

УДК: 613-24-08

Перспективные направления лечения ожирения

О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди, М. Народия, Д.Ю. Крючков

Promising directions of obesity treatment

O.N. Kryuchkova, D. Shakhbazidi, G. Shakhbazidi, M.Narodia, D.Y. Kryuchkov

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет, лептин, лептинорезистентность, грелин, нейропептид Y, агути-подобный белок, α -меланоцитстимулирующий гормон, проопиомеланокортин, кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, вакцина против ожирения

В настоящее время ожирение рассматривается как одна из глобальных медико-социальных проблем, что обусловлено, с одной стороны, растущей распространенностью данного состояния, а с другой – тесной взаимосвязью с вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Приблизительно, 1 миллиард человек во всем мире весит больше нормы или страдает ожирением (индекс массы тела = 25-29.9 или ≥ 30 кг/м², соответственно), с непропорционально более высокой заболеваемостью в экономически развитых странах [1]. Например, в Соединенных Штатах, Национальная Программа Проверки Здоровья и Питания (NHANES) выявила, что в 2003-2004 около 66% всех американцев от 20 лет и старше весили больше нормы или страдали ожирением. Почти четверо из каждых пяти взрослых мужчин в возрасте 40-59 были также отнесены в эту группу. Даже дети и подростки в возрасте 6-11 и 12-19 лет, в 19% и 17% соответственно, имели избыточную массу тела [2]. В России, по данным Минздравсоцразвития, свыше 60% взрослого населения страдают от избыточного веса, около 26% имеют клинические признаки ожирения [3].

Увеличение числа людей, весящих больше нормы или страдающих ожирением, затрагивает все возрасты, оба пола, все расовые и этнические группы, [2], и становится все более и более глобальным

[4],[5]. За прошедшие два десятилетия распространенность ожирения среди подростков возросла в три раза, а в Китае частота случаев ожирения среди городских дошкольников менее чем за десять лет увеличилась почти в восемь раз [6],[7].

Ожирение ставит под угрозу жизни миллионов людей во всем мире, так как является одним из важнейших факторов риска развития сопутствующих болезней сердца, мозговых инсультов, сахарного диабета, патологии суставов и депрессии. Так, в 2000 году более 110 000 смертельных случаев в Соединенных Штатах Америки были связаны с ожирением [8], в связи с чем экономическая стоимость диагностики и лечения проблем, обусловленных ожирением, в США оценивается в 117 миллиардов долларов [9].

В настоящее время мировой медицинской наукой уделяется большое внимание проблеме лечения ожирения. Всем лицам с избыточным весом рекомендуется расширение двигательного режима и снижение калорийности пищи с целью постепенного снижения массы тела. Однако, данные подходы не всегда эффективны, в связи с чем разработаны методы медикаментозной и даже хирургической

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

коррекции ожирения. Доступное на данный момент консервативное лечение ожирения, включающее несколько групп лекарственных препаратов, является паллиативным и эффективно только во время его проведения. После прекращения лечения набор веса неизбежен. Для того чтобы средства против ожирения были эффективными, они должны оказывать влияние на энергетическое потребление, поглощение, расходование или депонирование.

Существенным недостатком предложенных в настоящее время для лечения ожирения лекарственных средств является высокая частота неблагоприятных побочных эффектов. При их использовании у больных могут наблюдаться бессонница, астения, фекальная несдержанность, артериальная гипертензия, тахикардия, клапанные сердечные расстройства. Все медикаментозные препараты для лечения ожирения, за исключением орлистата, небезопасны и могут увеличивать уровень смертности у пациентов с органической патологией сердца, прежде всего у больных, перенесших инфаркт миокарда или имеющих сердечную недостаточность. Вследствие этого, несколько препаратов для потери веса были запрещены управлением по контролю над продуктами и лекарствами, включая Дезоксиэфедрин, который был первым препаратом, одобренным для похудения, и, совсем недавно изобретенные d-Фенфлурамин и алкалоиды эфедрина (2004) [10], [11]. В связи с чем, поиск новых подходов к контролю массы тела остается задачей первоочередной важности.

