

К ПАТОГЕНЕЗУ ОЖИРЕНИЯ И ОБОСНОВАНИЮ ЕГО
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
(обзор литературы)

А.А. ХАДАРЦЕВ, С.В. ТОКАРЕВА, Д.А. КОНСТАНТИНОВА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Введение. Большое количество зарегистрированных к 2020 г. случаев ожирения взрослых и детей (порядка 2 млрд. взрослых, более 380 млн. детей и подростков) – обуславливают необходимость сведения результатов многочисленных исследований в одну из баз данных, дающих возможность уточнять симптоматику и методы лечения на основе использования данных по патогенезу ожирения. **Цель исследования** – представить врачебной аудитории отдельные результаты разрозненных исследований патогенеза ожирения **Материалы и методы исследования.** Анализ значимых публикаций в *elibrary* и *PubMed*. **Результаты и их обсуждение.** Подчеркнута значимость белкового адипокина лептина, кодируемого геном ожирения и его рецептора, кодируемого геном диабета. Установлена циркадность его функционирования и сопряженность с мелатонином, действием васпина, химерина, *TNF α* в жировой ткани брыжейки тонкого кишечника – у больных абдоминальным ожирением. Отмечена значимость изучения неалкогольной жировой болезни печени, патогенетически связанной с ожирением и инсулинорезистентностью. Определена роль кишечной микробиоты и желчных кислот в ее патогенезе. Показана роль недостаточности витамина *D* в генезе ожирения. Показана значимость немедикаментозных способов коррекции пищевых предпочтений способами транскраниальной электростимуляции и магнитостимуляции отдельных участков головного мозга, проведено их сравнение. **Заключение.** Показана целесообразность дальнейшего изучения интимных механизмов ожирения и представление обобщенной информации о них врачебному сообществу для отработки безопасных и эффективных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: лептин, васпин, химерин, грелин, ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, витамин *D*, транскраниальная электростимуляция и магнитостимуляция, сахарный диабет 2 типа.

ON THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND THE JUSTIFICATION
OF ITS NON-DRUG CORRECTION
(literature review)

A.A. KHADARTSEV, S.V. TOKAREVA, D.A. KONSTANTINOVA

FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Introduction. A large number of cases of obesity in adults and children registered by 2020 (about 2 billion adults, more than 380 million children and adolescents) - necessitate the collection of the results of numerous studies into one of the databases to clarify the symptoms and treatment methods based on the use of data on the pathogenesis of obesity. **The research purpose** is to present to the medical audience the individual results of disparate studies of the pathogenesis of obesity. **Materials and research methods.** Analysis of significant publications in *elibrary* and *PubMed* was carried out. **Results and its discussion.** The studies highlight the importance of the adipokine protein leptin, encoded by the obesity gene and its receptor, encoded by the diabetes gene. The works established the circadian nature of its functioning and conjugation with melatonin, the action of vaspin, chimerine, *TNF α* in the adipose tissue of the mesentery of the small intestine - in patients with abdominal obesity. The importance of studying non-alcoholic fatty liver disease pathogenetically associated with obesity and insulin resistance is noted. Researchers note the importance of studying non-alcoholic fatty liver disease, pathogenetically associated with obesity and insulin resistance. The works have identified and shown the role of the intestinal microbiota and bile acids in its pathogenesis, as well as the role of vitamin D deficiency in the genesis of obesity. The significance of non-drug methods of correcting food preferences by means of transcranial electrostimulation and magnetostimulation of individual parts of the brain is shown, and they are compared. **Conclusion.** The authors demonstrate the feasibility of further studying the intimate mechanisms of obesity and providing generalized information about them to the medical community to develop safe and effective methods of prevention and treatment.

Keywords: leptin, vaspin, chimerin, ghrelin, obesity, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, vitamin D, transcranial electrical stimulation and magnetostimulation, type 2 diabetes mellitus

В обзоре [21] – по данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), к 2020 г. зарегистрировано около 2 млрд. взрослых, 340 млн. детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет и 41 млн. детей до 5 лет, имеющих ожирение той или иной степени. В Российской Федерации зафиксирован рост ожирения на 100 тыс. детского населения (в возрасте от 15 до 17 лет) с 2005 по 2018 г. в 2,6 раза (с 289,2 до 762,9) [16, 22]. Увеличение нарушений жирового обмена определяется эволюционным процессом, модифицирующим причины и последствия ожирения. Главными факторами при этом являются наследственность, социально-биологический алиментарный гедонизм, воздействие внешней среды и гиподинамия [17].

