

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ

В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, И.Г. Ильяшевич, А.В. Ледовая, В.В. Макиенко, Н.В. Федорова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья посвящена современным представлениям об эпидемиологии, факторах риска, социальных аспектах, этиопатогенезе ожирения. Особое внимание в работе уделяется влиянию микробиома, питания матери и ребенка в перинатальный период на патогенез ожирения, физиологии и патофизиологии жировой ткани.

Ключевые слова: ожирение, этиология, патогенез, генетика, эпигенетика, микробиота.

В настоящее время ожирение признается одной из ключевых проблем современной медицины, для решения которой требуются значимые финансовые затраты. В мире ежегодно организуются международные монотематические конференции, посвященные данной нозологии, проводится широкий спектр научных исследований, целью которых является повышение эффективности профилактики и лечения ожирения.

В нашей статье мы постараемся осветить наиболее интересные и современные научные работы, посвященные эпидемиологии, факторам риска, социальным аспектам и этиопатогенезу ожирения.

Эпидемиология, факторы риска, социальные аспекты ожирения*Питание матери и ребенка в перинатальный период*

Большое количество работ, проводимых в последние годы, посвящено влиянию образа жизни будущей матери, питанию ребенка в перинатальный период, период грудного вскармливания на риск развития ожирения в будущем. Так особенности диеты, физическая активность, физическое и психическое здоровье беременной и кормящей женщины способны оказывать значимое влияние на риск развития ожирения у ребенка за счет различных эпигеномных механизмов, участвующих, в том числе, и в процессах фетального программирования.

В финской работе Guzzardi M.A. et al. демонстрируется, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) у беременных ассоциирован с укорочением теломер лейкоцитов крови плода [1]. При этом из предшествующих исследований известно, что носители более коротких теломер имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, увеличения окружности талии и ожирения [2]. Схожие результаты

были получены в мета-анализе мексиканских исследователей. Так выраженный набор веса в период беременности увеличивает риск развития метаболических расстройств и ожирения у потомства в будущем при сроке наблюдения от 5 до 21 года [3]

При этом не только избыточный вес будущей матери, но и выраженная недостаточность питания способны увеличивать риск развития ожирения у потомства. В Дании были обследованы пациенты, матери которых пережили голодную зиму 1944-1945 года во время Второй мировой войны. В результате было выявлено, что если период голодания матери выпадал на 2-3 триместр беременности, то риск развития ожирения у детей значимо увеличивался к 30-40 годам [4].

Следующими периодами, определяющими риск развития ожирения, является неонатальный период и период грудного вскармливания. В работе шведских исследователей было продемонстрировано, что грудное вскармливание на протяжении 4-6 месяцев обладает протективным потенциалом в плане развития ожирения, тогда как искусственное и смешанное питание лишено такого эффекта [5]. При этом эффективность грудного вскармливания определяется стереотипом питания матери. На лабораторных крысах было показано, что употребление в пищу продуктов, сходных с фаст-фудом в период лактации, обуславливает изменение компонентного состава тела новорожденных через 8-15 недель наблюдения – увеличение процента жировой ткани без значимого увеличения ИМТ [6]. В исследовании Konieszna J. et al. было продемонстрировано, что введение экзогенного лептина лактирующим крысам оказывает достоверное модулирующее влияние на структуру и функциональную активность жировой ткани у новорожденных [7].

Позитивные эффекты искусственного вскармливания определяются их компонент-

ным составом – соотношением белков, жиров и углеводов. Так потребление избыточного количества белков и жиров недоношенными детьми в неонатальный период, ассоциировано с изменением скорости основного обмена и увеличением ИМТ во взрослом возрасте (срок наблюдения $22 \pm 2,2$ года) [8].

В мета-анализе австралийских исследователей было выявлено, что продолжительное грудное вскармливание, уменьшение времени, проводимого родителями с детьми перед телевизором, применение обучающих программ для родителей в период первых 6 месяцев препятствуют увеличению ИМТ ребенка к возрасту 18-24 месяцев [9].

Социальные аспекты ожирения

Большое количество работ, связанных с различными социальными аспектами проблемы ожирения, в настоящее время проводится в северных регионах Европы.