В патогенезе развития ожирения в настоящее время отводится большая роль состоянию гуморальной регуляции. Адипоциты абдоминальной жировой ткани гормонально активны и вырабатывают ряд биологических веществ, регулирующих пищевое поведение человека и многие метаболические процессы. В 1994 году был открыт белок лептин, как продукт об-гена. Он состоит 167 аминокислот, имеет общую молекулярную массу 16 КДа и относится к цитокинам [12]. Лептин секретируется адипоцитами в зависимости от потребностей организма и действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани [13]. Кроме того, источниками его синтеза являются плацента, эпителий грудных желез, скелетная мускулатура и слизистая желудка [14],[15].

Размер адипоцита является важной детерминантой синтеза лептина: крупные жировые клетки содержат гораздо большее количество гормона, чем мелкие адипоциты. Уровень лептина в крови коррелирует с запасами жировых депо. У человека концентрация гормона повышается через несколько дней после периода переизбытка, снижение же показателей у животных и человека наблюдается в течение нескольких часов после начала голодания [16].

После однократного введения экзогенного лептина у экспериментальных животных через 8-10 часов урежается частота эпизодов приема пищи, при повторных инъекциях постепенно уменьшает-

ся содержание жира в организме и масса тела [17]. Причем следует отметить тот факт, что на фоне введения лептина, у млекопитающих снижается только масса жировой ткани, чего нельзя сказать о классическом голодании, при котором также снижается масса и других тканей [18]. Также проведение многочисленных исследований выявило тот факт, что при введении лептина мышам, у них повышается энергетический обмен и увеличивается двигательная активность [19], [20],[21].

Рецепторы к самой активной изоформе лептина (Ob-Rb) локализованы в аркуатных, паравентрикулярных, вентромедиальных, дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также в латеральной гипоталамической зоне. Именно эти области гипоталамуса в наибольшей мере ответственны за регуляцию пищевого поведения и энергетический баланс [22]. В дугообразных ядрах гипоталамуса лептин ингибирует активность нейронов, содержащих нейропептид Y (НПУ) и агути-подобный белок [23].

НПУ является одним из наиболее мощных орексигенных факторов. Центральное (внутрижелудочковое) введение НПУ вызывает у грызунов резкое возрастание аппетита, постоянное введение в паравентрикулярные ядра приводит к хронической гиперфагии и прибавке в весе. В отличие от выраженного, но сравнительно непродолжительного действия НПУ, центральное введение агути-подобного белка приводит к гиперфагии, сохраняющейся в течение недели [24]. Агути-подобный белок повышает аппетит, ингибируя анорексигенные влияния α -меланоцитстимулирующего гормона.

Также лептин стимулирует в дугообразных ядрах гипоталамуса активность нейронов, содержащих проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Анорексигенное действие ПОМК во многом обусловлено продукцией вышеупомянутого α -меланоцитстимулирующего гормона [25]. Механизм действия КАРТ на данный момент остаётся малоизученным. Известно, что внутрижелудочковые инъекции антисыворотки к КАРТ сопровождаются повышением аппетита.

Однако, несмотря на то, что лептин снижает аппетит, у людей, страдающих ожирением, его концентрация в периферической крови значительно повышена [26]. Обусловлено это развитием у больных ожирением лептинорезистентности. Эти люди резистентны к действию лептина почти также, как и больные сахарным диабетом 2 типа резистентны к эффектам инсулина. Развитие лептинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом связывают с возможным нарушением переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина через гематоэнцефалический барьер, что приводит к нарушению взаимодействия лептина с рецепторами голода и насыщения. Не исключен дефект гена рецепторов лептина, что также может приводить к развитию лептинорезистентности [27]. Некоторые исследователи объясняют

феномен лептинорезистентности, как нарушение обмена веществ, возможно вызванное определенным питательным веществом или комбинацией питательных веществ, например, таких как лектины [28] и фруктоза [29]. Тем не менее, механизм развития лептинорезистентности остаётся ещё малоизученным [30].

Противоположными лептину эффектами обладает еще один гормон жировой ткани – грелин. Открытый в 1999 г. гормон грелин, поначалу был описан как мощный стимулятор секреции гормона роста [31], [32], [33]. Клинические исследования выявили до и после приема пищи соответственно повышение и снижение уровня грелина в плазме крови. Были сделаны предположения о его желудочном происхождении, а также выдвинуты гипотезы о том, что грелин может играть важную роль в энергетическом гомеостазе [34],[35]. В последующем было установлено, что грелин оказывает целый ряд кардинальных эффектов на гомеостаз, в том числе усиливает чувство голода и стимулирует потребление пищи [36]. На данный момент известно, что грелин также как и лептин, имеет белковую природу. Он состоит из 28 аминокислот и синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка [37].

