

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ И НОВЫХ ПОДХОДАХ К ЕГО КОРРЕКЦИИ



© О.В. Логвинова^{1*}, А.Г. Пойдашева², И.С. Бакулин², О.В. Лагода², Е.И. Кремнева², Е.А. Трошина¹, Н.В. Мазурина¹, Н.А. Супонева², М.М. Танашян², И.И. Дедов¹, М.А. Пирадов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре рассмотрены современные представления о физиологических механизмах формирования пищевого поведения в норме на нескольких уровнях, начиная с клеточного и заканчивая уровнем функциональных систем. Описаны нейровизуализационные методики, используемые как для исследования патофизиологических основ нарушения пищевого поведения, так и для определения мишени для нейростимуляционных методик. Рассмотрены методы неинвазивной стимуляции мозга – такие как транскраниальная магнитная стимуляция и транскраниальная электрическая стимуляция, механизмы оказываемого ими воздействия и аспекты безопасности применения, обобщены последние данные о результатах исследований, посвященных использованию вышеназванных методов в терапии ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, неинвазивная стимуляция мозга, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электрическая стимуляция.

MODERN CONCEPTS OF THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND NEW APPROACHES TO ITS CORRECTION

© Oksana V. Logvinova^{1*}, Alexandra G. Poydasheva², Ilya S. Bakulin², Olga V. Lagoda², Elena I. Kremneva², Ekaterina A. Troshina¹, Natalya V. Mazurina¹, Natalia A. Suponeva², Marine M. Tanashyan², Ivan I. Dedov¹, Michael A. Piradov²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The present review considers modern concepts of the physiological mechanisms of the formation of food behavior in a norm at several levels, beginning with the cellular level and ending with the level of functional systems. Neuroimaging methods used for both the study of the pathophysiological foundations of eating disorders and for determining the target for neurostimulation techniques are described. Methods of non-invasive brain stimulation such as transcranial magnetic stimulation and transcranial electrical stimulation, the mechanisms of their influence and aspects of safety of application are reviewed, the latest data on the results of studies on the use of the above methods in the therapy of obesity are summarized.

KEYWORDS: obesity, noninvasive brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation.

Ожирение продолжает оставаться одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире: около полумиллиарда взрослых и почти 40 млн детей имеют избыточную массу тела или ожирение. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние три с половиной десятилетия распространенность ожирения почти удвоилась, в связи с чем по характеру и масштабу заболеваемости оно нередко сравнивается с пандемией [1]. В период с 2000 г. по настоящее время отмечено увеличение доли пациентов с морбидным ожирением [2].

Согласно этиопатогенетической классификации, выделяют первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение, представляющее собой самостоятельное заболевание, и вторичное ожирение, являющееся следствием и симптомом каких-либо других заболеваний. К вторичному ожирению относят таковое вследствие эндокринных причин (гипотиреозное, гиповариальное, на фоне заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и патологии надпочечников), ожирение, обусловленное генетическими заболеваниями, церебральное ожирение (опухоль головного мозга, диссеминация системных поражений, психические заболевания) и ятрогенное, то есть возникшее на фоне приема лекарственных препаратов [4]. В структуре

ожирения более 95% случаев составляет первичное, оно и будет являться предметом дальнейшего обсуждения в данном обзоре.

В основе развития первичного ожирения лежит формирование энергетического дисбаланса между поступающей и расходуемой энергией. Факторы, благоприятствующие положительному балансу энергии и увеличению массы тела за последние несколько десятилетий, включают увеличение поставок и потребления продовольствия на душу населения, в особенности высококалорийных продуктов, в том числе фастфуда и сладких газированных напитков, которые часто подаются большими порциями, сокращение времени, затрачиваемого на активность, связанную с профессиональной деятельностью, изменение характера физической активности в свободное время в сторону гиподинамии, например, просмотр телевизора или материалов в интернете вместо занятий игровыми видами спорта, и урбанизация образа жизни в целом [4]. За период с 1970-х по середину 1990-х гг. было отмечено значимое повышение потребления высококалорийной пищи как составляющей ежедневного рациона с 20% до 40%, что было подтверждено в эпидемиологических исследованиях [5].