В работе Heitmann V.L. указывается, что проводимые ранее в Дании социальные программы, направленные на борьбу с детским и взрослым ожирением, к сожалению, не были достаточно эффективными, однако позволили выявить факторы риска развития детского ожирения – избыточный вес у родителей, их низкий социально-экономический статус, избыточный вес при рождении, курение матери во время беременности, испанская или негроидная раса. Датские исследователи сфокусировались на 963 детях 2-6 лет, имеющих вышеописанные факторы риска развития ожирения. Индивидуальные и групповые программы для родителей данных детей, посвященные основам правильного питания и физической активности, способам совладения со стрессом оказались эффективными в плане предотвращения набора веса их детьми [10].

В статье Smed S. рассказывается о попытке борьбы с эпидемией ожирения за счет влияния на производителей, дистрибьюторов и продавцов продуктов питания. Данная комплексная социальная программа проводится в Дании в настоящее время. Смысл программы заключается в том, что продукты питания, содержащие избыточное количество жиров и простых углеводов, маркируются с указанием на их потенциальную вредность. Специфически и более красочно, с целью сделать их более привлекательными, маркируются полезные продукты питания. Кроме того дополнительными мерами, ограничивающими потребление вредных продуктов питания, является повышение цен, их доступность только в определенных отделах или магазинах.

Данные меры, по сути, напоминают программы по борьбе с алкоголизмом и табакокурением. Несмотря на позитивное влияние данных вмешательств на структуру закупок пищевых продуктов в участвующих в программе торговых сетях, данная мера является в настоящее время трудно выполнимой. Так датские исследователи столкнулись с непониманием и противодействием со стороны большинства производителей, ритейлеров и продавцов, которые отказались участвовать в данной программе из-за вероятного снижения доходов. В настоящее время целью датских ученых является завершение пилотного проекта, заручение поддержкой правительства, формирование законодательной базы, позволяющей апробировать данную программу в масштабах страны [11].

Исследователи из Испании оценивали маркетинг продуктов питания, в частности их рекламу на телевидении. Оказалось, что большая часть рекламируемых продуктов относилась к потенциально вредным – «fast food», продукты питания с повышенным содержанием насыщенных жиров и простых сахаров (шоколадные батончики, конфеты), причем данные рекламные ролики, как правило, демонстрировались в дневное время и в детских программах. Данный факт указывает на необходимость законодательного изменения в подходе к рекламе пищевой продукции [12].

Этиология и патогенез ожирения

Необходимо отметить, что наибольшее количество выступлений на Европейском конгрессе по изучению ожирения в последние годы посвящается вопросам этиопатогенеза ожирения: генетике и эпигенетике, метаболизму липидов, микробиоте, гормонам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), процессам, происходящим в жировой ткани – липогенезу, метаболизму и секреторной активности, процессам кислородного обмена, ангиогенеза, ремоделирования, фиброобразования и воспаления.

Генетика и эпигенетика ожирения

Масштабные генетические исследования последних лет выявили, что 99,9% генома идентично у всех людей, при этом лишь 1,5% генов являются функционально активными [13]. В настоящее время выявлено около 300 генов кандидатов, способных оказывать влияние на ИМТ. При этом изменения лишь в нескольких генах имеют более или менее четкую, но не абсолютную связь с риском развития ожирения – ген FTO, ген MC4R, ген TNF- α , ген рецептора меланокортина [14].

Считается, что активность генетического материала в клетках головного мозга определяет общее количество жира в организме, тогда как генетика адипоцитов в большей степени влияет на характер распределения жировой ткани и ее метаболическую активность [15].

Следует признать, что в настоящее время ученые не могут предсказывать риск развития ожирения исходя лишь из классического генетического анализа, в том числе и потому, что значимую роль в плане модулирования функциональной активности генов-кандидатов играют эпигеномные механизмы. По сути, генетический материал воспринимается, как hardware – аппаратная часть компьютера, тогда как эпигенетические механизмы являются software – программное обеспечение.

Основными эпигеномными механизмами регуляции активности генов являются: моделирование гистона (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование), что делает упаковку молекулы ДНК менее плотной и увеличивает возможность транскрипции генов; метилирование промотора, снижающее скорость транскрипции; синтез микро-РНК, блокирующих в свою очередь матричные РНК. Доказано, что эпигеномное влияние могут оказывать продукты питания, физическая активность, окружающая среда, прием медикаментов, стресс. Причем последствия эпигеномных влияний могут сохраняться на протяжении нескольких поколений. Так в опыте на мышах было продемонстрировано, что в случае если одна из двух генетически идентичных линий мышей получает в пищу продукты питания богатые фолиевой кислотой, витамином В12, холином, то цвет их шерсти будет другим и они будут иметь более низкий ИМТ. Причем этот измененный признак будет наблюдаться на протяжении до трех поколений. Данный факт объясняется тем, что на фоне употребления вышеописанных продуктов происходит метилирование промоторных участков ряда генов, ответственных за метаболические процессы [16].

