и прабабушек: воздух, которым они дышали, пища, которую они ели, и даже мир, на который они смотрели — все это отражается на нас вопреки тому, что сами мы непосредственно не участвовали в этих событиях.»

BBC, «Душа в ваших генах», 2008

После состоявшейся в 2003 г. расшифровки человеческого генома уточнение его функциональных особенностей представлялось сравнительно несложной задачей. Однако, несмотря на настоящий прорыв в понимании генетической основы множества заболеваний, достигнутый благодаря проведению широкомасштабного исследования Human Genome Project, реальное представление о генетических процессах, происходящих в организме человека, оказалось далеко не полным. Среди наиболее сложных аспектов в этих процессах особую роль играет эпигенетика.

Термин «эпигенетика» был предложен в 1942 г. C. Waddington для обозначения взаимодействия генов с окружающей средой. В настоящее время под эпигенетикой понимают преобразование генома без изменения первичной последовательности нуклеотидов в ДНК [5, 45]. Эти преобразования заключаются в ДНК-метилировании, ковалентной модификации гистонов (белков, способствующих укладке нити ДНК в ядре), модификации укладки хроматина и изменении активности некодирующей РНК. Несмотря на то, что эпигенетические изменения не затрагивают генетический код непосредственно, они оставляют специфические маркеры на ДНК, которые определяют,

когда, где и как определенные гены будут экспрессироваться. Совокупность эпигенетических маркеров в организме представляет собой эпигеном. В целом, геном можно сравнить с аппаратным обеспечением компьютера, в то время как эпигеном — с его программным обеспечением [45].

До недавнего времени предполагалось, что большинство генетических вариаций обусловлено мутациями, затрагивающими нуклеотидную последовательность ДНК и приводящими к изменениям продуктов генов, что, в свою очередь, предопределяет развитие фенотипических признаков: цвет глаз, особенности метаболизма, предрасположенность к заболеваниям и др. Оказалось, что эпигенетические преобразования также влияют на фенотип, однако это происходит прежде всего благодаря изменению временных параметров активности и выраженности экспрессии генов.

Метилирование ДНК осуществляется главным образом в результате обратимой химической модификации азотистого основания — цитозина (С), что приводит к присоединению метильной группы СН₃ к углероду с образованием метилцитозина. Метилирование катализируется ферментами ДНК-метилтрансферазами. Цитозин метилируется в том случае, если рядом с ним находится гуанин (G) в сочетании CpG, где p — остаток фосфорной кислоты. Метилирование ДНК может затрагивать промоторные, транскрибируемые участки генов, а также межгенные области [2, 4, 45].

В геномах млекопитающих последовательности CpG представлены неравномерно: обнаруживаются участки, где такие последовательности сгруппированы, образуя так называемые CpG-островки. Островки чаще встречаются в районах промоторов генов, распространяясь в область начала гена. С промоторной областью связываются регуляторные белки, обеспечивающие активную транскрипцию гена. Островки могут быть гиперметилированы, что сопровождается инактивацией гена, т.е. метилирование ДНК препятствует взаимодействию регуляторных белков (факторов транскрипции) с промотором. Таким образом, степень активности гена обратно пропорциональна плотности метилирования цитозинов на условную единицу длины ДНК [2]. Так называемый «профиль метилирования» определяет, какие из генов данной ДНК будут активированы, а какие — репрессированы, при этом профиль метилирования меняется в зависимости от условий среды, в которой находится клетка.

Еще одним примером эпигенетических преобразований является метилирование либо ацетилирование гистонов. Так, ацетилирование гистонов приводит к образованию открытой конфигурации хромосомных регионов, что способствует усилению экспрессии, и напротив, деацетилирование формирует более компактную, неактивную структуру хромосомы (рис. 4).

Важнейшим аспектом эпигенетических изменений является то, что они являются продолжительными, имеют тенденцию к распространению и могут передаваться от поколения к поколению (трансгенеративная эпигенетическая наследственность). Передача эпигенетической информации может осуществляться либо в процессе митоза (клеточное деление), либо при мейозе

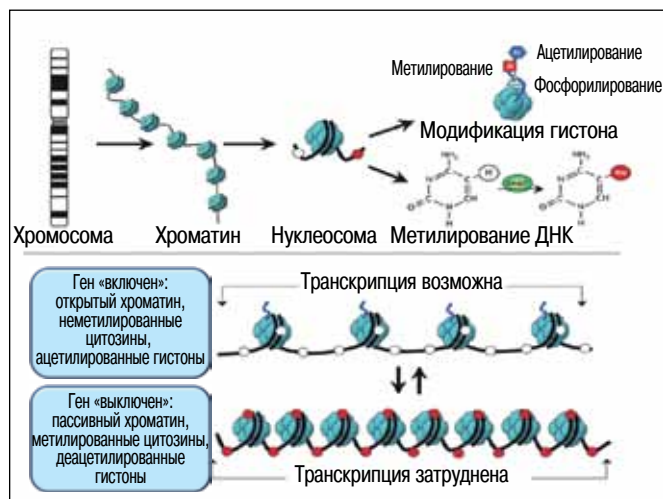


Рис. 4. Схема эпигенетической модификации ДНК, хроматина и гистонов.

(половая репродукция). Однако, в отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться в течение не более 3–4 поколений, затем, при отсутствии индуцировавшего их стимула, исчезают.

Эпигенетика играет важнейшую роль для нормального функционирования клеток:

1) контроль клеточной дифференциации путем активации экспрессии либо репрессии генов. Каждая соматическая (не гаметная) клетка организма исходно имеет одинаковый генетический материал. Процесс специфической тканевой детерминации (состояние, при котором клетка способна дифференцироваться в одном направлении) осуществляется преимущественно с помощью эпигенетического «включения» либо «выключения» определенных групп генов;

2) контроль транспозонов — подвижных элементов ДНК, способных перемещаться в геноме как в пределах одной хромосомы, так и между хромосомами;

3) обеспечение импринтинга. Геномный импринтинг (англ. imprint — отпечаток) является эпигенетическим феноменом, который характеризуется дифференциальной экспрессией гена в зависимости от его родительского происхождения (отца или матери). Основой геномного импринтинга является метилирование ДНК;

4) обеспечение максимально быстрой адаптации организма к условиям окружающей среды (пластичность) как в процессе внутриутробного развития, так и в постнатальном периоде [45].