Метаболизм *лептина* существенно влияет на протективный эффект, замедляя, или ускоряя развитие осложнений при ожирении. Гиперлептинемия в сочетании с резистентностью к *лептину*, предположительно, обеспечивает нарушение целостности эндотелия сосудов и способствует фиброзу печени [13, 18]. При ожирении в детстве – после 50-55 лет в 100% случаев возникает *стеатоз* печени, обеспечивая обменные нарушения, патологию сердечно-сосудистой системы и рост смертности [11]. Белковый адипокин – *лептин* продуцируется, главным образом, подкожно-жировой клетчаткой, кодируется двумя генами. При этом за лептин отвечает ген ожирения (*ob*-ген), а за рецепторный аппарат лептина в органах-мишенях – ген диабета (*db*-ген). Лептин регулирует энергетический и жировой обмен, при этом баланс осуществляется через влияние лептина на пищевое поведение и жировые депо, инициирует пубертат и поддерживает фертильность. Аппетит регулируется воздействием на аркуатное, вентромедиальное и латеральные ядра гипоталамуса, уменьшая пищевое влечение и, за счет липолиза, увеличивая теплопродукцию [1, 23, 29]. Различают свободные, или растворимые рецепторы *лептина*, и связанные с мембранами. Они находятся в нейронах гипоталамуса, в адипоцитах жировой ткани, в клетках поджелудочной железы и надпочечниках. При этом *лептин* активирует секрецию адипонектина, воздействует на рецепторы, находящиеся в поджелудочной железе, при этом ингибирует синтез инсулина. Количество продуцируемого лептина зависит от количества и размеров адипоцитов [18, 30]. Секреция *лептина* соответствует циркадным биоритмам в течение суток, при максимальном выбросе с 0 часов до 4 часов ночи, и минимальном уровне – с 8 до 12 часов. Суточная секреция *лептина* связывается с ритмом секреции мелатонина. При дисфункции циркадного ритма мелатонина наступает тепловой дисбаланс и нарушение секреции лептина [24].

В исследовании [2] изучена активность генов *LEP*, *SERPINA12*, *RARRES2* и *TNF α* , кодирующих *лептин*, *васпин*, *химерин*, *TNF α* в жировой ткани брыжейки тонкого кишечника – у больных абдоминальным ожирением. Обнаружены изменения сывороточного/плазменного содержания медиаторов, коррелирующие с их продукцией в жировой ткани брыжейки тонкой кишки. Установлено, что при абдоминальном ожирении без *сахарного диабета 2 типа* (СД 2), даже при нормальном уровне глюкозы, имеется рост плазменных уровней инсулина, *C*-пептида и индекса *НОМА-IR*. На фоне высокого уровня глюкозы при абдоминальном ожирении отмечен рост уровней *васпина*, *лептина* и *TNF α* в плазме/сыворотке крови. Содержание *TNF α* при ожирении в сочетании с СД 2 значительно превышало такие же показатели при ожирении без нарушений углеводного обмена. А изменения плазменного уровня *химерина* при ожирении – зависело от состояния углеводного обмена. Без нарушений углеводного обмена – отмечался рост его уровня, а при СД 2 – значения этого показателя были сопоставимы с контролем. *Химерин* участвует в регуляции экспрессии генов при метаболизме глюкозы, ангиогенезе, в процессах пролиферации и дифференцировки адипоцитов. Установлены положительные связи между плазменным уровнем *химерина* с гликированным гемоглобином при II ст. ожирения в сочетании с СД 2, а также факт ингибирования химерином фосфорилирования *киназа-3-гликогенсинтазы* (*GSK3*), необходимой для синтеза и хранения гликогена, что обуславливает повышение плазменного уровня глюкозы. *Васпин*, по-видимому, объединяет ожирение с метаболическими изменениями [20, 44, 46, 47]. Обсуждается роль *грелина* в патогенезе ожирения [4, 19]. Уровень экспрессии гена *SERPINA12*, кодирующего *васпин*, в жировой ткани брыжейки коррелировал с уровнем экспрессии гена *TNF α* при СД 2 типа. Такие данные соответствуют провоспалительному эффекту этого адипокина. При морбидном ожирении уровень экспрессии гена *SERPINA12* был взаимосвязан с индексом *НОМА-IR*. В итоге – определено, что функциональная активность жировой ткани брыжейки тонкого кишечника существенна в патогенезе инсулинорезистентности [3, 5, 14, 26].