Тем не менее, не все люди, подверженные влиянию урбанизации, страдают ожирением, что говорит о наличии других механизмов развития ожирения, действующих на индивидуальном уровне. Несмотря на различия в имеющихся данных, исследования, включающие близнецов и семьи, показывают, что уровень наследуемости индекса массы тела (ИМТ) высок: от 40 до 70%. С появлением исследований генома было идентифицировано множество генов, кодирующих работу тех или иных звеньев регуляции массы тела и обмена веществ (центральной нервной системы (ЦНС), пищеварения, дифференцировки адипоцитов, чувствительности к инсулину, липидного обмена, функционирования мышц и печени, кишечной микробиоты и т.д.). Однако идентифицированные локусы, как правило, обуславливают различия в ИМТ менее чем на 5%. Например, лица, являющиеся гетеро- или гомозиготами по аллелю риска гена *FTO* (fat mass and obesity associated), имеют массу тела в среднем на 1,2 и 3,0 кг больше, чем лица, не унаследовавшие этот аллель [6]. Более того, обширные исследования в области эпигенетики выявляют пренатальные и постнатальные воздействия, которые могут влиять на результаты метаболического здоровья без изменения структуры ДНК и, таким образом, объяснять дополнительные индивидуальные различия в ИМТ [7].

В последнее время все большее количество исследований подтверждает значительный вклад кишечной микробиоты (КМ) в развитие и прогрессирование ожирения. Доказательством этой взаимосвязи является серия экспериментов, во время которых производилась пересадка КМ безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. За первые 2 нед наблюдения было отмечено увеличение массы жировой ткани на 60% без каких-либо количественных и качественных изменений в рационе питания мышей. Кроме того, у них развивались инсулинорезистентность, гипертрофия адипоцитов, было отмечено повышение уровня лептина и глюкозы крови, что указывает на немаловажную роль КМ в метаболизме и адипогенезе [8]. Микробиота кишечника, являясь, по сути, отдельным органом, включающим более 10^{13} микроорганизмов, с одной стороны, является относительно стабильной системой, с другой – подвержена изменениям, в том числе в результате воздействия генетических и алиментарных факторов. Количественное и качественное изменение ее состава, ведущее за собой активацию эндоканнабиноидной системы, может приводить к увеличению проницаемости кишечника и, как следствие, повышению уровня бактериального липополисахарида в сыворотке крови – бактериальной эндотоксемии. В свою очередь, бактериальная эндотоксемия способствует запуску хронического вялотекущего воспаления с экспрессией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина- 1β [9]. Именно хроническое воспаление жировой ткани является одним из ведущих звеньев в патогенезе инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность – общим механизмом в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и его сосудистых осложнений [10].

В то же время нейроэндокринные клетки кишечника являются самым крупным эндокринным органом, секретирующим более 20 различных гормонов. Регуляция пищевого поведения очень сложна и может быть рассмотрена на нескольких уровнях организации. На клеточном уровне в рамках оси «кишечник-головной мозг»

наиболее важное значение имеют глюкагоноподобный пептид 1 типа, пептид YY3-36, панкреатический полипептид, оксикантомодулин, грелин, амилин и холецистокинин [11]. Гормоны, синтезируемые в кишечнике, а также лептин, секретлируемый жировой тканью, обеспечивают центральную нервную систему информацией о состоянии энергетического обмена. Например, используя функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), Batterham и соавт. в 2007 г. продемонстрировали, что периферическое введение пептида YY3-36 не только затрагивает регионы мозга, контролирующие гомеостаз, но и модулирует нейрональную активность в кортиколимбических и высших отделах коры головного мозга, таких как орбитофронтальная кора, вентральная теменная область, островок и бледный шар [12].