Работы группы ученых из центра эпигенетики и метаболизма Калифорнийского университета посвящены взаимосвязи циркадного ритма и нарушений метаболизма, в частности ожирения. Нарушение циркадного ритма способно оказывать серьезное влияние на здоровье человека и приводить к инсомнии, депрессии, ишемической болезни сердца, онкопатологии, метаболическим расстройствам и ожирению. Проблема нарушения циркадного ритма ста-

ла особенно актуальна в XX и XXI веке после появления искусственных источников освещения. В настоящее время, учитывая повсеместное распространение компьютеров и интернета, ситуация усугубляется еще и тем, что у человека находящегося за компьютером до самого момента отхождения ко сну за счет выраженной стимуляции рецепторного аппарата сетчатки происходит наиболее выраженное нарушение циркадного ритма. Последние исследования демонстрируют, что солнечный свет обладает доказанным эпигеномным влиянием, регулируя порядка 7-10% транскрипции генов, ответственных за синтез большого количества регуляторных белков, участвующих в процессах обмена веществ. Известно, что при равной калорийности рациона повышение веса развивается у человека, который употребляет большую часть продуктов во второй половине дня, особенно ночью, за счет количественно-качественных изменений процессов метаболизма [17].

Физиология и патофизиология жировой ткани

Вопрос о происхождении адипоцитов в настоящее время не до конца решен. Клетки предшественники адипоцитов, распределенные в жировой ткани, обуславливают возможность появления новых клеточных элементов. В нескольких работах было продемонстрировано, что адипоциты могут образовываться из клеток костного мозга *in vitro*. Для подтверждения данной гипотезы шведскими исследователями было проведено элегантное исследование. Чрезкожная биопсия жировой ткани была проведена 65 пациентам, которым в прошлом (3-31 года назад) проводилась аллогенная трансплантация костного мозга по поводу заболеваний органов кроветворения. Биопсия и генетический анализ клеток жировой ткани позволил выявить, что 10% адипоцитов реципиентов были представлены потомками клеток костного мозга донора. Данный факт указывает на возможность происхождения адипоцитов из стволовых клеток костного мозга, однако требуется проведение дополнительных научных исследований для окончательного подтверждения данной гипотезы [18].

В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы, регулирующие липогенез *de novo* у пациентов с инсулинорезистентностью и ожирением. Давно известно, что, несмотря на то, что у пациента с ожирением резистентностью к инсулину обладает и жировая и печеночная ткань, процесс липогенеза в адипоцитах тормозится, а в гепатоцитах стимулируются. В исследовании на мышах с ожирением

было продемонстрировано, что вышеописанное отличие липогенеза обуславливается цитокинами, продуцируемыми тканевыми макрофагами. При ожирении и в жировой ткани и в печени отмечается субклиническое воспаление гистологически проявляющееся инфильтрацией тканей иммунокомпетентными клетками, при этом макрофаги жировой ткани и Купферовские клетки печени за счет продукции различного спектра цитокинов обуславливают противоположное влияние на липогенез *de novo* [19].

В настоящее время много внимания уделяется адипоцитам, располагающимся вне жировой ткани. Отмечено, что адипоциты мышечной ткани (IMAT – inter-muscular adipose tissue) играют важную роль в развитии периферической инсулинорезистентности. Такие внутримышечные скопления жировой ткани, как правило, часто инфильтрируются макрофагами, активно продуцирующими различные интерлейкины. Данные провоспалительные интерлейкины, обладающие паракринным эффектом, модулируют чувствительность инсулиновых рецепторов на миоцитах, что приводит к развитию инсулинорезистентности на уровне и мышечной ткани [20].

Давно отмечено, что увеличение объема жировой ткани ассоциировано с нарастанием ее провоспалительной активности. На конгрессе активно обсуждались причины данного процесса, среди которых рассматриваются особенности ангиогенеза и кислородного обмена растущей жировой ткани.