В последние годы активно изучается *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), которая патогенетически связана с ожирением и инсулинорезистентностью [9, 10]. Доказана ключевая роль кишечной микробиоты и желчных кислот в патогенезе НАЖБП. Определена генетическая предрасположенность, обнаружены гены, изменяющие метаболизм липидов и глюкозы в печени и других тканях. Рост заболеваемости НАЖБП и ее тяжесть растет с увеличением степени ожирения. Увеличение жировой ткани обуславливает рост адипоцитокинов (адипокинов), способствующих хроническому воспалению. Ожирение ведет к поступлению в печень *свободных жирных кислот* (СЖК) с развитием ее жировой дистрофии. Одновременно развиваются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, формируется воспалительная реакция, стеатогепатит и фиброз. Основной моделью патогенеза НАЖБП является теория, в которой окислительный стресс играет первичную роль, как исходная точка печеночного и внепеченочного повреждения. Эта модель объединяет метаболическую дисфункцию (из-за взаимодейст-

вия генетических факторов и факторов окружающей среды) с изменениями передачи сигналов между органами и тканями (жировой тканью, поджелудочной железой, кишечника). Стеатоз печени при абдоминальном ожирении связан с хроническим сосудистым воспалением, нарушением фибринолиза, дисфункцией эндотелия. Определена связь между накоплением липидов в печени и инсулинорезистентностью. Накопление в печени липидного метаболита *диацилглицерина (DAG)* способствует активации *протеинкиназы C (PKC)* и резистентности к инсулину в печени. Вызванная *DAG* новая активация *PKC* объясняет развитие резистентности к инсулину. Считалось, что желчные кислоты являются не только сигнальными молекулами для регуляции собственного синтеза, но и поддерживают гомеостаз метаболических процессов глюкозы и липидов. Регуляция осуществляется через желчнокислотноактивированные рецепторы, в том числе ядерные рецепторы [*FXR, NR1H4*], рецепторы витамина *D* [*NR1H3*], рецепторы прегнана *X* [*NR1H2*], и рецепторы, связанные с *G*-белком (*TGR5* и сфингозин-1-фосфатный рецептор 2) [32, 35, 42]. Ранний менархе способствует высокому риску развития НАЖБП в зрелом возрасте. Овариальное старение обуславливает тяжелый стеатоз и НАЖБП с фиброзированием, что наблюдается у женщин в постменопаузе [27].

Подходы к лечению ожирения основываются на патогенетических особенностях его развития. Коррекция центральных механизмов различными немедикаментозными способами – перспективна в борьбе с отдельными звеньями патогенеза ожирения [15]. Неинвазивная стимуляция мозга может осуществляться *транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС)* и *транскраниальной электрической стимуляцией (ТЭС)*. ТМС – основана на принципе электромагнитной индукции, когда в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, возникают токи проводимости [25, 28]. *Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС)* – осуществляет долговременную коррекцию возбудимости коры головного мозга через воздействие на пластичность синапсов, секрецию нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, генетический аппарат нейронов, глиальные клетки, предотвращение апоптоза – в сочетании с собственными биофизическими эффектами магнитного поля. Такой способ, как ТЭС, не вызывает деполяризацию мембраны нейрона и формирование потенциала действия, механизмы эффектов ТЭС изучены в меньшей степени и сопряжены с синаптической пластичностью. ТЭС эффективна при фибромиалгии, депрессиях, аддитивных расстройствах [34, 38, 39]. Коррекция нарушений пищевого поведения при ожирении позиционируется как новое показание для неинвазивной стимуляции мозга. Полученные результаты нейровизуализационных исследований в регуляции пищевого поведения, обосновывают неинвазивную стимуляцию активности участка мозга, ответственного за пищевое поведение [12, 37, 45]. В 2017 г. были опубликованы результаты первого мета-анализа исследований, посвященных изучению влияния неинвазивной стимуляции мозга на пищевое поведение. Установлено, что применение рТМС или ТЭС – обладает умеренным влиянием на влечение к пище. В ряде случаев были получены противоречивые результаты. ТЭС обладает меньшим спектром нежелательных эффектов, чем рТМС, поэтому *FDA (Food and Drug Administration)* считает воздействие ТЭС, как не несущее значимого риска. Стандартные протоколы и устройства ТЭС практически полностью исключают возможность превышения безопасных параметров (силы и плотности тока) и могут считаться безопасными для пациентов [33, 36, 40].