Преобразование периферического сигнала о голоде и насыщении в ЦНС осуществляют катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) и индоламины (мелатонин, серотонин). Норадреналин, воздействуя на $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - и $\beta 3$ -адренорецепторы клеток паравентрикулярного и вентромедиального ядер гипоталамуса, способствует снижению чувства голода, но в то же время, стимулируя $\alpha 2$ -адренорецепторы, способствует увеличению аппетита [13]. Негативное влияние на метаболизм оказывает снижение уровня мелатонина вследствие нарушений сна: по данным E. Van Cauter, повторяющиеся ночи недостаточного сна снижают чувствительность к инсулину без его компенсаторной секреции у здоровых взрослых [14]. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и другие изменения метаболических показателей встречаются при некоторых физиологических и патофизиологических состояниях, сопряженных со снижением уровня мелатонина в крови: старение, сахарный диабет, посменная работа и высокий уровень освещенности окружающей среды в ночное время [15, 16]. В ряде исследований серотонинергическая недостаточность рассматривается как основная причина нарушений пищевого поведения и, как следствие, ожирения. Серотонин увеличивает синтез α -МСГ, активируя ПОМК/КАРТ-нейроны в дугообразных ядрах гипоталамуса, и предотвращает подавление его секреции, взаимодействуя с АПБ-нейронами, что обуславливает снижение потребления пищи и увеличение скорости метаболизма. Серотонин, вырабатываемый в желудочно-кишечном тракте, стимулирует его моторику, секрецию соляной кислоты в желудке и бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке, определяет вкусовые ощущения, таким образом внося свой вклад в энергетическую регуляцию [17].

На уровне функциональных систем пищевое поведение контролируется сложной регуляторной системой, которая включает в себя множество резервных звеньев и потому обладает высокой надежностью [18]. Главным элементом этой системы является головной мозг, работа которого осуществляется по принципу «сенсорный вход – интеграция – ответ». Входящая информация может быть представлена не только вкусовым и механическим пищевым раздражителем в ротовой полости, но и обонятельной, зрительной и даже слуховой и соматосенсорной стимуляцией. Полученная сенсорная информация далее запускает работу второго звена регуляторной нервной системы – интегративного: гипоталамуса (arcuate nucleus), играющего главенствующую роль, а также лимбической

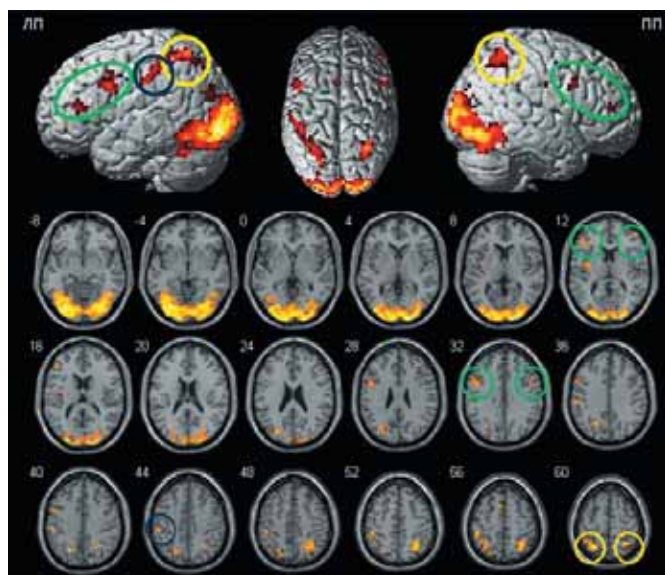


Рис. 1. Зоны активации для группы здоровых добровольцев (групповой анализ) при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу). ПП – правое полушарие большого мозга, ЛП – левое полушарие. Зеленым цветом обозначена ДЛПФК (9 и 46 ПБ), желтым – верхняя теменная доля (7 ПБ), синим – нижняя теменная доля (40 ПБ). $T > 6,32$, $pFWECorr < 0,05$.