Эпигенетические маркеры в соматических клетках, включая CpG-метилирование, как правило, остаются стабильными, однако, как установлено в последние годы, ряд факторов внешней среды может существенно влиять на процесс метилирования и в постнатальном периоде. Как известно, монозиготные близнецы обладают общим генотипом. Тем не менее, большинство монозиготных близнецовых пар не являются полностью идентичными. Они могут быть дискордантными по целому ряду фенотипических признаков, таких как предрасположенность к заболеваниям либо антропометрические параметры. При исследовании особенностей ДНК-метилирования и ацетилирования гистонов у 80 близнецов A. Fraga и соавт. (2005) отметили, что, несмотря на практически полное отсутствие различий эпигенома

в ранние годы жизни, пожилые близнецы имели существенные эпигеномные и фенотипические отличия. Эта разница усугублялась по мере увеличения возраста обследуемых и расстояния, разделявшего их места проживания [24].

Как уже отмечалось, эпигенетические особенности ДНК, сформировавшиеся под влиянием внешних факторов, и ассоциированный фенотип (т.е. приобретенные признаки) могут передаваться по наследству с полной (100%) пенетрантностью [45].

К числу важнейших внешних факторов, влияющих на эпигеном, относятся особенности питания, токсины, стресс, ионизирующее излучение, вирусные инфекции, курение, уровень физической активности, гипоксия и др. Наиболее чувствительными к подобным воздействиям являются период внутриутробного развития (особенно периконцептуальный, охватывающий два месяца после зачатия) и первые три месяца жизни человека. Во время раннего эмбриогенеза геном удаляет большую (но не полную!) часть эпигенетических модификаций, полученных от предыдущих поколений, в последующем происходит постепенное метилирование *de novo* — репрограммирование (рис. 5) [11, 28]. Таким образом, эпигеном каждой зрелой клеточной линии хранит запись ее истории развития. Дисбаланс между адаптационными возможностями организма и факторами окружающей среды приводит к целому ряду хронических заболеваний, включая ожирение.

Классическим примером влияния особенностей питания на фенотипические особенности организма являются экспериментальные исследования у мышей линии агути *Ay* с применением пищевых добавок в виде фолиевой кислоты, витамина B_{12} и метионина (доноры метильных групп). При обычном рационе потомство, как и родители, имеет желтую окраску шерсти, ожирение и диабет. Использование пищевых добавок на ранних стадиях беременности мышей сопровождалось гиперметилированием стабильных эпипаллелей гена *Ay* и соответствующим изменением фенотипа у потомства, который характеризовался восстановлением обычной окраски шерсти, нормальных значений веса и толерантности к глюкозе. Важно, что данный фенотип сохранялся также и в следующем поколении, таким образом, особенности питания «бабушек» через эпигенетические механизмы оказывали выраженное воздействие на состояние здоровья будущих поколений [20] (рис. 6).

В настоящее время у человека определен целый ряд участвующих в энергообмене генов («*epiobesigenes*»), содержащих в промоторных регионах большое количество CpG-островков, гиперметилирование которых сопровождается транскрипционной репрессией. К таким генам, в частности, относятся гены лептина, рецептора PPAR- γ , α -рецептора эстрогенов, фактора роста фибробластов, липопротеиновой липазы, супрессоров цитокиновых сигналов 1-, 3; кавеолина-1 и др. Другие гены (рецептора глюкокортикоидов, фактора некроза опухоли- α) не имеют регионов, насыщенных CpG-островками, однако они также находятся под эпигенетическим контролем [28].

Ярким примером эффекта особенностей внутриутробного периода развития на массу тела у человека яв-

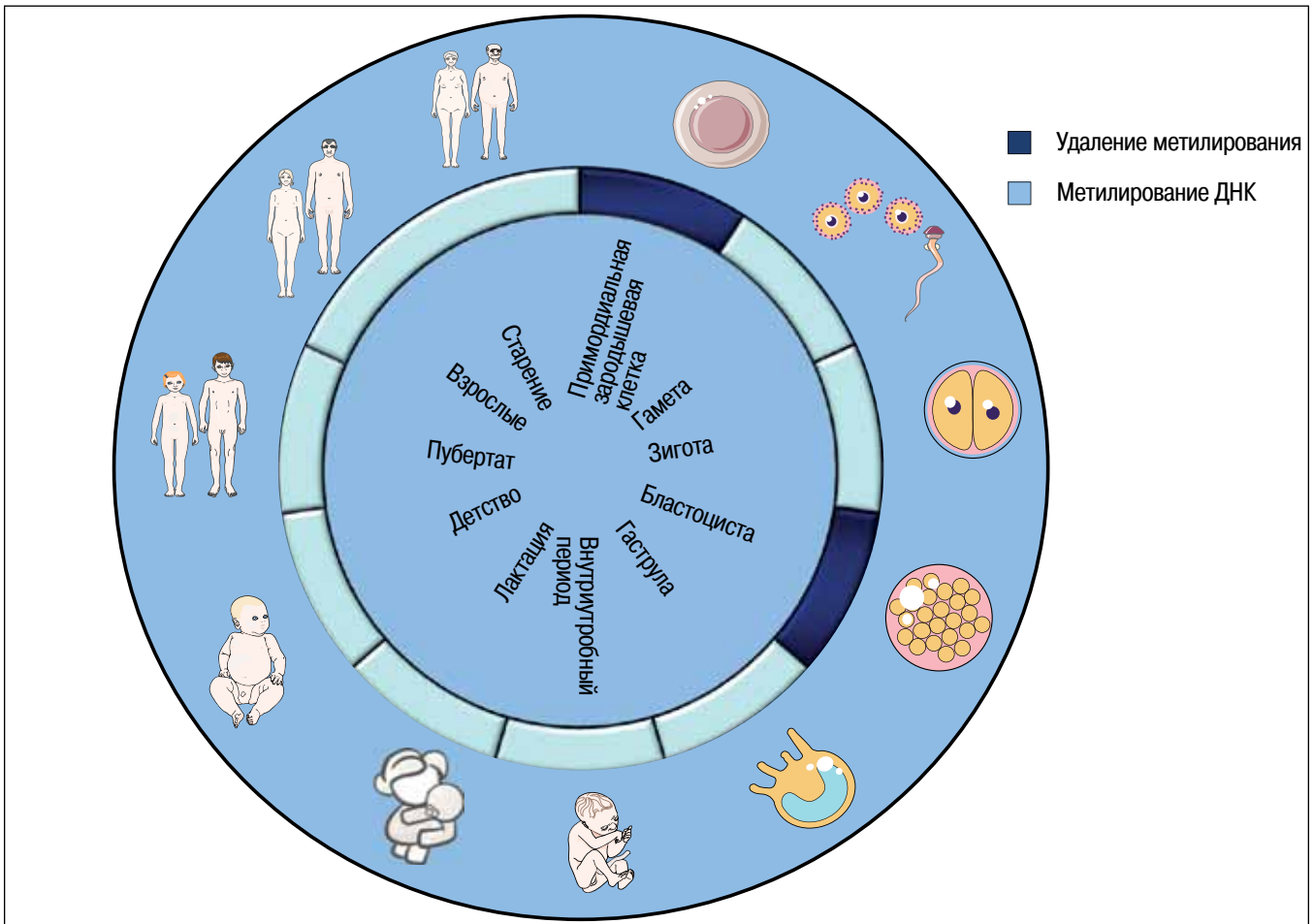


Рис. 5. Изменение метилирования ДНК в течение жизни. В раннем периоде развития происходит репрограммирование, факторы окружающей среды оказывают влияние на процесс метилирования в течение всего жизненного цикла [Campton J., 2009]