Эндотелий сосудов жировой ткани играет важную роль регулятора транспорта клеточных элементов, гормонов, макро и микронутриентов, кислорода, адипокинов. У пациентов с ожирением отмечается повышение ангиогенной активности в жировой ткани, что связано с продукцией макрофагами, адипоцитами проангиогенных субстанций, стимулирующих ангиогенез гипоксией. В данном случае жировая ткань как бы старается обеспечить себя большим количеством нутриентов. Постоянные и интенсивные процессы проангиогенеза в жировой ткани обуславливают собой процессы регуляции, что приводит к эндотелиальной дисфункции, привлечению иммунокомпетентных клеток и формированию провоспалительного фенотипа жировой ткани [21].

Процессы обмена кислорода в жировой ткани играют важную роль в патогенезе ожирения. В настоящее время ключевым механизмом данного явления признается нарушение кровоснабжения и возникающая гипоксия нарастающего

объема жировой ткани. В исследованиях на пациентках с ожирением было показано, что у них значительно снижена интенсивность кровотока в подкожной жировой ткани по сравнению со здоровыми добровольцами. Дополнительные сложности оксигенации жировой ткани обусловлены увеличением размеров адипоцитов. Возникающая гипоксия адипоцитов обуславливает экспрессию чувствительных к гипоксии генов, привлечение в жировую ткань иммунокомпетентных клеток и развития асептического воспаления [22].

Недостаточность витамина D

Дефицит витамина D часто выявляется у пациентов с ожирением, причем концентрация витамина в плазме крови обратно пропорциональна индексу массы тела [23]. Вышеописанная закономерность объясняется повышением объема распределения жирорастворимого витамина D у пациентов с ожирением – витамин D депонируется в жировой ткани и его концентрация в плазме крови снижается; меньшей скоростью перехода эргокальциферола в кальцитриол в коже под воздействием ультрафиолетового облучения у пациентов с ожирением; частым ношением пациентами с ожирением закрытой одежды из-за стеснительности, что уменьшает площадь кожи, доступной для солнечного света [24]. В некоторых работах указывалось, что дефицит витамина D в свою очередь сам по себе способен провоцировать развитие ожирения. В данном контексте интересным видится исследование, в котором период наблюдения за женщинами 38-60 лет с ожирением составил 35 лет. В начале исследования в группе низкого уровня витамина D в плазме крови ИМТ составил 25,2 кг/м², в группе нормальных значений концентрации витамина D ИМТ составил 23,8 кг/м² (p<0,05); индекс отношения окружностей талии к бедру был также достоверно выше у пациенток со сниженным уровнем витамина D. Через 35 летний период схожие отличия в ИМТ и отношении окружностей талии к бедру сохранялись, но достоверного изменения данного соотношения между уровнем витамина D и индексами не отмечалось. Данный факт может свидетельствовать о том, что изменение уровня витамина D в плазме крови все-таки является вторичным по отношению к ожирению [25].

ЖКТ и микробиом

В последнее время в научной медицинской литературе уделяется большое внимание связи ЖКТ, в частности микробиома, с метаболическими процессами, происходящими в макроор-

ганизме. ЖКТ способен оказывать прямое влияние на жировую ткань посредством нутриентов, желчных кислот, гормонов ЖКТ – глюкагоноподобный пептид 1, гастроинтестинальный пептид, бактериальные метаболиты, в частности короткоцепочечные жирные кислоты и липополисахариды.

В настоящее время доказано, что роль желчных кислот гораздо более обширна, чем регуляция реологии желчи и всасывания жирных кислот. Обнаружено, что желчные кислоты являются лигандами для рецепторов FXR и TGR5, локализованных в различных тканях и органах и регулирующих обмен глюкозы, липидов, потребление энергии. В частности роль желчных кислот значительна в регуляции процессов постпрандиального метаболизма. В исследовании на животных было продемонстрировано, что агонисты FXR рецепторов способны снижать вес и позитивно влиять на метаболический профиль. Кроме того применение секвестрантов желчных кислот оказывает положительное влияние на уровень глюкозы и HbA1c. Вышеописанные факты указывают на возможность исследования новых подходов в лечении ожирения [26].

В ЖКТ человека обитают более 2000 видов бактерий, при этом доминирующими являются три типа – Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes [27]. Выявлено, что развитие дисбиоза обуславливает нарушение проницаемости кишечного барьера, что за счет возникающей эндотоксинемии, приводит к развитию и прогрессированию воспаления в жировой ткани и развитию метаболических расстройств. В работе немецких исследователей оценивалось влияние четырехнедельной гипокалорийной диеты, содержащей повышенное количество растительной клетчатки, на проницаемость кишечного барьера у пациентов с ожирением. Данное вмешательство привело к уменьшению веса и снижению проницаемости кишечного барьера, что было ассоциировано с улучшением метаболического профиля [28].