системы, коры полушарий, среднего мозга и ствола мозга. Третье звено системы – ответ головного мозга. Он выражается в форме воздействия на вегетативную нервную систему, на эндокринную систему и на опорно-двигательный аппарат (формирование поведения). Наиболее интересным и не до конца изученным аспектом организации ответа является то, как пищевая мотивация транслируется в действие. Основными принципами, направляющими поведение, являются награда и наказание. И первый шаг, определяющий отношение к еде в предложенных обстоятельствах, – это решить, опасно или безопасно ее употребление, что достигается главным образом через процесс обучения. К участкам головного мозга, ответственным за опыт употребления той или иной пищи в контексте окружающей среды и социума, относятся: орбитофронтальная и префронтальная кора, передние отделы поясной извилины, островковая кора и гиппокамп. Особый интерес представляет дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК – 9, 46 поля Бродмана (ПБ)), под контролем которой осуществляются кортиколимбические механизмы достижения награды/удовлетворения.

В настоящее время рассматривается несколько теорий ожирения, связанных с нарушениями работы центральной регуляторной системы.

- 1) Теории избыточной активации системы награждения и ее повышенной сенсibilизации (reward surfeit and incentive sensitization) предполагают, что изначально у некоторых людей система награждения гиперактивируется на прием пищи [19], либо это происходит за счет повышенной сенсibilизации указанной системы в ответ на повторяющийся прием аппетитной пищи, что приводит к активации дофаминергических нейронов не на прием пищи, а на другие стимулы, и побуждает к перееданию [20].
- 2) Согласно теории недостаточной активации системы награждения (reward deficit), дофаминсодержащие

участки головного мозга, наоборот, обладают пониженной чувствительностью, и для достижения необходимого уровня их активации требуется более мощная и длительная стимуляция – что опять же приводит к перееданию [21].

- 3) Нарушение ингибиторного контроля при снижении активации префронтальной коры также может приводить к повышенной чувствительности к эффекту награды при приеме аппетитной высококалорийной пищи [22].

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить работу тех или иных звеньев регуляторной пищевой системы, ее изменения, гипер- или гипоактивацию тех или иных областей коры и подкорковых структур. Так, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) используют радиоактивные препараты для определения концентрации интересующих молекул в тканях – например, рецепторов дофамина в стриатуме. Однако полученные результаты исследования противоречивы: выявлена как прямая, так и обратная зависимость между способностью дофаминовых рецепторов связываться с радиофармпрепаратами и ИМТ [22]. Кроме того, оба метода обладают низким пространственным разрешением и несут лучевую нагрузку на организм пациента. Поэтому большую популярность приобрел метод фМРТ, в основе которого лежит отражение локальных изменений нейрональной активности через изменения парамагнитных свойств гемоглобина крови, притекающей к функционально активным участкам головного мозга [23]. Кроме того, набирает популярность методика генетической фМРТ, когда проводится сопоставление активации участков головного мозга, богатых дофаминовыми рецепторами, и аллелей генов, связанных с повышенным индексом массы тела [24].

Активация алиментарных зон головного мозга при помощи фМРТ достигается путем предъявления различных стимулов – зрительных, обонятельных или вкусовых [25]. Исследование, как правило, проводится натощак. Одной из наиболее простых в техническом плане и воспроизводимой методикой является предъявление изображений преимущественно высококалорийной пищи, чередующихся с изображениями нейтральных пейзажей [23]. Получаемая в результате активация отражает все звенья описанной выше регуляторной системы пищевого поведения с возможностью их оценки: обширная активация зрительной коры (рис. 1) как следствие выбранного сенсорного входа информации и участия ее в регуляции пищевого поведения и распознавании потенциальной пищи, особенно в условиях отсутствия запаха и вкуса; активация элементов интегративного звена – таламуса, верхних теменных долей (7 ПБ) – зон, включенных в дальнейшую обработку информации, поступающей от затылочных долей (зрительной коры) и передачу ее во фронтальную кору [26]. И наконец, активация орбитофронтальной, префронтальной коры, передних отделов поясной извилины, островковой коры и гиппокампов – областей, формирующих пищевое поведение в ответ на поступившие сигналы. С точки зрения нейровизуализации особый интерес представляет ДЛПФК – 9, 46 ПБ. Она получает сенсорную информацию как о самом организме, так и об окружающей среде, а также эмоциональную и когнитивную информацию от лимбической системы, и тесно связана с зонами, ответственными