ляются результаты серии работ, в которых у населения Нидерландов изучались последствия голода, перенесенного в период Второй мировой войны («Dutch Hunger Winter»). Вследствие блокады западных регионов страны с ноября 1944 г. по май 1945 г. суточный рацион прогрессивно уменьшался вплоть до 500–400 ккал. Те, кто подвергся голоду в I триместре своего внутриутробного развития (F1), при рождении имели сходную

с контрольной группой массу тела, однако к 19 годам распространенность ожирения в основной группе была намного выше, в более старшем возрасте, помимо ожирения, с высокой частотой развивались метаболический синдром и онкологическая патология. У их потомства (F2) чаще отмечалось наличие ожирения в неонатальном периоде. У подвергавшихся внутриутробному голоданию в период III триместра масса тела к 19 годам была ниже, чем в контроле. Исследователи выражают уверенность, что негативное влияние голода на массу тела потомства обусловлено прежде всего эпигенетическими механизмами, включая трансгенеративное эпигенетическое наследование [31, 40].

Результаты этих серийных исследований легли в основу гипотезы, согласно которой предпосылки развития ожирения взрослого возраста закладываются на самых ранних этапах развития организма («Developmental origins of obesity», или теория внутриутробного программирования), таким образом, существует чрезвычайно длительный латентный период от стартового воздействия негативного фактора до манифестации заболевания [10]. Данная гипотеза получила множество экспериментальных подтверждений и в дальнейшем была экстраполирована на другие заболевания старшего возраста, включая сердечно-сосудистую патологию [50].

Целый ряд крупных эпидемиологических работ подтвердил тесную взаимосвязь между массой тела при рождении и антропометрическим фенотипом взрослого человека, данная взаимосвязь, как правило, носит

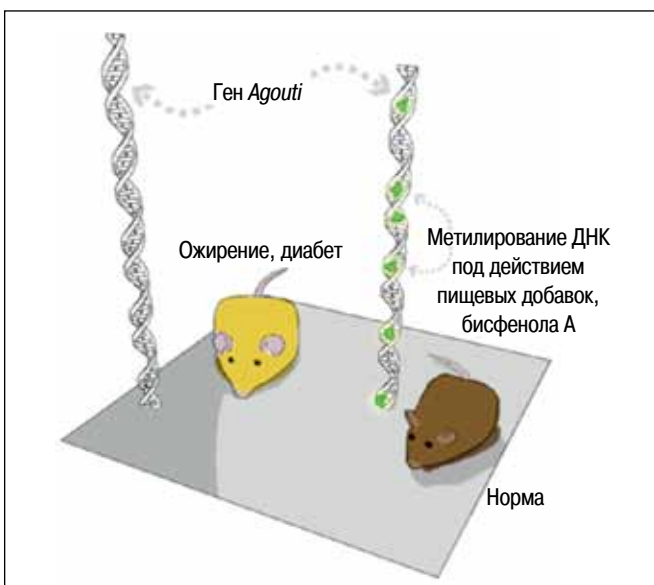


Рис. 6. Изменение фенотипа мыши линии агути (A^y) вследствие эпигенетической модификации под влиянием внешних факторов

U-образную закономерность. Как в ходе исследований у человека, так и процессе экспериментов с изменением пищевого рациона у животных показано, что низкий вес при рождении предопределяет развитие ожирения в старшей возрастной группе. Недостаточное внутриутробное развитие, которое может быть результатом либо нарушения питания матери, либо плацентарной патологии, предположительно, программирует «экономный фенотип» («экономный эпигенотип») с целью максимальной адаптации потомства к выживанию в условиях дефицита энергоснабжения. Эти процессы способствуют развитию ожирения и метаболического синдрома при нормальном и, особенно, избыточном постнатальном питании [30].

С учетом характерной для современного мира неограниченной доступности к высококалорийным источникам питания гораздо более актуальной представляется проблема избыточного калоража у беременных и кормящих женщин. В последние годы в США ожирение рассматривается в качестве наиболее значимого фактора риска в акушерской практике.

Не исключено, что обе проблемы — как внутриутробный дефицит питания, так внутриутробное и перинатальное перекармливание — приводят к ожирению вследствие схожих механизмов на уровне ЦНС.

Развитие нейронов, экспрессирующих ПОМК и НПУ, у грызунов продолжается вплоть до 3-й нед после рождения. Соответственно, данный период является временным «окном», когда происходит наиболее активное программирование центров регуляции аппетита. Негативные последствия внутриутробного дефицита питания у животных линии ob/ob могут быть предотвращены путем перинатального введения лептина, соответственно, низкое содержание лептина в период внутриутробного программирования лежит в основе ожирения взрослого возраста у данной модели животных. В неонатальном периоде у обычных мышей, подвергшихся внутриутробному дефициту питания, наблюдается преждевременный подъем уровня лептина. Материнское ожирение приводит к повышению уровня лептина и НПУ, уменьшению концентрации ПОМК у потомства в неонатальном периоде. Таким образом, внутриутробное нарушение энергетического баланса вносит весомый вклад в развитие ожирения и его эпидемии; оптимальный вес и сбалансированный характер питания в период беременности является залогом долгосрочного здоровья как матери, так и будущих поколений.

Одной из важнейших причин эпидемии ожирения может быть воздействие эндокринных разрушителей.

Эндокринные разрушители (ЭР) — экзогенные субстанции, которые вмешиваются в процессы синтеза, секреции, транспорта, метаболизма, связывания либо элиминации гормонов, регулирующих гомеостаз, репродукцию и развитие организма. Сравнительно недавно предполагалось, что ЭР действуют исключительно через ядерные рецепторы гормонов, включая рецепторы эстрогенов, андрогенов, прогестерона, тиреоидных гормонов, PPAR-γ и ретиноидов. В настоящее время установлено, что спектр механизмов воздействия ЭР гораздо шире. Помимо ядерных рецепторов, они

могут взаимодействовать с неядерными стероидными рецепторами (например, мембранными рецепторами эстрогенов), рецепторами нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, норадреналина), рецепторами «сиротами»; ферментами, вовлеченными в биосинтез и метаболизм стероидов и др. Таким образом, ЭР представляют собой вещества естественного либо синтетического происхождения, которые путем внешнего воздействия либо влияния на внутриутробное развитие нарушают нормальные взаимоотношения организма с окружающей средой [19].