Установлена связь недостаточности витамина *D* с развитием ожирения [6, 7, 31]. Влияние дефицита витамина *D* обуславливает также более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции *COVID-19*, к факторам возникновения которой относится этот дефицит. Механизмы такого влияния нуждаются в уточнении.

Незаслуженно малое внимание уделяется исследованиям роли разобщающих белков в патогенезе ожирения. Известны митохондриальные белки-разобщители (*uncoupling proteins, UCP*). У млекопитающих периферические ткани содержат разобщающий белок *UCP2* (в печени, почках, селезенке и другие тканях). В скелетных мышцах находится *UCP3*, в ткани головного мозга – *UCP4* и *UCP5*. Они являются гомологами *UCP1*. Среди белков этого семейства первым был изучен *термогенин – Uncoupling Protein 1, Mitochondrial (UCP1) – разобщающий белок 1 (РБ-1)*, находящийся в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани. Он является основным в механизме теплопродукции у новорожденных и у впавших в спячку млекопитающих. Из мембранных белков в митохондриях клеток бурой жировой ткани им представлено около 10%. *UCP1* – это трансмембранный белок, уменьшающий градиент протонов при окислительном фосфорилировании, увеличивающий проницаемость внутренней митохондриальной мембраны, способствующий протонам, перенесенным в межмембранное пространство, возвращаться в митохондриальный матрикс. Теплопродукция при помощи *UCP1* в бурой жировой ткани происходит с разобщением клеточного дыхания и фосфорилирования, при этом быстрое окисление питательных веществ осуществляется с низкой интенсивностью производства *аденозинтрифосфата (АТФ)* [41, 43].

Способность *UCP1* переносить пируват в митохондриях бурого жира – доказана. Подтверждена схема циркуляции монокарбоксилатов через *UCP1* в митохондриях бурого жира. Не подтверждено предположение о том, что *UCP2* и *UCP3* способны, так же как *UCP1*, транспортировать анионы пирувата. Поэтому гипотеза об их функционировании в роли метаболического триггера в клетке, переключающего метаболизм с углеводного на жировой и освобождающего пируват из митохондрий – является сомни-

тельной. Видимо, *UCP2* и *UCP3* регулируют метаболизм иным способом, что позволит модифицировать вероятные схемы функционирования *UCP2* и *UCP3*. Это достаточно сложная задача, поскольку в митохондриях они содержатся в очень низких количествах, поэтому биохимические данные зачастую противоречивы [8].