ми за планирование движения и его выполнение. Поэтому эта область идеально подходит для трансляции всей имеющейся информации о гомеостазе и окружающей среде в адаптивные поведенческие ответы, т.е. принятие решений и проблем выбора [27]. В литературе описано различное изменение объема активации (как уменьшение, так и увеличение) ДЛПФК в левом и/или правом полушариях у пациентов с ожирением [18, 25].

В основе лечения ожирения лежит модификация образа жизни, сопряженная с соблюдением принципов рационального питания со снижением суточной калорийности рациона и ограничением доли жиров до 25–30%, а также регулярными аэробными физическими нагрузками. Почти в ста процентах случаев ожирение сочетается с нарушением пищевого поведения того или иного типа, в связи с чем даже при наличии достаточной мотивации уменьшение количества употребляемой пищи и изменение ее состава трудно переносится больным. Это определяет сложности в достижении клинически значимого снижения массы тела и поддержании достигнутого результата. В таких случаях показана фармакотерапия ожирения [13]. Однако выбор лекарственных средств для коррекции данного заболевания ограничен, подавляющее большинство из них имеют центральный механизм действия, что, с одной стороны, обеспечивает более выраженное и стойкое снижение массы тела, с другой – сопряжено с определенным риском побочных эффектов. На сегодняшний день не существует целевых препаратов для лечения ожирения, достаточно медленно продвигается разработка новых лекарственных средств [28, 29]. В ряде случаев показано применение бариатрических операций [30]. Однако несмотря на хорошие результаты в плане снижения массы тела и коррекции сопутствующих метаболических нарушений, этот вид лечения связан с риском развития ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, а также требует пожизненной заместительной терапии препаратами железа, кальция и поливитаминами [31, 32]. Все вышесказанное диктует необходимость поиска новых подходов к терапии ожирения, таких как, например, методики нейростимуляции, осуществляемые с помощью неинвазивной стимуляции головного мозга.

К технологиям неинвазивной стимуляции мозга относят две методики: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС). ТМС – метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции, состоящем в возникновении токов проводимости в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, за счет изменений магнитного поля со временем (либо при изменении положения этого тела) [33, 34]. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – метод, состоящий в последовательном нанесении нескольких (как правило, более 1000) стимулов с заданной постоянной частотой и способный оказывать долговременные эффекты на возбудимость коры. В качестве возможных механизмов обсуждаются эффекты рТМС на синаптическую пластичность, секрецию нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, генетический аппарат нейронов, глиальные клетки, предотвращение клеточной гибели, а также собственные биофизические эффекты магнитного поля [35]. ТЭС, в отличие от ТМС,

не способна вызвать деполяризацию мембраны нейрона и формирование потенциала действия. Механизмы долговременных эффектов ТЭС изучены в меньшей степени и связаны с механизмами синаптической пластичности.

Методики неинвазивной стимуляции достаточно широко распространены в неврологической и психиатрической практике. Согласно клиническим рекомендациям, наивысшим уровнем доказанности эффекта с позиции доказательной медицины обладает применение рТМС в терапии фармакорезистентного рекуррентного депрессивного расстройства и хронической боли [36]. С несколько меньшей доказательностью (уровень рекомендации В) ТЭС применяется у пациентов с фибромиалгией, нефармакорезистентной депрессией, а также аддиктивными расстройствами различных модальностей [37].

Коррекция нарушений пищевого поведения является относительно новым показанием для применения методов неинвазивной стимуляции мозга. С учетом полученных в экспериментальных и нейровизуализационных исследованиях данных о важной роли ДЛПФК в регуляции пищевого поведения, в мире в основном используются протоколы неинвазивной стимуляции, увеличивающие активность этого участка [22, 23, 38].