Важная роль кишечного микробиома в процессе потребления и расхода энергии была продемонстрирована в работе израильских ученых. В данном исследовании лабораторные мыши были рандомизированы на 3 группы: 1 группа – группа сравнения; 2 группа – лабораторные животные, которым проводилось желудочно-кишечное шунтирование; 3 группа – лабораторные животные, которым проводилась фекальная трансплантация от мышей второй группы. Тот факт,

что вес мышей на фоне нормокалорийного питания из контрольной группы остался неизменным, а вес животных и из второй и из третьей группы снизился, свидетельствует о важной роли кишечного микробиома в регуляции процессов потребления и расхода энергии [29].

В исследовании Le chatelier et al. пациенты с ожирением были разделены на две группы в зависимости от количества генов в фекалиях: LGC (Low Gene Count) и HGC (High Gene Count). При этом пациенты из группы LGC характеризовались более высоким весом, более выраженной инсулинорезистентностью, дислипидемией, более выраженным системным воспалением. Большая выраженность системного воспаления ассоциировалась с повышенным содержанием следующих бактерий: *Cl. bolteae*, *Cl. symbiosum*, *Cl. clastridiofarme*, *Cl. ramosum*, а меньшая с *F.prausnitzii*, *R. Inulinivorans*, *Co. eutactus*, *M. smitnii* [30].

Кроме того было показано, что у пациентов после бариатрического хирургического вмешательства возникают следующие позитивные изменения в микробиоте: увеличение количества водород продуцирующих и водород потребляющих, метанпродуцирующих бактерий, бутират продуцирующих бактерий, что ассоциировано с повышенным потреблением микробиотой энергии из пищи, позитивным влиянием на иммунитет хозяина изменением экспрессии генов, регулирующих обменные процессы [31]. В настоящее время продемонстрировано, что коррекция микробиоты в частности методом фекальной трансплантации способна влиять на течение СД 2 типа за счет снижения инсулинорезистентности, однако работ демонстрирующих влияние трансплантации на течение ожирения в настоящее время еще не имеется [32].

Литература

1. *Guzzardi M.A.* Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study // *J Obes.* – 2016. – Vol. 40. – №7. – P. 1063–9.
2. *Fretts A.M., Howard B.V., Siscovick D.S. et al.* Processed Meat, but Not Unprocessed Red Meat, Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in the Strong Heart Family Study // *J Nutr. J Obes.* – 2016. – №12. – P. 63–71.
3. *Pérez-Morales M.E., Bacardí-Gascón M., Jiménez-Cruz A.* Childhood overweight and obesity prevention interventions among Hispanic children in the United States: systematic review // *Nutr Hosp.* – 2012. – Vol. 27. – №5. – P. 1451–21.