При введении, грелин, имея, вероятнее всего, центральный механизм действия, возбуждает аппетит даже у сытых людей [38], [39]. Доказано, что грелин также вызывает набор веса и ожирение посредством воздействия на метаболизм, уменьшая как энергетические затраты, так и катаболизм жировой ткани [39],[40].

Соответствуя приписываемой грелину тонизирующей роли в долгосрочном энергетическом гомеостазе, его содержание в крови постоянно увеличивается во время потери веса и снижается при ожирении [41]. Предполагаемая анаболическая роль эндогенно продуцируемого грелина в энергетическом балансе подтверждается экспериментальными данными: у мышей, находящихся на высококалорийной диете, но обладающих низким уровнем грелина и/или рецепторов к нему, наблюдается не только меньшая аккумуляция потребляемой еды, но и меньшая склонность к накоплению массы тела и жировой ткани. [40], [42]. Мыши с низким уровнем грелина расходуют больше энергии и больше двигаются [40], кроме того – у мышей с низким количеством рецепторов к грелину происходит усиленное окисление жировой ткани [42].

По некоторым предположениям, орексигенное действие грелина достигается путём активирования НПУ-содержащих нейронов [43]. Ряд исследований показали, что во время голодания концентрация лептина в крови уменьшается, а уровень грелина повышается. Пики концентрации грелина регистрируются непосредственно перед ожидаемым приемом пищи и находятся в прямой зависимости от выраженности чувства голода [44], [45], [46]. Одним из возможных перспективных направ-

лений лечения ожирения могут стать дальнейшие разработки, направленные на синтез антагонистов грелина [36].

Сравнительно недавно сотрудники научно-исследовательского института “Scripps” заявили о создании принципиально нового метода лечения – вакцины против ожирения. Вакцины традиционно используются для защиты от инфекционных заболеваний и совсем недавно стали применяться для неинфекционных целей, таких, как, например, лечение наркотической зависимости. Основой создания вакцины против ожирения могут стать методики, которые обладают способностью специфично модулировать биодоступность эндогенных молекул, регулирующих энергетический баланс.

В своём исследовании сотрудники научно-исследовательского института “Scripps” разрабатывают вакцину против эндогенно продуцируемого грелина. Для этого были созданы три активных вакцины на основе 28-аминокислотного остатка грелина, которые использовали для иммунизации взрослых самцов крыс линии Wistar в количестве 17. Были подготовлены синтетические аналоги грелина, которые охватили аминокислотные остатки 1-10 [Ghr1], 13-28 [Ghr2] и 1-28 [Ghr3]. Для придания иммуногенности к каждому остатку был присоединён гемоцианин [KLH] — дыхательный пигмент из группы металлопротеинов, являющийся медьсодержащим аналогом гемоглобина, выделенный из водных брюхоногих моллюсков.

В эксперименте первая вакцина [Ghr1-KLH] была введена 5 крысам, вторая [Ghr2-KLH] – 4 крысам и третья [Ghr3-KLH] – 5. Оставшимся 3 крысам для контроля был введён гемоцианин [KLH]. Результаты оказались неожиданными. Введение вакцин практически не привело к снижению объёма потребляемой пищи. Однако, первая и третья группы показали значительно меньший набор веса, чем вторая группа и группа контроля. Был также рассчитан показатель эффективности кормления – соотношение потреблённого корма к набранному весу. По этому показателю третья и, в большей степени, первая группа значительно превосходили группу контроля, показывая тем самым, что вакцина снижает эффективность кормления и набор веса [47].

Если подобная вакцина сможет вызвать у человека снижение веса, хотя бы на 5-10%, её клинический эффект будет положительным. Это позволит существенно уменьшить клинические проявления ожирения, улучшить контроль и повысить эффективность терапии сопутствующих заболеваний [48].