В 2017 г. были опубликованы результаты первого мета-анализа исследований, посвященных изучению влияния неинвазивной стимуляции мозга на пищевое поведение. Было показано, что однократная сессия рТМС или ТЭС обладает умеренным и крайне гетерогенным эффектом в отношении влияния на влечение к пище (со статистически значимым эффектом только при применении рТМС). При этом не отмечено влияния стимуляции мозга на фактическое употребление пищи. В исследованиях с проведением курса неинвазивной стимуляции были получены противоречивые результаты [39].

В 2009 г. были опубликованы рекомендации по безопасному применению рТМС, регламентирующие отбор пациентов, показания и противопоказания к проведению рТМС, были рассмотрены такие параметры стимуляции, как частота, интенсивность, длительность одной серии стимулов и межстимульного интервала и др. [40]. К наиболее частым нежелательным эффектам ТМС относятся головная боль, боль в шее, дискомфорт в месте стимуляции, преходящие изменения слуха, синкопе, транзиторные изменения настроения и когнитивных функций [41]. Самым опасным эффектом рТМС является эпилептический приступ, однако риск развития данного побочного эффекта крайне низкий [42]. Четкое соблюдение мер по организации проведения рТМС, описанных Rossi и соавт., позволяет минимизировать все возможные риски для пациента. Так, по данным более тысячи проведенных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» сеансов рТМС за период с 2013 по 2017 гг., не было зарегистрировано ни одного ТМС-индуцированного эпилептического приступа.

ТЭС обладает меньшим спектром нежелательных эффектов, и FDA (Food and Drug Administration) рассматривает сеансы ТЭС как не несущие существенного риска [43]. К нежелательным эффектам ТЭС относятся поверхностные ожоги кожи и болезненные ощущения, а также потенциальное повреждение нервной ткани. Использование стандартных протоколов стимуляции и устройств для ТЭС практически полностью исключает возможность превышения безопасных параметров, та-

ких как сила и плотность тока [44]. Таким образом, при соблюдении имеющихся рекомендаций по безопасному применению технологий неинвазивной стимуляции мозга они могут считаться безопасными для пациентов.

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что неинвазивная стимуляция мозга является перспективным и безопасным методом модуляции пищевого поведения. Вместе с тем остаются неосвещенными многие вопросы, касающиеся компетенции как эндокринологов, так и неврологов, в том числе с постижением глубинных