Группа молекул, идентифицированных как ЭР, чрезвычайно гетерогенна, она включает синтетические химические вещества, используемые в промышленности в качестве растворителей, смазочных материалов и их побочных продуктов (диоксины, полихлорированные бифенилы и др.), отвердители в производстве пластмасс (бисфенол А), пластификаторы (фталаты), пестициды (метоксихлориды, дихлордифенил-трихлорэтан — ДДТ), фунгициды (винказолин), фармацевтические препараты (диэтилстильбэстрол). ЭР входят в состав многих бытовых предметов, прежде всего — пластиковых упаковок (в том числе пищевых), присутствуют в строительных и отделочных материалах, выбросах промышленных предприятий и автотранспорта, моющих средствах, косметике, водопроводной воде. Некоторые вещества природного происхождения, входящие в состав пищи (например, фитоэстрогены), также являются потенциальными эндокринными разрушителями. Необходимо отметить, что многие ЭР могут оказывать негативное воздействие на организм даже при крайне низких концентрациях. Большинство ЭР влияют на эпигеном человека и могут участвовать в трансгенеративном эпигенетическом наследовании.

Результаты эпидемиологических исследований выявили прямую взаимосвязь между вмешательством ЭР в процесс внутриутробного развития плода и ожирением, развивающимся во взрослом возрасте. Например, высокое содержание полихлорированных бифенилов в пренатальном периоде было ассоциировано с повышением ИМТ у подростков, контакт с гексахлорбензолом в период беременности — с избыточной массой тела у детей в возрасте 6 лет [38].

Бисфенол А входит в состав множества предметов, включая пластиковые бутылки (в том числе, бутылки для детского питания), пластиковые пищевые контейнеры, консервные банки (внутренние поверхности), упаковки для молока и соков, спортивный инвентарь, медицинское и стоматологическое оборудование, зубные пломбы, контактные линзы, компакт-диски. Присутствие бисфенола-А практически постоянно обнаруживается в сыворотке крови человека в концентрации 0,3–4,4 нг/мл, кроме того, бисфенол-А был выявлен в сыворотке крови беременных женщин, грудном молоке, пуповинной крови; его уровень в амниотической жидкости на 15–18-й неделе беременности в 5 раз выше, чем концентрация в сыворотке крови. В экспериментальных работах неоднократно подтверждено, что применение бисфенола-А у грызунов в пренатальном либо перинатальном периодах сопровождается увеличением массы тела животных. Подобный эффект

отмечен при введении трибутилина, ряда фитоэстрогенов, ДДТ, винказолина, диэтилстильбэстрола, перфлюорооктановой кислоты, гексахлорбензола и др. Наиболее вероятными мишенями для ЭР, способствующих увеличению массы тела, являются рецепторы PPAR- γ , рецепторы половых стероидов и тиреоидных гормонов (влияние на адипогенез), а также структуры головного мозга, регулирующие энергообмен [29, 38].

Материнский возраст и ожирение

«Время проходит!» — привыкли вы говорить вследствие установившегося неверного понятия. Время вечно: проходите вы!
(М. Сафир)

За последние 40 лет в экономически развитых странах происходит устойчивая тенденция увеличения возраста деторождения, в том числе возраста первых родов. Так, например, в США частота родов в возрасте 30–34 года изменилась от 52 случаев на 1000 населения в 1975 г. до 75:1000 в 1987 г.; количество женщин, родивших первого ребенка в возрасте 30 лет и старше, за это же время увеличилось с 4% до 16% [36]. С 1990 г. по 2004 г. количество родов среди женщин в возрасте от 35 до 39 лет возросло на 40%, а в возрастной группе от 40 лет и старше — удвоилось [35].

Эпидемиологические исследования показали наличие отчетливой ассоциации между возрастом матери и ИМТ ребенка. Обследование большой когорты в Великобритании показало, что матери полных детей рожали их в среднем на 3,5 года позже, чем женщины, имеющие здоровых детей [58]. Согласно расчетам, полученным в результате обследования свыше 2400 девочек в возрасте 9–10 лет, на каждые 5 лет увеличения возраста деторождения риск развития ожирения у ребенка увеличивается на 14% [42]. Увеличение возраста деторождения прежде всего негативно влияет на массу тела новорожденных, их вес при рождении либо меньше, либо выше нормативных показателей, что повышает риск ожирения старшего возраста. Поздний возраст беременности ассоциирован с более высокой частотой акушерской патологии. Кроме того, предположительно, более поздний возраст матери может сказываться на уровне физической активности потомства. Эксперименты показали, что животные, родившиеся от «старых» матерей, имеют меньшее количество бурой жировой ткани и более низкую активность белков, разобщающих окислительное фосфорилирование.

Роль кишечной микрофлоры

Великое берет начало с малого.
(Публий Сир)

Исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что микрофлора кишечника играет активную роль в регуляции энергообмена и, соответственно, изменение ее состава может сопровождаться развитием ожирения.

До недавнего времени представления о микрофлоре кишечника были существенно ограничены, поскольку большинство анаэробных микроорганизмов невозможно

было идентифицировать при традиционной культивации на микробиологических средах. Ситуация радикально изменилась после разработки метода секвенирования генов 16S РНК, позволившего открыть множество новых экосистем. Данная методика позволила установить, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) заселяют более 100 триллионов бактерий (в 10 раз больше общего количества клеток организма человека), масса микрофлоры в норме составляет до 5% от массы тела человека (т.е. около 2–3 кг). Микрофлора ЖКТ в целом включает более 1000 видов бактерий, их общий геном (метагеном) насчитывает порядка 600 000 генов, что в 100 раз больше генома человека. Общий геном человека и бактерий получил название метаболом, а методика изучения состава микрофлоры с помощью секвенирования генов 16S РНК — метагеномика. Термин «микробиота» пришел на смену ранее употреблявшимся терминам «эубиоз», «микрорэкология», «нормобиоценоз». До 90% микробиоты ЖКТ приходится на грамположительные фирмикуты (лактобациллы, микоплазмы, бациллы и клостридии) и граммотрицательные бактероиды [34].

Микробиота выполняет множество важнейших функций, в том числе регулирует перистальтику кишечника, метаболизм желчных кислот, иммунную систему; участвует в электролитном обмене, процессах детоксикации, синтезе витаминов и веществ с антибактериальной активностью и т.д.