Литература

1. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2016. № 13(2). С. 7–13.
2. Вульф (Василенко) М.А., Скуратовская Д.А., Кириенкова Е.В., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Вклад активности генов адипокинов жировой ткани брыжейки в патогенез инсулинорезистентности у больных ожирением // *Физиология человека*. 2018. Т. 44, № 4. С. 116–122
3. Гусова З.Р., Сизякина Л.П., Алексеева Н.А., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Исследование роли TNFA в патогенезе нарушения углеводного обмена у пациентов с различной степенью ожирения // *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13, № 3. С. 85–86.
4. Датхужева Д.А. Роль гормона грелина в патогенезе ожирения. В сборнике: *Современные вопросы морфологии эндокринной системы. Сборник материалов II межрегиональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Ростовский государственный медицинский университет*, 2018. С. 56–63.
5. Евдочкова Т.И., Савастеева И.Г., Лесюкова В.Н., Селькина В.Д., Сницаренко Е.Н., Русаленко М.Г. Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности // *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. № 4 (46). С. 55–59.
6. Егшатын Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Каштанова Д.А. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний // *Остеопороз и остеопатии*. 2014. Т. 17, № 3. С. 27–30.
7. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Малявская С.И., Долбня С.В., Касьянова А.Н., Иванова А.В., Атанесян Р.А., Темирханова И.В. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1) // *Медицинский совет*. 2017. № 19. С. 214–220.
8. Комелина Н.П., Амерханов З.Г. Разобщающие белки *UCP2* и *UCP3* митохондрий печени и мышц суслика *Spermophilus undulatus* в отличие от *UCP1* бурого жира не способны к неспецифическому транспорту пирувата // *Биологические мембраны*. 2013. Т. 30, № 5–6. С. 412–421.
9. Комиссаренко И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 34. С. 22–26.
10. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т. 12, № 2. С. 35–39.
11. Константина Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз // *Клиницист*. 2016/2017. №10/11. С. 10–15.
12. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н. фМРТ-картирование алиментарных зон головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9, №1. С. 32–36.
13. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. №108 (8). С. 27–32.
14. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61, № 1. С. 70–82.
15. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода О.В., Кремнева Е.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Супонева Н.А., Танашян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции // *Ожирение и метаболизм*. 2018. №15(2). С. 11–16. DOI: 10.14341
16. Малков П.В. Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылев С.Н., Бугакова Н.С., Гохберг Л.М., Григорьев Л.М. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. М., 2019. 74 с.
17. Мальцева С.М., Кубышева О.О. Гедонистический образ жизни в современном обществе потребления // *Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования* 2018. № 8 (34). С. 237–240.
18. Матосян К.А., Оранская А.Н., Мкртумян А.М., Гуревич К.Г. Биохимические маркеры ожирения у лиц 18–25 лет // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. № 16 (5). С. 34–39.
19. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Лебедева А.А. Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме // *Пульмонология*. 2016. Т. 26, № 1. С. 92–97.
20. Мисюра Е.В., Кравчун П.П. Васпин - компенсаторная молекула в патогенезе метаболических нарушений при ожирении // *Международный эндокринологический журнал*. 2017. Т. 13, № 4. С. 238–243.

21. Мифтахова А.М., Пестренин Л.Д., Гуляева И.Л. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы // Пермский медицинский журнал. 2020. Т. XXXVII, № 3. С. 58–65
22. Ожирение и избыточный вес: Всемирная Организация Здравоохранения. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
23. Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы // Окружающая среда и энерговедение. 2019. № 2. С. 57–59, 63–67, 72–81.
24. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения // Кардиология. Терапия. 2018. № 8 (152). С. 30–35.
25. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. Картирование корковых представительств мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике // Медицинский алфавит. 2017. Т. 2, №22. С. 21–34.
26. Рязанцева Е.М. Лептин в патогенезе овариальной недостаточности у женщин с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 3. С. 18–24.
27. Токтогулова Н.А. Современные аспекты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени (Обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2019. Т. 19, № 5. С. 67–72.
28. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, №12-1. С. 7–18.
29. Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Шенкова Н.Н. Патогенетические механизмы лептинорезистентности // Российский кардиологический журнал. 2015. №4 (120). С. 107–110.
30. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии // Медицинский совет. 2018. № 4. С. 42–47.
31. Яковлева Л.В., Зейд С.С.К., Мелитицкая А.В. Взаимосвязь между уровнями витамина D, ренином и индексом масса тела у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 5 (71). С. 65–69.
32. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrazzo A., Romagnoli D., Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk // Adv Ther. 2017. № 34(6). P. 1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.
33. Bikson M., Grossman P., Thomas C. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016 // Brain Stimulation. 2016. №9(5). P. 641–661. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
34. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation // Front. Hum. Neurosci. 2015. №9. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
35. Copple B.L., Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules // Pharmacol Res. 2015. №104. P. 9–21.
36. Fregni F., Nitsche M.A., Loo C.K. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel // Clin. Res. Regul. Aff. 2014. №32(1). P. 22–35. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944.
37. Hall P.A., Vincent C.M., Burhan A.M. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies // Appetite. 2018. №124. P. 78–88. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006.
38. Lefaucheur J-P., André-Obadia N., Antal A. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // Clin. Neurophysiol. 2014. №125(11). P. 2150–2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
39. Lefaucheur J-P., Antal A., Ayache S.S. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // Clin. Neurophysiol. 2017. №128(1). P. 56–92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
40. Lowe C.J., Vincent C., Hall P.A. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption. Psychosom // Med. 2017. №79(1). С. 2–13. DOI: 10.1097/psy.0000000000000368
41. Nedergaard J., Cannon B. The “novel uncoupling” protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions // Exp. Physiol. 2003. №88. P. 65–84.
42. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes // Nature. 2014. №510 (7503). P. 84–91. DOI: 10.1038/nature13478.
43. Ricquier D., Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP // Biochem. J. 2000. №345. P. 161–179.
44. Sell H., Laurencikiene J., Taube A. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells // Diabetes. 2009. V. 58, № 58. P. 2731.