механизмов стимуляции и ответа мозга, верифицируемых современными методами нейровизуализации. Очевидно, что истинное значение и эффективность новых нейростимуляционных подходов к коррекции пищевого поведения возможно оценить лишь в результате проспективного наблюдения за пациентами с различными формами ожирения. Это, в свою очередь, позволит провести четкое ранжирование показаний и противопоказаний для определения места и объема нейростимуляционных методик в лечении ожирения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- WHO. Global status report on noncommunicable diseases [Internet] 2014. World Health. 2014;176. Available from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
- Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int. J. Obes.* 2012;37(6):889-891. doi: 10.1038/ijo.2012.159.
- Ожирение. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. [Obesity. Ed by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenzstvo; 2004. (In Russ.)]
- Lucia A, Church TS, Thomas DM, et al. Trends over 5 Decades in U.S. Occupation-Related Physical Activity and Their Associations with Obesity. *PLoS One.* 2011;6(5):e19657. doi: 10.1371/journal.pone.0019657.
- Ford ES, Dietz WH. Modeling dietary patterns to assess sodium recommendations for nutrient adequacy. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2013;97(4):848-853. doi: 10.3945/ajcn.112.052662.
- Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin. Sci.* 2016;130(12):943-986. doi: 10.1042/cs20160136.
- van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, et al. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin. Epigenetics.* 2015;7(1). doi: 10.1186/s13148-015-0101-5.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004;101(44):15718-15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
- Гриневич В.Б., Ткачева О.Н., Егшатын Л.В., и др. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы) // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18. – №1. – С. 54-58. [Grinevich VN, Tkacheva ON, Egshatyan LV, et al. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). *Profilakticheskaya meditsina.* 2015; 18(1):54-58. (In Russ.)] doi: 10.17116/profmed201518154-58
- Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром: Руководство для врачей. / Под ред. Танашян М.М. – М.: «АСТ 345»; 2017. [Sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga i metabolicheskii sindrom: Rukovodstvo dlya vrachei. / Ed by Tanashyan MM. Moscow: «AST 345»; 2017. (In Russ.)]
- Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism.* 2016;65(1):48-65. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.008.
- Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature.* 2007;450(7166):106-109. doi: 10.1038/nature06212.
- Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т.13. – №1 – С.9- 15. [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):9-15. (In Russ.)] doi: 110.14341/omet201619-15
- Van Cauter E. Sleep disturbances and insulin resistance. *Diabet. Med.* 2011;28(12):1455-1462. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03459.x.
- Agil A, Rosado I, Ruiz R, et al. Melatonin improves glucose homeostasis in young Zucker diabetic fatty rats. *J. Pineal Res.* 2012;52(2):203-210. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00928.x.
- Андреева Е.Н., Абсартова Ю.С., Шереметьева Е.В., и др. Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – №. 4. – С. 15-20. [Andreeva EN, Absartarova YuS, Sheremet'eva EV, et al. Analysis of the informativeness of melatonin evaluation in polycystic ovary syndrome. *Obesity and metabolism.* 2016;13(4):15-20. (In Russ.)] doi: 110.14341/omet2016415-20
- Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. Ожирение у женщин. / Под ред. Мельниченко Г.А., Никифоровского Н.К. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2017. [Troshina EA, Pokusaeva VN, Andreeva EN. Ozhirenie u zhenshchin. / Ed by Mel'nichenko GA, Nikiforovskiy NK. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo»; 2017. (In Russ.)]
- Berthoud H-R, Morrison C. The Brain, Appetite, and Obesity. *Annu. Rev. Psychol.* 2008;59(1):55-92. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093511.
- Stice E, Spoor S, Bohon C, et al. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Abnorm. Psychol.* 2008;117(4):924-935. doi: 10.1037/a0013600.
- Berridge KC, Ho C-Y, Richard JM, DiFeliceantonio AG. The tempted brain eats: Pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res.* 2010;1350:43-64. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.003.
- Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2005;6(5):601-609. doi: 10.1517/14728222.6.5.601.
- Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage: Clinical.* 2015;8:1-31. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.016.
- Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н., и др. фМРТ-картирование алиментарных зон головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* - 2015. – Т. 9. – №. 1. – С. 32-36. [Kremneva EI, Suslin AS, Govorin AN, et al. Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2015;9(1): 32-36 (In Russ.)]
- Stice E, Yokum S, Burger K, et al. Multilocus Genetic Composite Reflecting Dopamine Signaling Capacity Predicts Reward Circuitry Responsivity. *J. Neurosci.* 2012;32(29):10093-10100. doi: 10.1523/jneurosci.1506-12.2012.
- Carnell S, Gibson C, Benson L, et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obes. Rev.* 2012;13(1):43-56. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x.
- Verhagen JV. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: *Consciousness. Brain Res. Rev.* 2007;53(2):271-286. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.09.002.
- Balleine BW. The Neural Basis of Choice and Decision Making. *J. Neurosci.* 2007;27(31):8159-8160. doi: 10.1523/jneurosci.1939-07.2007.
- Heymsfield SB, Longo DL, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(3):254-266. doi: 10.1056/NEJMr1514009.
- Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т.12. – №3 – С.18- 24. [Romantsova TI. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *Obesity and metabolism.* 2015;12(3):18-24. (In Russ.)] doi: 10.14341/omet2015318-24
- Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(6):902-911. doi: 10.2337/dc16-0382.
- Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, et al. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery. *JAMA.* 2014;312(9):934. doi: 10.1001/jama.2014.10706.
- Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Яшков Ю.И. Нарушение метаболизма кальция после бариатрических вмешательств (лекция