Результаты наблюдения за линией мышей, имеющих стерильный кишечник (гнотобиоты), впервые определили возможность влияния микрофлоры на адипогенез. F. Backhed и соавт. (2004) обнаружили, что масса тела обычных мышей на 40% больше веса мышей-гнотобиотов при гораздо меньшем суточном рационе. Колонизация кишечника гнотобиотов микрофлорой обычных мышей привела к увеличению количества жировой ткани на 60% и развитию инсулинорезистентности у исходно стерильных животных в течение 2 недель [8]. Изучение состава микрофлоры у тучных мышей, лишенных гена лептина (ob/ob), показало, что у них на 50% повышено содержание бактерий семейства фирмикутов и в той же пропорции снижено содержание бактероидов по сравнению с мышами ob/+ и +/+. Метагеном тучных мышей содержал множество генов ферментов, расщепляющих обычно не всасывающиеся полисахариды [53]. У 12 мужчин, страдающих ожирением, было выявлено сходное изменение соотношения фирмикутов и бактероидов, выполнение программы по снижению массы тела через год привело к увеличению содержания бактероидов [33].

Ряд дальнейших исследований показал, что микрофлора способствует экстракции дополнительной энергии из ЖКТ путем бактериальной ферментации углеводов пищи до моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот. Кроме того, микробиота способствует активации липопротеиновой липазы (ЛПЛ) путем блокады ее ингибирующего фактора fasting-induced adipose factor (FIAF). Активация ЛПЛ сопровождается усилением захвата жирных кислот и синтеза триглицеридов в адипоцитах [34].

Как ожирение, так и сахарный диабет 2 типа являются заболеваниями, характеризующимися наличием

медленно прогрессирующего системного хронического воспаления. D. Cani и соавт. (2007), предположили, что липополисахариды (ЛПС), входящие в состав внешней мембраны грамотрицательных бактерий, могут являться одним из триггеров воспаления. Было определено, что жирная пища способствует преобладанию грамотрицательных бактерий. Применение рациона, богатого жирами, у животных сопровождалось резким возрастанием ЛПС в плазме, увеличением количества жира и массы тела, накоплением триглицеридов в печени, развитием инсулинорезистентности и диабета. У мышей с нокаутированным геном рецептора липополисахаридов (Cd14) подобных изменений не наблюдалось. Таким образом, кишечная флора при богатом жирами рационе может приводить к эндотоксемии и, в конечном итоге, ожирению и СД2 (рис. 7) [12]. Позднее было продемонстрировано, что уровень полисахаридов у тучных больных СД2 выше по сравнению со здоровыми людьми [51].

Безусловно, для более точного определения потенциального вклада микрофлоры в эпидемию ожирения требуется проведение дополнительных исследований.

Брачная ассортативность. Влияние социальных связей

*Только люди, пораженные одинаковым недугом, понимают друг друга.
(Ф. Кафка)*

Ассортативность — предпочтительность в выборе брачного партнера по наличию (положительная ассортативность) или по отсутствию (отрицательная ассортативность) какого-либо признака, приводящая к отклонению от панмиксии — равновероятного включения в брак.

Хотя генокод человека за последние 30 лет, безусловно, не менялся, роль генетических факторов может иметь определенную роль в распространенности ожирения с учетом брачной ассортативности. Согласно теории генотропизма Л. Сонди (2005), положительная брачная ассортативность является следствием притяжения друг к другу людей со сходными генами, что проявляется, в частности, поиском брачных партнеров, похожих на членов своей семьи (для женщин — на отца, братьев, для мужчин — на мать, сестер) [7]. Брачная ассортативность хорошо известна в отношении многих факторов, включая возраст, рост, религиозные убеждения, социальный статус. Подобный выбор может играть определенную роль и в развитии распространенности ожирения. Проспективные исследования по распределению ИМТ, проводившиеся в Великобритании и Канаде с 1994–1995 гг. по 2004–2005 гг., показали, что в этих популяциях с течением времени прослеживалась отчетливая поляризация по обоим фенотипическим признакам — как по снижению ИМТ, так и по ожирению [17].

Возрастание брачной ассортативности в данном случае может быть обусловлено современной тенденцией к более позднему возрасту вступления в брак и деторождения в сочетании с более ранним возрастом развития ожирения, что существенно облегчает идентификацию схожих партнеров [48].

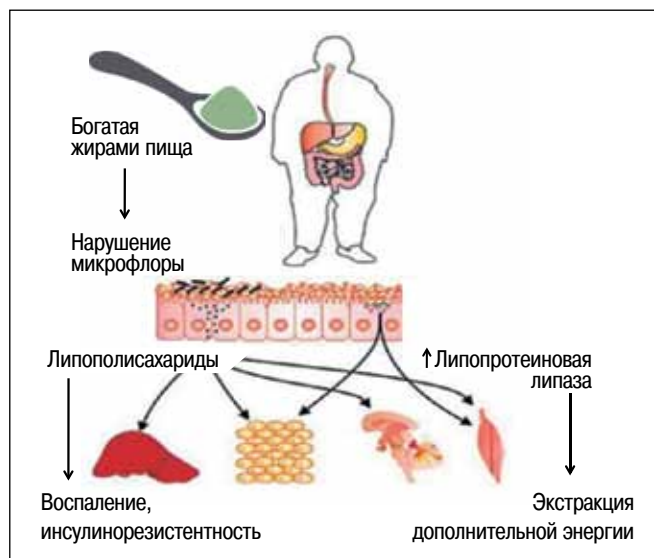


Рис. 7. Предполагаемые механизмы развития ожирения при нарушении микрофлоры.

Значимость социальных контактов в развитии ожирения была недавно продемонстрирована в одном из фрагментов Фрамингемского исследования. Данное исследование было начато в 1948 г. с целью определения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исходно выборка составила около 5 тысяч человек, с 1971 г. в исследование были включены их дети, а с 2002 г. — внуки. С целью изучения влияния социальных связей на риск развития ожирения N. Christakis и соавт. (2007) включили в выборку 5209 человек, в течение 32 лет (с 1971 г. по 2003 г.) проводился мониторинг динамики ИМТ у друзей и членов семей. Было отмечено, что риск ожирения возрастает на 37% при наличии ожирения у супруга либо супруги, на 40% — при избытке веса у брата или сестры, на 57% — при ожирении у приятеля либо приятельницы (рис. 8) Территориальная близость (соседство) на риск развития ожирения влияния не оказывала [15]. Таким образом, социальные контакты играют важнейшую роль в распространении особенностей образа жизни.