45. Val-Laillet D., Aarts E., Weber B. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior, prevent, and treat eating disorders and obesity // *NeuroImage: Clinical*. 2015. №8. P. 1–31. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.016.

46. Yang W., Li Y., Tian T., Wang L. Serum vaspin concentration in elderly type 2 diabetes mellitus patients with differing body mass index: a cross-sectional study // *BioMed Research International*. 2017. ID 4875026. 7 p. <https://doi.org/10.1155/2017/4875026>.

47. Zúñiga L.A., Shen W-J., Joyce-Shaikh B. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity // *J. immunology*. 2010. V. 185. № 11. P. 6947.

References

1. Borodina CB, Gapparova KM, Zajnudinov ZM, Grigor'jan ON. Geneticheskie prediktory razvitiya ozhireniya [Genetic predictors of obesity development]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(2):7-13. Russian.

2. Vul'f (Vasilenko) MA, Skuratovskaja DA, Kirienkova EV, Zatolokin PA, Mironjuk NI, Litvinova LS. Vklad aktivnosti genov adipokinov zhirovoj tkani bryzhejki v patogenezu insulinorezistentnosti u bol'nyh ozhireniem [Contribution of adipokine genes of mesentery adipose tissue to the pathogenesis of insulin resistance in obese patients]. *Fiziologija cheloveka*. 2018;44(4):116-22 Russian.

3. Gusova ZR, Sizjakina LP, Alekseeva NA, Dzantieva EO, Hripun IA. Issledovanie roli TNFA v patogeneze narusheniya uglevodnogo obmena u pacientov s razlichnoj stepen'ju ozhireniya [Investigation of the role of TNFA in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorders in patients with various degrees of obesity]. *Citokiny i vospalenie*. 2014;13(3):85-6. Russian.

4. Dathuzheva DA. Rol' gormona grelina v patogeneze ozhireniya. V sbornike: *Sovremennye voprosy morfologii jendokrinnoj sistemy* [the Role of the hormone ghrelin in the pathogenesis of obesity]. *Sbornik materialov II mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov, aspirantov i molodyh uchenyh*. Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2018. Russian.

5. Evdochkova TI, Savasteeva IG, Lesjukova VN, Sel'kina VD, Snicarenko EN, Rusalenko MG. Metabolicheskij sindrom: rol' abdominal'nogo ozhireniya v patogeneze insulinorezistentnosti [Metabolic syndrome: the role of abdominal obesity in the pathogenesis of insulin resistance]. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;4(46):55-9. Russian.

6. Egshatjan LV, Dudinskaja EN, Tkacheva ON, Kashtanova DA. Rol' vitamina D v patogeneze hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij [the Role of vitamin D in the pathogenesis of chronic non-infectious diseases]. *Osteoporoz i osteopatii*. 2014;17(3):27-30. Russian.

7. Klimov LJ, Zaharova IN, Kur'janinova VA, Nikitina IL, Karonova TL, Maljavskaja S, Dolbnja SV, Kas'janova AN, Ivanova AV, Atanesjan RA, Temirhanova IV. Nedostatoch-nost' vitamina D i ozhirenie u detej i podrostkov: naskol'ko vzaimosvjazany dve global'nye pandemii. rol' vitamina D v patogeneze ozhireniya i insulinorezistentnosti (chast' 1) [vitamin D Deficiency and obesity in children and adolescents: how interconnected are the two global pandemics. the role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1)]. *Medicinskij sovet*. 2017;19:214-20. Russian.