- для врачей) // *Consilium Medicum*. (Прил.). – 2014. – №04 – С.72- 74. [Troshina EA, Mazurina NV, Ogneva NA, Yashkov Yul. Narusheniya metabolizma kal'tsiya posle bariatricheskikh vmeshatel'stv (lektsiya dlya vrachei). *Consilium Medicum*. (Suppl.). 2014;(04):72-74. (In Russ).]
33. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю., и др. Картирование корковых представительств мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 2. – №. 22. – С. 21–25. [Poydasheva AG, Bakulin IS, Chernyavsky AY, et al. Mapping of cortical muscular representations by navigative transcranial magnetic stimulation: the possibility of application in clinical practice. *Medical alphabet*. 2017;2(22):21-25. (In Russ).]
 34. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е., и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115. – №. 12-1. – С. 7-18. [Chervyakov AV, Poydasheva AG, Korzhova YE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12-1):7–18. (In Russ).]
 35. 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.
 36. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
 37. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, et al. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
 41. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Невроно-мышечные болезни*. – 2017. – Т.7. – №2 – С.21- 36. [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Piradov MA. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(2):21-36. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36
 42. Perera T, George MS, Grammer G, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation*. 2016;9(3):336-346. doi: 10.1016/j.brs.2016.03.010.
 43. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, et al. 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.
 44. Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*. 2016;9(5):641-661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Логвинова Оксана Викторовна**, аспирант [**Oksana V. Logvinova**, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6862-7323>; eLibrary SPIN: 7376-3911; e-mail: dr.logvinova@yandex.ru

Пойдашева Александра Георгиевна, врач [**Alexandra G. Poydasheva**, MD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1841-1177>; eLibrary SPIN: 4040-1184; e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com.

Бакулин Илья Сергеевич, аспирант [**Ilya S. Bakulin**, postgraduate student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0716-3737>; eLibrary SPIN: 7756-6427; e-mail: bakulinilya@gmail.com.

Лагода Ольга Викторовна, к.м.н. [**Olga V. Lagoda**, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; eLibrary SPIN: 1789-4735; e-mail: olga.lagoda@gmail.com.

Кремнева Елена Игоревна, к.м.н. [**Elena I. Kremneva**, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9396-6063>; eLibrary SPIN: 8799-8092; e-mail: kremneva@neurology.ru.

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [**Ekaterina A. Troshina**, ScD, prof., correspondence fellow of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru.

Мазурина Наталья Валентиновна, к.м.н. [**Natalya V. Mazurina**, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru.

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., проф. РАН [**Natalia A. Suponeva**, ScD, prof. of Russian Academy of Sciences]; ORCID: 0000-0003-3956-6362; eLibrary SPIN: 3223-6006; e-mail: nasu2709@mail.ru.

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., проф. [**Marine M. Tanashyan**, ScD, prof.]; ORCID: 0000-0002-5883-8119; eLibrary SPIN: 7191-1163; e-mail: mtanashyan@neurology.ru.

Дедов Иван Иванович, д.м.н., проф., академ. РАН [**Ivan I. Dedov**, ScD, prof., academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: 0000-0002-8175-7886; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., проф., академ. РАН [**Michael A. Piradov**, ScD, prof., academician of Russian Academy of Sciences]; ORCID: 0000-0002-6338-0392; eLibrary SPIN: 2860-1689.

ЦИТИРОВАТЬ:

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. — Т.15. — № 2 — С. 11-16. doi: 10.14341/OMET9491

TO CITE THIS ARTICLE:

Logvinova OV, Poydasheva AG, Bakulin IS, Lagoda OV, Kremneva EI, Troshina EA, Mazurina NV, Suponeva NA, Tanashyan MM., Dedov II, Piradov MA. Modern concepts of the pathogenesis of obesity and new approaches to its correction. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):11-16. doi: 10.14341/OMET9491