Таким образом, полученные в настоящее время предварительные экспериментальные результаты могут в перспективе стать основой для разработки нового направления лечения ожирения – создания вакцины, обладающей эффектом снижения эндогенно продуцируемого грелина.

Литература

1. Yach D., Stuckler D., Brownell K. D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. - *Nat. Med.* 2006;12:62–66.
2. Ogden C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., McDowell M. A., Tabak C. J., Flegal K. M. J. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Am. Med. Assoc.* 2006;295:1549–1555.
3. Ершова Е.В., Трошина Е.А., Федорова О.С., Бутрова С.А. Морбидное ожирение – возможности консервативной терапии // *Ожирение и метаболизм.* – 2010. – №. 4.
4. Silventoinen K., Sans S., Tolonen H., Monterde D., Kuulasmaa K., Kesteloot H., Tuomilehto J. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28:710–718.
5. Wang Y., Monteiro C., Popkin B. M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75:971–977.
6. Luo J., Hu F. B. Time trends of obesity in pre-school children in China from 1989 to 1997. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26:553–558.
7. Rennie K. L., Jebb S. A. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes. Rev.* 2005;6:11–12.
8. Flegal K. M., Graubard B. I., Williamson D. F., Gail M. H. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *J. Am. Med. Assoc.* 2005;293:1861–1867.
9. U.S. Department of Health and Human Services. *The Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity.* Washington, DC: U.S. Govt. Print. Office; 2001
10. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann. Intern. Med.* 2005;143:380–385.
11. Knight J. Safety concerns prompt US ban on dietary supplement. *Nature.* 2004;427:90.
12. Zhang Y., Proenca R., Maffey M. et al. Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* 1994. V.372. P. 425-432.
13. Friedman J.M. // *Abstracts of 23 Meeting of the FEBS.* Basel. 1995. P12, P. 1.
14. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa H. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // *Nature Med.* 1997. V. 3. P. 1029-1033.
15. Senaris R., Garcia-Cabaallero T., Casabiel X. et al. Synthesis of leptin in human placenta // *Endocrinology.* 1997. V. 138. p. 4501-4504.
16. Saladin R., Devos P., Guerre-Millo M. et al. 1995. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration // *Nature* 377:527–29.
17. Kalra S. P., Dube M.G., Pu S. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight // *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
18. Friedman J.M. *Nutr Rev* 1998; 56: 38- 46.
19. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burly S.K., Friedman J.M. // *Science.* 1995. V. 269. P. 543-546.
20. Campfield L.A., Smith F.J., Guisèze Y., Devos R., Burn P. // *Science.* 1995. V. 269. P. 546-549.
21. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F. // *Science.* 1995. V. 269. P. 540-543.
22. Elmquist J. K., Bjorbaek C., Ahima R.S., Flier J.S. Distributions of leptin receptor isoforms in the rat brain // *J Comp Neurol* 1998; 395: 535–47.
23. Friedman J. M., Halaas J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature* 1998; 395:763–70.
24. Neary N. M., Goldstone A. P., Bloom S. R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus // *Clin Endocrinol* 2004; 60: 153-160.
25. Wynne K., Stanly S., McGowan D., Bloom S. Appetite control // *J. of Endocrinol.* 2005; 184:291-318.
26. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriancinas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. (February 1996). «Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans». *N. Engl. J. Med.* 334 (5): 292–295.
27. Далантаева Н.С., Пигарова Н.С., Азеранова Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и субстраты // *Ожирение и метаболизм.* 2012. №3. С. 33-6.
28. Tommy Jönsson et al. (2005). «Agrarian diet and diseases of affluence — do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance?». *BMC Endocrine Disorders* 5: 10.
29. Alexandra Shapiro et al. (2008). «Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding». *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 295 (5): R1370–R1375.
30. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Патогенетические аспекты ожирения // *Ожирение и метаболизм.* – 2004. – №. 1.
31. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance // *Mol Interventions* 2002; 2: 494-5031.
32. Nakazato M., Murakami N., Date Y. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature* 2001; 409: 194-8.
33. Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K. et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway // *Diabetes* 2001; 50:227-232.
34. Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Ishii S., Sugibara H., Oikawa S. Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology.* 2001;142:4154–4157.
35. Tschöp M., Wavarta R., Riepl R. L., Friedrich S., Bidlingmaier M., Landgraf R., Fohvaczny C. J. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Endocrinol. Invest.* 2001;24:RC19–RC21.
36. Lely van der A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin // *Endocrine Review* 2004; 25(3): 426-57.
37. Kojima M., Hosoda H., Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature* 1999; 402: 656-60.
38. Druce M. R., Neary N. M., Small C. J., Milton J., Monteiro M., Patterson M., Ghatei M. A., Bloom S. R. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int. J. Obes.* 2006;30:293–296.
39. Tschöp M., Smiley D. L., Heiman M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000; 407:908–913.
40. Wortley K. E., Del Rincon J. P., Murray J. D., Garcia K., Iida K., Thorner M. O., Sleeman M. W. J. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *Clin. Invest.* 2005;115:3573–3578.
41. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 2005;85:495–522.
42. Zigman J. M., Nakano Y., Coppari R., Baltasar N., Marcus J. N., Lee C. E., Jones J. E., Deysher A. E., Waxman A. R., White R. D., et al. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3564–3572
43. Dickson SL, Luckman SM. (1997). «Induction of c-fos messenger ribonucleic acid in neuropeptide Y and growth hormone (GH)-releasing factor neurons in the rat arcuate nucleus following systemic injection of the GH secretagogue, GH-releasing peptide-6». *Endocrinology.* 138 (2): 771–777.
44. Altman J. Weight in the balance. // *Neuroendocrinology* 2002;76:131-136.
45. Bagnasco M., Dube M. G., Kalra P. S. et al. Evidence for the existence of distinct central appetite and energy expenditure pathways and stimulation of ghrelin as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy // *Endocrinology* 2002; 143: 4409 – 21.
46. Bagnasco M., Kalra P.S., Kalra S.P. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats // *Endocrinology* 2002; 143: 726– 9.
47. Eric P. Zorrilla, Shinichi Inasaki, Jason A. Moss, Jason Chang, Jonathan Otsuji, Koki Inoue, Michael M. Meijler, and Kim D. Janda. Vaccination against weight gain – *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 August 29; 103(35): 13226–13231.
48. Клярцкая П.А. Ожирение // П.А. Клярцкая, Е.В. Максимова. // *Крымский терапевтический журнал.* – 2009. – № 2(13). – С.9-19