Роль сна и циркадианных ритмов

*Восходит солнце и заходит солнце, и спешит к месту своему, где оно восходит... Все реки текут в море, но море не переполняется: к тому месту, откуда реки текут, они возвращаются, чтобы опять течь...
(Библия, Эккл, 1, 4–11)*

Взаимосвязь между укорочением продолжительности сна и увеличением ИМТ прослежена в многочисленных исследованиях. На первый взгляд, подобная ассоциация может казаться парадоксальной, поскольку длительное препровождение времени во сне является одним из проявлений малоподвижного образа жизни. Хорошо известно, что ожирение может приводить к нарушениям сна (синдром ночного апноэ). Обратное предположение о том, что дефицит сна может приводить к ожирению, в последние годы стало находить все больше научных подтверждений, полученных как в процессе лабораторных, так и эпидемиологических наблюдений.

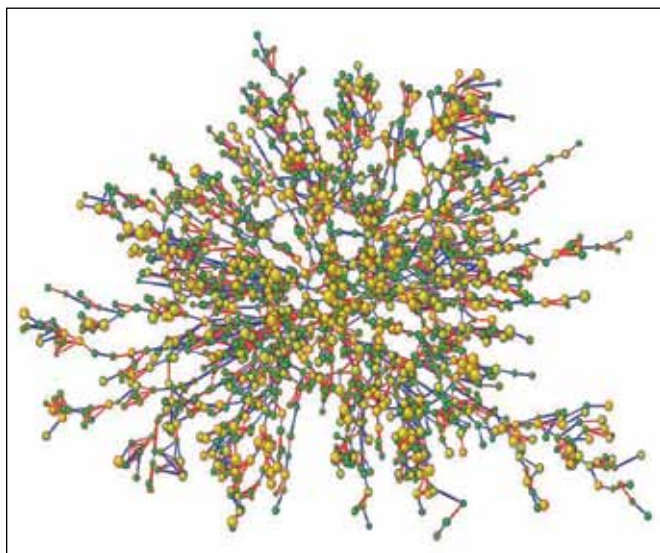


Рис. 8. Роль социальных связей в распространении ожирения.

Представлены взаимосвязи свыше 2000 человек.

Каждый узел (круг) соответствует участнику исследования (красная кайма – женщина, синяя – мужчина).

Цвет узла: желтый – ожирение, зеленый – норма.

Размер узла: выраженность ожирения.

Красные линии – семейные связи, синие – дружеские либо супружеские связи. [Framingham Heart Study, Christakis et al., 2007].

Сокращение продолжительности сна у взрослых и детей в современном урбанизированном мире происходит практически синхронно с увеличением темпов распространенности ожирения. В 1960 г. длительность сна у взрослых американцев составляла от 8,0 до 8,9 ч, а в 1995 г. – уже лишь около 7 ч. На сегодняшний день более трети людей в возрасте от 30 до 64 лет спят менее 6 ч в сутки [13].

В исследовании Quebec Family Study (2008) у 276 человек прослеживалась динамика массы тела в течение 6 лет; при короткой продолжительности сна (5–6 ч) риск ожирения увеличивался на 27%, при длительном сне (9–10 ч) – на 21% (vs. 7–8 ч в норме) [9, 14]. Согласно результатам исследования NHANES I, включавшего 18 000 человек, при продолжительности сна менее 4 ч, 5 ч либо 6 ч риск ожирения повышался на 73%, 50% и 23% соответственно [26]. По данным обследования подростков 11–16 лет, сокращение сна на каждый час сопровождается увеличением шансов развития ожирения на 80% [13]. Результаты систематического обзора 36 публикаций (данные наблюдений с 1996 г. по 2007 г., размеры выборки от 40 до 1,1 млн человек) также подтвердили независимую ассоциацию между коротким сном и увеличением массы тела [41].

Наиболее простыми объяснениями подобной взаимосвязи являются учащение ночных перекусов либо развитие синдрома хронической усталости вследствие недосыпания и последующее снижение физической активности. Тем не менее, приоритетную роль в данном случае могут играть нарушения центральных механизмов регуляции энергообмена.

Исследования у животных и человека показали, что депривация сна сопровождается уменьшением содержания лептина и возрастанием уровня грелина. Уточняется также роль орексина, в норме регулирующего как процесс сна, так и регуляцию аппетита [14, 27, 41].

Еще одним важным связующим звеном является нарушение циркадианных ритмов.

Циркадианная система – ключевой интегратор поведенческих реакций и метаболизма, синхронизирующий физиологические процессы живых организмов с вращением Земли вокруг своей оси.

У человека существует множество циркадианных ритмов. Периоды сон/бодрствование, пищевое поведение, терморегуляция, функция эндокринной и репродуктивной системы подчиняются законам циркадианной ритмичности. Циркадианный характер секреции характерен для целого ряда гормонов: кортизола, гормона роста, альдостерона, гонадотропинов, половых стероидов и др.

Циркадианная система имеет иерархическую структуру. Центральным водителем ритма (пейсмекером) являются супрахиазмальные ядра гипоталамуса. В естественных условиях они получают световые стимулы через меланопсин-содержащие ганглии сетчатки и ретиногипоталамический тракт. Помимо световых импульсов, функцию таймеров, или цейтгеберов (zeitgebers) выполняют время приема пищи, плановые физические нагрузки, социальные факторы [27].

Наличие циркадианных осцилляторов подтверждено также практически во всех периферических органах и тканях: печени, сердце, кишечнике, легких, надпочечниках и др. Абсолютно все типы клеток жировой ткани (адипоциты, преадипоциты, фибробласты, макрофаги, сосудистые эндотелиальные клетки) содержат собственные циркадианные часы. Для предотвращения угасания ритмов периферические осцилляторы получают импульсы от ЦНС через селективную активацию волокон автономной нервной системы, а также гуморальные сигналы (мелатонин, ноктурин и др.). Кроме того, эти осцилляторы чувствительны к локальным синхронизаторам – времени приема пищи, температурным колебаниям, глюкокортикоидам. Исследования с помощью ДНК-микрочипов показали, что до 25% генов организма человека меняют свою экспрессию в зависимости от времени дня, в том числе около 650 генов, присутствующих в белой, бурой жировой ткани и печени. Секретция многих адипокинов – лептина, резистина, адипонектина, висфатина, а также активность целого ряда участвующих в адипогенезе факторов (рецепторы PPAR-γ, липопротеиновая киназа) определяется циркадианными ритмами (рис. 9) [27, 65].