4. Kyle U.G., Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. — 2006. — Vol. 9. — №4. — P. 388–94.
5. Bammann K., Peplies J., De Henauw S. et al. Early life course risk factors for childhood obesity: the IDEFICS case-control study // *Plos one*. — 2006. — Vol. 19. — №2. — P. 37–44.
6. Castro H., Pomar C.A., Picó C. Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight // *Int J Obes (Lond)*. — 2015. — Vol. 39. — №3. — P. 430–7.
7. Konieczna J., Palou M., Sánchez J. et al. Leptin intake in suckling rats restores altered T3 levels and markers of adipose tissue sympathetic drive and function caused by gestational calorie restriction. — 2015. — Vol. 39. — №6. — P. 959–66.
8. Sipola-Leppänen M., Vääräsmäki M., Tikanmäki M. et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm // *Am J Epidemiol*. — 2015. — Vol. 181. — №11. — P. 861–73.
9. Baur L.A. Management of child and adolescent obesity // *World Rev Nutr Diet*. — 2015. — №113. — P. 163–7.
10. Döring N., Hansson L.M., Andersson E.S. et al. Primary prevention of childhood obesity through counselling sessions at Swedish child health centres: design, methods and baseline sample characteristics of the PRIMROSE cluster-randomised trial // *BMC*. — 2014. — №147. — P. 1471–80.
11. Jensen J.D., Smed S. Cost-effective design of economic instruments in nutrition policy // *Int J Behav Nutr Phys Act*. — 2007. — №4. — P. 14–29.
12. Campos D., Hernández-Torres J.J., Agil A. et al. Analysis of food advertising to children on Spanish television: probing exposure to television marketing // *Arch Med Sci*. — 2016. — Vol. 12. — №4. — P. 799–807.
13. Moraes F., Góes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge // *Biochem Mol Biol Educ*. — 2016. — Vol. 44. — №3. — P. 215–23.
14. Srivastava A., Srivastava N., Mittal B. Genetics of Obesity // *Indian J Clin Biochem*. — 2016. — Vol. 31. — №4. — P. 361–71.
15. Pigeyre M., Yazdi F.T., Kaur Y. et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity // *Clin Sci (Lond)*. — 2016. — Vol. 130. — №12. — P. 943–86.
16. Kühnen P., Handke D., Waterland R.A. Interindividual Variation in DNA Methylation at a Putative POMC Metastable Epiallele Is Associated with Obesity // *Cell Metab*. — 2016. — №16. — P. 1531–50.
17. Orozco-Solis R., Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses // *Neuroscience*. — 2014. — №264. — P. 76–87.
18. Rydén M., Uzunel M., Hård J.L. Transplanted Bone Marrow-Derived Cells Contribute to Human Adipogenesis // *Cell Metab*. — 2015. — Vol. 22. — №3. — P. 408–17.
19. Negrin K.A., Roth Flach R.J., DiStefano M.T. et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 12. — №9. — P. 40–7.
20. Coles C.A. Adipokines in Healthy Skeletal Muscle and Metabolic Disease // *Adv Exp Med Biol*. — 2016. — Vol. 900. — №9. — P. 133–160.
21. Xue Y., Xu X., Zhang X.Q. et al. Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles // *Proc Natl Acad Sci*. — 2016. — Vol. 113. — №20. — P. 5552–7.
22. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function // *Adipocyte*. — 2014. — Vol. 3. — №1. — P. 75–80.
23. Haq A., Svobodová J., Imran S. et al. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2016. — Vol. 6. — №13. — P. 31–8.
24. Li Y.X., Zhou L. Vitamin D Deficiency, Obesity and Diabetes // *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)*. — 2015. — Vol. 61. — №3. — P. 35–8.
25. Karani S. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple // *PLoS Med*. — 2013. — Vol. 10. — №2. — P. 83–89.
26. Kuipers F., Bloks V.W., Groen A.K. Beyond intestinal soap—bile acids in metabolic control // *Nat Rev Endocrinol*. — 2014. — Vol. 10. — №8. — P. 488–98.
27. Ron S., Shai F. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS*. — 2014. — Vol. 14. — №8. — P. 48–58.
28. Muhammad J. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature // *J Obes*. — 2016. — №3. — P. 434–58.
29. Kulecka M., Paziewska A., Zeber-Lubecka N. et al. Prolonged transfer of feces from the lean mice modulates gut microbiota in obese mice // *Nutr Metab (Lond)*. — 2016. — Vol. 13. — №1. — P. 57–63.
30. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*. — 2013. — Vol. 29. — №500. — P. 541–546.

31. *Palleja A., Kashani A., Allin K.H.* Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota // *Genome Med.* — 2016. — Vol. 8. — №1. — P. 67–73.

32. *Woting A., Blaut M.* The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease // *Nutrients.* — 2016. — Vol. 8. — №4. — P. 202–216.

C.B. Тихонов
E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, И.Г. Ильяшевич, А.В. Ледовая, В.В. Макиенко, Н.В. Федорова. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* — 2017. — Т. 9. — № 1. — P. 21–27.

EPIDEMIOLOGY, SOCIAL ASPECTS AND PATHOGENESIS OF OBESITY

V.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, I.G. Ilyashevich, A.V. Ledovay, V.V. Makiyenko, N.V. Fedorova
North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

The article presents modern data on epidemiology, risk factors, social aspects, etiology, pathogenesis of obesity, particular attention is paid to the influence of maternal nutrition and child in the perinatal period, genetics and epigenetics, microbiome in the pathogenesis of obesity, physiology and pathophysiology of adipose tissue.

Keywords: obesity, etiology, pathogenesis, genetic, epigenetic, microbiota.

Authors
S.V. Tikhonov
E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

V.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, I.G. Ilyashevich, A.V. Ledovay, V.V. Makiyenko, N.V. Fedorova. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* — 2017. — Т. 9. — № 1. — P. 21–27.