Перспективные направления лечения ожирения

О.Н. Крючкова, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди, М. Народия, Д.Ю. Крючков

В настоящее время мировой медицинской наукой уделяется большое внимание проблеме лечения ожирения. Ожирение ставит под угрозу жизни миллионов людей во всем мире, так как является одним из важнейших факторов риска развития сопутствующих болезней сердца, мозговых инсультов, сахарного диабета, патологии суставов и депрессии.

В данной статье дан обзор современных данных относительно роли гормонов лептина и грелина в регуляции энергетического обмена и развитии ожирения посредством воздействия на продуцирование нейропептида Y, агути-подобного белка и прочих нейромедиаторов.

Также в статье освещается опыт зарубежных учёных в создании вакцины от ожирения на основе иммуноконъюгатов гормона грелина.

Promising directions of obesity treatment

O.N. Kryuchkova, D. Shakhbazidi, G. Shakhbazidi, M.Narodia, D.Y. Kryuchkov

Currently, the world medical science pays great attention to the problem of obesity. The increase in the number of people who are overweight is becoming more and more global.

In the pathogenesis of obesity a great role is assigned to humoral regulation. The article contains the overview of recent data regarding the role of hormones leptin and ghrelin in the regulation of energy metabolism and the development of obesity.

Leptin receptor activation inhibits neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide, and activates α -melanocyte-stimulating hormone. Due to this, leptin promotes weight loss. However, despite the fact that leptin reduces appetite, in obese people its concentration in the peripheral blood is significantly increased. This is due to the development of leptin resistance, which is currently poorly understood.

Ghrelin conversely promotes weight gain and adiposity through its metabolic actions (e.g. such as the stimulation of NPY-neurons etc.), decreasing both energy expenditure and fat catabolism. Circulating ghrelin levels are persistently increased during weight loss and suppressed in obese humans.

The article also presents a modern view on the methods of treatment for obesity. In particular, it describes the experience of scientists from the "Scripps" Research Institute in the creation of a vaccine against obesity.