Циркадианные часы состоят из пула белков, генерирующих самоподдерживающиеся осцилляции путем положительной и отрицательной транскрипционно/трансляционной обратной связи. Положительные элементы представлены двумя ключевыми транскрипционными факторами CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) и BMAL1 (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like). Отрицательную обратную связь осуществляют PERs (periods 1–3) и CRYs (cryptochromes 1–2). Белки BMAL1 и CLOCK образуют гетеродимер и активируют экспрессию белков PERs и CRYs, которые, в свою очередь, образуют транскрипционный супрессорный комплекс и, перемещаясь в ядро клетки, подавляют активность BMAL1 /CLOCK генов. Уровни положительных и отрицательных эле-

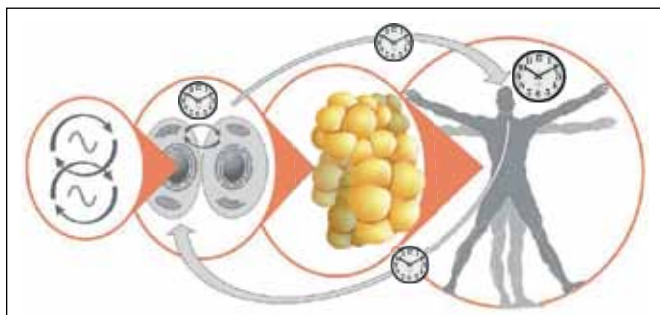


Рис. 9. Циркадианная система имеет иерархическую структуру. Молекулярные осцилляции генерируются на клеточном уровне на основе транскрипционно-трансляционных обратных связей. Периферический ритм синхронизирован с осцилляциями центрального пейсмекера — супрахиазмальными ядрами гипоталамуса.

ментов находятся в антифазе с периодичностью около 24 ч [25, 27].

Десинхронизация — нарушение работы центральных и периферических механизмов, обеспечивающих поддержание циркадианных ритмов — может привести к ряду метаболических заболеваний (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология) вследствие нарушения циклической экспрессии генов. Последние экспериментальные работы показали, что у гомозиготных мышей с мутациями *CLOCK* развивается ожирение, дислипидемия и гипергликемия [52].

Сменная работа, уменьшение продолжительности сна, быстрая смена часовых поясов при длительных перелетах, изменение режима питания могут являться мощными десинхронизаторами (хроноразрушителями).

В 2006 г. под руководством G. Cizza было начато проспективное рандомизированное исследование, целью которого является оценка возможности снижения массы тела путем увеличения продолжительности сна, а также определение динамики гормонов, участвующих в регуляции аппетита [16].

В исследование было включено 150 человек с ожирением (ИМТ от 30 до 50), которые были разделены на 2 группы в соотношении 2:1. Основной группе было ре-

комендовано в течение 1 года увеличить продолжительность сна на 1 час, контрольной — соблюдать прежний режим сна (в среднем, менее 6,5 часов). В течение последующих 3 лет увеличить длительность сна рекомендуется контрольной группе и сократить до исходных сроков — основной. В настоящее время исследование продолжается, промежуточные результаты не публиковались.

При положительных результатах данной работы следует полагать, что рекомендации по увеличению продолжительности сна будут выполняться пациентами с гораздо большей комплаентностью, чем советы по модификации образа жизни путем сокращения суточного калоража и расширения режима двигательной активности.

Заключение

Перечень приведенных в данном обзоре потенциальных причин эпидемии ожирения далеко не полный. В качестве других возможных факторов исследователями обсуждаются потепление климата и повышение обогрева жилья (снижение энергозатрат), уменьшение курения, широкое распространение фармакологических препаратов, способствующих увеличению массы тела и т.д.

Безусловно, невозможно отвергать роль пищевого фактора в распространенности ожирения, однако вполне закономерным является вопрос: а что провоцирует потребление избыточного количества калорий?

Сравнительно недавно медики были абсолютно убеждены, что язва желудка развивается вследствие нарушения секреции соляной кислоты, и именно на это звено патогенеза была направлена основная терапия. Однако в настоящее время ведущей причиной этой патологии считается инфицирование *Helicobacter pylori*.

Тщательное изучение всех потенциальных механизмов патогенеза ожирения является залогом разработки наиболее перспективных, индивидуальных методов его профилактики и лечения.

Литература

1. Аульченко Ю. С. Разработка и применение методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков. Автореферат дисс. доктора биол. наук. Новосибирск. — 2010.
2. Гвоздев В.А. Регуляция активности генов, обусловленная химической модификацией (метилированием) ДНК. <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1159503&uri=index.html>.
3. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1(6). — С. 2–4.
4. Коваленко Т.Ф. Метилирование генома млекопитающих // Молекулярная медицина. — 2010. — № 6. — С. 21–29.
5. Никитенко А.С. Нарушение эпигенетической регуляции активности генов и болезни человека // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2001. — № 10. — С. 43–48.
6. Романцова Т.И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2008. — № 4(17). — С. 2–10.
7. Сонди Л. Учебник экспериментальной диагностики влечений: глубинно-психологическая диагностика и ее применение в психопатологии, психосоматике, судебной психиатрии, криминологии, психофармакологии, профессиональном, семейном и подростковом консультировании, характерологии и этнологии. Пер. с нем. / М.: Когито-Центр. — 2005. — 557 с.
8. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc Natl Acad Sci USA. — 2004. — № 101. — P. 15718–15723.
9. Barclay L. Short or Long Sleep Duration Linked to Weight Gain. Sleep. — 2008. — № 31. — P. 517–523.
10. Barker D.J.P., Eriksson J.G., Forsén T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // Int J Epidemiol. — 2002. — № 31. — P. 1235–1239.
11. Campion J., Milagro F.I., Martinez J.A. Individuality and epigenetics in obesity // Obes Rev. — 2009. — № 10. — P. 383–392.
12. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. — 2007. — № 56. — P. 1761–1772.
13. Cauter E.V., Knutson K.L. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults // Eur J Endocrinol. — 2008. — № 159. — P. 59–66.
14. Chaput J.P., Després J.P., Bouchard C., Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Québec Family Study // Obesity. — 2007. — № 15. — P. 253–261.
15. Christakis N.A., Fowler J.H. The spread of obesity in a large social network over 32 years // N Engl J Med. — 2007. — № 357. — P. 370–379.
16. Cizza G., Marincola P., Mattingly M. et al. Treatment of obesity with extension of sleep duration: a randomized, prospective, controlled trial // Clin Trials. — 2010. — № 7 (3). — P. 274–285.