8. Komelina NP, Amerhanov ZG. Razobshhajushhie belki UCP2 i UCP3 mitohondrij pečeni i myshe suslika *spermophilus undulatus* v otlichie ot UCP1 burogo zhira ne sposobny k nespecificeskomu transportu piruvata [Uncoupling proteins UCP2 and UCP3 of the liver mitochondria and muscles of the ground squirrel *spermophilus undulatus*, unlike UCP1 of brown fat, are not capable of non-specific pyruvate transport]. *Biologicheskie membrany*. 2013;30(5–6):412-21. Russian.

9. Komissarenko IA. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni pečeni [non-Alcoholic fatty liver disease]. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2016;34:22-6. Russian.

10. Komshilova KA, Troshina EA. Ozhirenie i nealkogol'naja zhirovaja bolezni pečeni: metabolicheskie riski i ih korekcija [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;12(2):35-9. Russian.

11. Konstantinova EV, Balajan NM, Shostak NA. Infarkt miokarda u molodyh: prichiny i prognoz [Myocardial infarction in the young: causes and prognosis]. *Klinicist*. 2016/2017;10/11:10-5. Russian.

12. Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AH. fMRT-kartirovanie alimentarnykh zon golovnogo mozga [an fMRI mapping of the alimentary areas of the brain]. *Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii*. 2015;9(1):32-6. Russian.

13. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. Rol' leptina i leptinorezistentnosti v formirovanii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pečeni u lic s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela [the Role of leptin and leptin resistance in the formation of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight individuals]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2014;108(8):27-32. Russian.

14. Litvinova LS, Kirienkova EV, Mazunin IO, Vasilenko MA, Fattahov NS. Patogenezu insulinorezistentnosti pri metabolicheskom ozhirenii [Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity]. *Biomedicinskaja himija*. 2015;61(1):70-82. Russian.

15. Logvinova OV, Pojdasheva AG, Bakulin IS, Lagoda OV, Kremneva EI, Troshina EA, Mazurina NV, Suponeva NA, Tanashjan MM, Dedov II, Piradov MA. Sovremennye predstavlenija o patogeneze ozhireniya i novyh podhodah k ego korrakcii [Modern views on the pathogenesis of obesity and new approaches to its correction]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(2):11-6. DOI: 10.14341 Russian.

16. Malkov PV, Baranov JeF, Bezborodova TS, Bobylev SN, Bugakova NS, Gohberg LM, Grigor'ev LM. Rossiya v cifrah. Kratkij statisticheskij sbornik [Russia in numbers. Brief statistical collection]. Moscow; 2019. Russian.

17. Mal'ceva SM, Kubysheva OO. Gedonisticheskij obraz zhizni v sovremennom obshhestve potrebleniya [Hedonistic lifestyle in modern society of consumption]. *Innovacionnaja jekonomika: perspektivy razvitiya i sovershenstvovaniya* 2018;8 (34):237-40. Russian.

18. Matosjan KA, Oranskaja AN, Mkrtumjan AM, Gurevich KG. Biohimicheskie markery ozhireniya u lic 18–25 let [Biochemical markers of obesity in 18-25-year-olds]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2017;16(5):34-9. Russian.

19. Mineev VN, Lalaeva TM, Lebedeva AA. Grelinovaja signalizacija pri bronhial'noj astme [Ghrelin signaling in bronchial asthma]. *Pul'monologija*. 2016;26(1):92-7. Russian.

20. Misjura EV, Kravchun PP. Vaspin - kompensatornaja molekula v patogeneze metabolicheskikh narushenij pri ozhirenii [Vaspin-compensatory molecule in the pathogenesis of metabolic disorders in obesity]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2017;13(4):238-43. Russian.

21. Miftahova AM, Pestrenin LD, Guljaeva IL. Rol' leptina v patogeneze steatoza pečeni, steatogepatita i disfunkcii jendotelija pri ozhirenii: obzor literatury [the Role of leptin in the pathogenesis of liver steatosis, steatohepatitis and endothelial dysfunction in obesity: literature review]. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2020;3:58-65 Russian.

22. Ozhirenie i izbytochnyj ves: Vsemirnaja Organizacija Zdravoohraneniya [Obesity and overweight: World Health Organization]. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Russian.

23. Osipova AA. Rol' leptina v reguljacii jenergeticheskogo obmena i funkcionirovanii organizmov zhivoj prirody [the Role of leptin in the regulation of energy exchange and functioning of organisms of living nature]. *Okruzhajushhaja sreda i jenergovedenie*. 2019;2:57–59, 63–67, 72–81. Russian.

24. Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaja NG. Leptinorezistentnost' kak znachimyj prediktor metabolicheskogo fenotipa ozhireniya [leptin Resistance as a significant predictor of the metabolic fat phenotype of obesity]. *Kardiologija. Terapija*. 2018;8(152):30-5. Russian.

25. Pojdasheva AG, Bakulin IS, Chernjavskij AJu. Kartirovanie korkovyh predstavi-tel'stv myshe s pomoshh'ju navigacionnoj transkranal'noj magnitnoj stimuljacii: vozmozhnosti primeneniya v klinicheskoi praktike [Mapping of cortical representations of muscles using navigational transcranial magnetic stimulation: application possibilities in clinical practice]. *Medicinskij alfavit*. 2017;2(22):21-34. Russian.

26. Rjazanceva EM. Leptin v patogeneze ovarial'noj nedostatochnosti u zhenshhin s ozhireniem [Leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obese women]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2016;65(3):18-24. Russian.

27. Toktogulova NA. Sovremennye aspekty jetiopatogeneza nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni (Obzor literatury) [Modern aspects of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (literature Review)]. *Vestnik KRSU*. 2019;19(5):67-72. Russian.

28. Chervjakov AV, Pojdasheva AG, Korzhova JuE. Ritmicheskaja transkranal'naja magnitnaja stimuljacija v nevrologii i psihiatrii [Rhythmic transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. SC. Korsakova*. 2015;115(12-1):7-18. Russian.

29. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaja NG, Gricenko OV, Shenkova NN. Patogeneticheskie mehanizmy leptinorezistentnosti [Pathogenetic mechanisms of leptin resistance]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2015;4(120):107-10. Russian.

30. Juzhakova AE, Nelaeva AA, Hasanova JuV. Razvitie narushenij uglevodnogo obmena s pozicij hronobiologii [Development of carbohydrate metabolism disorders from the perspective of chronobiology]. *Medicinskij sovet*. 2018;4:42-7. Russian.

31. Jakovleva LV, Zejd SSK, Melitickaja AV. Vzaimosvjaz' mezhdu urovnjami vitamina d, reninom i indeksom massa telau detej podrostkovogo vozrasta s pervichnoj arterial'noj gipertenziej [Relationship between vitamin d levels, renin and body mass index in adolescent children with primary arterial hypertension]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2017;12 (71):65-9. Russian.

32. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*. 2017;34(6):1291-326. DOI: 10.1007/s12325-017-0556-1.

33. Bikson M, Grossman P, Thomas C. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*. 2016;9(5):641-61. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004.

34. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.

35. Copple BL, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res.* 2015;104:9-21.

36. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clin. Res. Regul. Aff.* 2014;32(1):22-35. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944.

37. Hall PA, Vincent CM, Burhan AM. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite.* 2018;124:78-88. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006.

38. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.

39. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* 2017;128(1):56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.

40. Lowe CJ, Vincent C, Hall PA. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption. *Psychosom. Med.* 2017;79(1): 2-13. DOI: 10.1097/psy.0000000000000368

41. Nedergaard J, Cannon B. The “novel uncoupling” protein UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions. *Exp. Physiol.* 2003;88:65-84.

42. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2014;510(7503):84-91. DOI: 10.1038/nature13478.

43. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem. J.* 2000;345:161-79.

44. Sell H, Laurencikiene J, Taube A. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009;58(58):2731.

45. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior, prevent, and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical.* 2015;8:1-31. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.016.

46. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L. Serum vaspin concentration in elderly type 2 diabetes mellitus patients with differing body mass index: a cross-sectional study. *BioMed Research Internation.* 2017. ID 4875026. 7 p. <https://doi.org/10.1155/2017/4875026>.

47. Zúñiga LA, Shen W-J, Joyce-Shaikh B. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J. Immunology.* 2010;185(11):6947.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Токарева С.В., Константинова Д.А. К патогенезу ожирения и обоснованию его немедикаментозной коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 1-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf> (дата обращения: 23.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Tokareva SV, Konstantinova DA. К patogenezu ozhirenija i obosnovaniju ego nemedikamentoznoj korrekcii (obzor literatury) [On the pathogenesis of obesity and the justification of its non-drug correction (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Oct 23];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-15.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16749

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/e2020-5.pdf>