17. Cotoyannis P., Wildman J. Using relative distributions to investigate the body mass index in England and Canada // *Health Economics*. – 2007. – № 16 (9). – P. 924–944.
18. Cummings D.E., Schwartz M.W. Genetics and pathophysiology of human obesity // *Annu Rev Med*. – 2003. – № 54. – P. 453–471.
19. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C. et al. Endocrine-disruption chemicals: an endocrine society scientific statement // *Endocr Rev*. – 2009. – № 20(4). – P. 293–342.
20. Duhl D.M. et al. Neomorphic agouti mutations in obese yellow mice // *Nature*. – 1994. – № 8. – P. 59–65.
21. Edlund M. Designed to last. – 2006. <http://www.doctoredlund.com/>.
22. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans // *Endocr Rev*. – 2006. – № 27. – P. 710–718.
23. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 // *JAMA*. – 2002. – № 288(14). – P. 1723–1727.
24. Fraga M., Ballestar E., Paz M. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // *PNAS*. – 2005. – № 102(30). – P. 10605–10609.
25. Froy O. Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity // *Endocr Rev*. – 2009. – № 31(1). – P. 1–24.
26. Gangwisch J., Heymsfield S. Sleep deprivation as a risk factor for obesity: results based on the NHANES I // *North American Association for the Study of Obesity (NAASO)*. – 2004. – № 42. – A11.
27. Garaulet M. Chronobiology and Obesity: The Orchestra Out of Tune // *Clin Lipidol*. – 2010. – № 5(2). – P. 181–188.
28. Gluckman P.D., Hanson M.A., Buklijas T. et al. Epigenetic mechanism that underpin metabolic and cardiovascular diseases // *Nat Rev Endocrinol*. – 2009. – № 5. – P. 401–408.
29. Grun F., Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens // *Mol Cell Endocrinol*. – 2009. – № 304. – P. 19–29.
30. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // *Diabetologia*. – 1992. – № 35. – P. 595–601.
31. Heijmansa B.T., Tobia E.W., Steinb A.D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // *PNAS*. – 2008. – № 105(44). – P. 17046–17049.
32. James W.F.T. Epidemiology of obesity // *Internat J Obes*. – 1992. – № 16(2 suppl). – P. 23–6.
33. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – № 102. – P. 11070–11075.
34. Manco M., Putignani L., Botazzo F. Gut microbiota, lipopolysaccharides and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk // *Endocr Rev*. – 2010. – № 31(6). – P. 2–64.
35. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D. et al. Births: final data for 2004 // *Natl Vital Stat Rep*. – 2006. – № 55. – P. 1–101.
36. Mathews T.J., Hamilton B.E. Mean age of mother, 1970–2000 // *Natl Vital Stat Rep*. – 2002. – № 51. – P. 1–13.
37. Neel J.V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental to progress? // *Am J Hum Genet*. – 1962. – № 14. – P. 353–62.
38. Newbold R.R. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity // *Hormones*. – 2010. – № 9(3). – P. 206–217.
39. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // *JAMA*. – 2006. – № 295(13). – P. 1549–1555.
40. Painter R.C., Osmond C., Gluckman P. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life // *Int J Obstet Gyn*. – 2008. – № 10. – P. 1243–1249.
41. Patel S. R., Hu F.B. Short Sleep Duration and Weight Gain: A Systematic Review // *Obesity*. – 2008. – № 16 (3). – P. 643–653.
42. Patterson M.L., Stern S., Crawford P.B. et al. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study // *J Natl Med Ass*. – 1997. – № 89. – P. 594–600.
43. Popkin B. The World is Fat: The Fads, Trends, Policies, and Products That Are Fattening the Human Race. www.cpc.unc.edu.
44. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y. et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity*. – 2006. – № 14(4). – P. 529–644.
45. Rothstein M., Cai Y., Marchant G. E. The Ghost in Our Genes: Legal and Ethical Implications of Epigenetics // *Health Matrix: Journal of Law-Medicine*. – 2009. – № 19 (1). – P. 2–37.
46. Speakman J.R. A nonadaptive scenario explaining predisposition to obesity: the “predation release” hypothesis // *Cell Metab*. – 2007. – № 6. – P. 5–12.
47. Speakman J.R. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and alternative perspective: the drift gene hypothesis // *Int J Obes*. – 2008. – № 32. – P. 1611–1617.
48. Speakman J.R., Djafarian K., Stewart J., Jackson D.M. Assortative mating for obesity // *Am J Clin Nutr*. – 2007. – № 86. – P. 316–23.
49. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986–2000 // *Arch Intern Med*. – 2003. – № 163(18). – P. 2146–2148.
50. Taylor P.D., Poston L. Developmental programming of obesity in mammals // *Experimental Physiology*. – 2006. – № 92. – P. 287–298.
51. Tsukumo D.M., Carvalho D.M., Carvalho-Filho M.A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment // *Arg Bras Endocrinol Metab*. – 2009. – № 53(2). – P. 139–144.
52. Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A. et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice // *Science*. – 2005. – № 308(5724). – P. 1043–1045.
53. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. – 2006. – № 444. – P. 1027–1031.
54. van Vliet-Ostapchuk J.V., Hofker M.H., Schouw Y.T. et al. Genetic variation in the hypothalamic pathway and its role on obesity // *Obes Rev*. – 2009. – № 10. – P. 593–609.
55. Walley A.J., Asher J.E., Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity // *Nat Rev Genetic*. – 2009. – № 10. – P. 431–442.
56. Wang Y., Beydoun M. A., Liang L. et al. Will all americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic // *Obesity*. – 2008. – № 16 (10). – P. 2323–2330.
57. WHO Regional Office for Europe. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / Ed. Branca F., 2007 <http://www.euro.who.int/document/E90711.pdf>.
58. Wilkinson P.W., Parkin J.M., Pearson J. et al. Obesity in childhood: A community study in Newcastle upon Tyne // *Lancet*. – 1977. – № 1. – P. 350–352.
59. World Health Organisation. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks (2009). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html.
60. World Health Organization. On behalf of the European Observatory on Health Systems, Observatory Studies Series No 19. Health in the European Union: Trends and Analysis, 2009. http://www.euro.who.int/observatory/Studies/20100201_1.
61. www.hugenavigator.net.
62. Yang W., Tanika K, He J. Genetic epidemiology of obesity // *Epidem Rev* 2007. – № 29. – P. 49–61.
63. Zaninotto P., Head J., Stamatakis E. Trends in obesity among adults in England from 1993 to 2004 by age and social class and projections of prevalence to 2012 // *J Epidemiol Community Health*. – 2009. – № 63. – P. 140–146.
64. Zimmet P. «Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted?» // *J Int Med*. – 2000. – № 247. – P. 17–26.
65. Zvonick S., Pitsyn A.A., Conrad S.A. et al. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues // *Diabetes*. – 2006. – № 55. – P. 962–970.

Романцова Т.И.

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова
E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru