

Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии

Е.В. Бирюкова✉

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ожирение является хроническим полифакторным рецидивирующим состоянием с серьезными последствиями для здоровья людей, которое вносит значительный вклад в статистику заболеваемости и уровня смертности среди населения. Положительный энергетический баланс, который возникает при потреблении пищи в количестве, превышающем расход энергии, либо при снижении расхода энергии считается одним из основных механизмов ожирения. Наиболее часто встречающимся типом ожирения является экзогенное (алиментарно-конституциональное). Существуют различные патофизиологические детерминанты ожирения, среди которых существенная роль отводится самой жировой ткани. Немедикаментозная терапия, включающая изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок, поведенческая терапия, направленная на профилактику или лечение нарушений пищевого поведения, рекомендуются как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения. Вместе с тем использование только немедикаментозных методов часто ограничено недостаточной эффективностью. Фонтурацетам имеет перспективный потенциал для применения в борьбе с ожирением. Выявленные в ходе исследований механизмы влияния фонтурацетама на контроль массы тела, энергетический гомеостаз, углеводный и жировой обмен, анорексигенный и противовоспалительный эффекты являются ключевыми факторами, определяющими его перспективность для применения в комплексной терапии данного заболевания.

Ключевые слова: ожирение, энергетический баланс, жировая ткань, гипоталамус, хроническое воспаление, нейровоспаление, снижение массы тела, фармакотерапия, фонтурацетам

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Ожирение – значимая медико-социальная проблема современности: факторы риска, патофизиологические детерминанты, стратегии терапии. Consilium Medicum. 2024;26(7):461–469. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.203014

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Obesity – significant medical and social problem of our time: risk factors, pathophysiological determinants, treatment strategies. A review

Elena V. Biryukova✉

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Obesity is a chronic multifactorial recurrent condition with serious health consequences that contributes significantly to the morbidity and mortality in the population. A positive energy balance, which occurs when food is consumed in an amount exceeding the energy consumption or when energy consumption is reduced, is considered one of the main mechanisms of obesity. The most common type of obesity is exogenous (alimentary-constitutional). There are various pathophysiological determinants of obesity, with adipose tissue playing the most significant role. Non-pharmacological therapies, including lifestyle changes through nutritional correction and increase in physical activity, behavioral therapies aimed at preventing or treating eating disorders, are recommended as the first, mandatory, and continuous stage of obesity treatment. However, the use of non-pharmacological interventions alone is often limited by insufficient effectiveness. Fonturacetam has a promising potential for use in the fight against obesity. The mechanisms of fonturacetam influence on body weight control, energy homeostasis, carbohydrate and fat metabolism, anorexigenic and anti-inflammatory effects showed in studies are the key factors determining the prospects of fonturacetam use in the complex therapy of obesity.

Keywords: obesity, energy balance, adipose tissue, hypothalamus, chronic inflammation, neuroinflammation, weight loss, pharmacotherapy, fonturacetam

For citation: Biryukova EV. Obesity – significant medical and social problem of our time: risk factors, pathophysiological determinants, treatment strategies. A review. Consilium Medicum. 2024;26(7):461–469. DOI: 10.26442/20751753.2024.7.203014

Тревожные темпы распространения ожирения и тесно связанных с ним сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа – СД 2, сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, онкологические заболевания – ОЗ, а также иные, помимо значительного влияния на психосоциальное здоровье являются серьезной проблемой для здравоохранения и общества [1, 2]. Эпидемиология и частота развития ожирения, коморбидных патологий зависят от этнических различий, социально-экономических условий

жизни, специфики региона проживания [1]. О глобальном характере эпидемии ожирения свидетельствуют данные Всемирной организации здравоохранения: в 2022 г. ожирением страдал каждый восьмой человек в мире (16% общемировой популяции), а избыточную массу тела (МТ) имели 43% взрослых в возрасте 18 лет и старше [3]. В течение последних 3 десятилетий средний индекс МТ (ИМТ) у мужчин и женщин увеличился на 0,4 и 0,5 кг/м² соответственно [4]. Неблагоприятная ситуация складыва-

Информация об авторе / Information about the author

✉Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lena@obsudim.ru

✉Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

ется и среди подрастающего поколения: избыточную МТ в 2022 г. имели более 390 млн детей и подростков в возрасте 5–19 лет, из них 160 млн страдали ожирением. Отмеченная тенденция может в перспективе привести к резкому увеличению числа лиц, страдающих ожирением [3–5].

Следует отметить, что в последние годы распространенность ожирения в мире увеличилась из-за пандемии новой коронавирусной инфекции, причем ожирение является доказанным фактором риска отягощенного течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [6, 7].

В настоящее время признано, что ожирение – это хроническое заболевание, которое прогрессирует при естественном течении и приводит к ранней потере трудоспособности и преждевременной смерти [1, 8, 9]. При этом воздействие избыточного накопления жировой ткани на развитие широкого спектра ассоциированной с ожирением патологии (ССЗ, СД 2, ОЗ, патологий органов дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата) и недостаточная эффективность терапевтических вмешательств зачастую недооцениваются [9–12] (табл. 1).

Наиболее тесная связь накопления избыточной МТ отмечена с нарушениями углеводного обмена. Риск развития СД 2 линейно возрастает с увеличением ИМТ [11, 13]. Растущая распространенность ожирения во всем мире является ведущей причиной эпидемии СД 2, поскольку увеличение МТ влияет как на чувствительность тканей к инсулину и активность его эффектов, так и на функцию β -клеток поджелудочной железы [11]. Согласно результатам исследования NATION число участников с предиабетом и СД 2 увеличивалось по мере повышения ИМТ [13]. В частности, в группе лиц с ИМТ < 25 кг/м² распространенность СД 2 и предиабета составила 1,1 и 7,4% соответственно, среди лиц с избыточной МТ (ИМТ 25–30 кг/м²) распространенность СД 2 равнялась 3,9%, в то время как предиабета – 18,6%. В группе лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) распространенность СД 2 возросла до 12,0%, а предиабета – до 33,1% [13].

По результатам когортного исследования L. Bjerregaard и соавт., включившего 62 565 детей и подростков, имеющих нормальный и повышенный ИМТ, при наблюдении в последующем у 10,7% из них во взрослом периоде диагностирован СД 2. Лица, имевшие повышенную МТ в пубертатно-юношеском возрасте, чаще заболевали СД 2, причем избыточная масса тела в период полового созревания и юношества связана с более высоким риском развития СД 2, чем наличие ее только в юношеском возрасте [14].

За последнее время накопились данные, свидетельствующие о связи ожирения на фоне избыточного потребления высококалорийной жирной пищи с повышенным риском развития нервно-психических, когнитивных и нейродегенеративных расстройств, поведенческих отклонений, которые в свою очередь могут быть задействованы в патогенезе ожирения и влиять на выбор эффективного метода лечения и прогноз заболевания [15, 16]. У 2 из 5 человек с избыточной массой тела или ожирением диагностируются психические проблемы, в частности тревожно-аффективные расстройства, расстройства пищевого поведения, а также нарушения психотического спектра (по международной классификации PSD) [15]. Ожирение значительно повышает вероятность развития психических расстройств во всех возрастных группах, при этом исходное психологическое состояние оказывает существенное влияние на динамику повышения МТ и комплаентность пациентов в процессе лечения ожирения [16, 17].

Ожирение также является предиктором развития ССЗ: в эпидемиологических исследованиях показано, что почти 40% людей, страдающих ожирением, подвергаются более высокому риску острого нарушения мозгового кровообращения, что подчеркивает прогностическую значимость данного фактора риска [18].

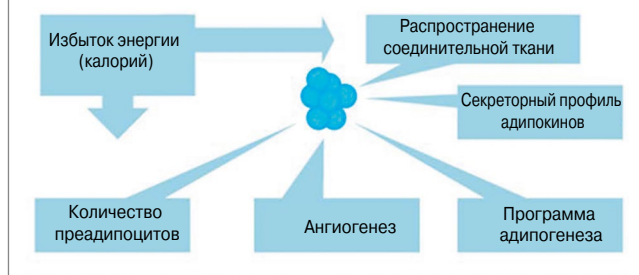
Таблица 1. Патологические состояния и заболевания, связанные с ожирением

Система органов человека	Заболевания и патологические состояния
Сердечно-сосудистая система	Ишемическая болезнь сердца
	Артериальная гипертензия
	Застойная сердечная недостаточность
	Гипертрофия левого желудочка
	«Легочное сердце»
	Тромбоэмболии
	Кардиомиопатия
	Варикозная болезнь вен
Дыхательная система	Вторичная лимфедема конечностей
	Одышка
	Легочная гипертензия
	Дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Синдром обструктивного апноэ во время сна
	Желчнокаменная болезнь
	Холецистит
	Острый панкреатит
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
	Синдром раздраженного кишечника
Костно-мышечная система	Неалкогольная жировая болезнь печени
	Синдром хронической боли в спине
	Остеоартриты (чаще коленных, бедренных суставов)
	Эпифизеолиз головки бедренной кости
Эндокринная система	Поражения межпозвоноковых дисков
	Инсулинорезистентность
	Нарушение толерантности к глюкозе
	СД 2
	Бесплодие
	Синдром поликистозных яичников
Мочеполовая система	Дислипидемия
	Рак предстательной железы, матки, молочной железы
	Хронические инфекции мочевыводящих путей
	Гипогонадизм
	Нарушение менструального цикла
	Гирсутизм
Нервная система	Синдром поликистозных яичников
	Эректильная дисфункция
	Острое нарушение мозгового кровообращения
Кожа	Депрессия, панические атаки
	Целлюлит
	Гнойничковые инфекции кожи
	Плохое заживление ран
	Отеки, лимфостаз
Иммунная система	Потливость
	Нарушения развития лейкоцитов, их профиля активности

Ожирение представляет собой многодисциплинарную проблему, которая подчеркивает необходимость активного привлечения более широкого круга специалистов к ранней диагностике этой патологии. В аспекте текущих вопросов профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний, занимающих лидирующие позиции по заболеваемости и смертности населения, нынешняя ситуация с распространенностью ожирения в России, как и в мире, является весьма актуальной [10].

Классификация ожирения по этиологическому принципу включает следующие типы [12]:

- 1) первичное (экзогенно-конституциональное, алиментарное) ожирение;

Рис. 1. Факторы, которые могут определять способность жировой ткани к увеличению.**Таблица 2. Значение ОТ и риск развития сопутствующих заболеваний**

ОТ (см)		Риск сопутствующих заболеваний*
женщины	мужчины	
<80 (<80**)	<94 (<85**)	Низкий
≥80–87,9	≥94–101,9	Повышен
≥88	≥102	Высокий

*Риск развития СД 2, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии;
 **для лиц азиатской расы.

2) вторичное (симптоматическое) ожирение:

- ожирение с установленным генетическим дефектом;
- церебральное ожирение вследствие опухолей мозга, психических заболеваний, диссеминации системных поражений и инфекционных заболеваний;
- ожирение вследствие эндокринопатий (заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, гипотиреозное, гипоовариальное);
- ятрогенное ожирение на фоне приема препаратов, способствующих увеличению МТ.

Чаще всего встречается экзогенно-конституциональная форма ожирения, а на долю вторичного ожирения приходится не более 5% случаев.

На развитие ожирения влияют как генетические факторы, реализующиеся под воздействием окружающей среды, так и перинатальные факторы (излишний набор МТ матери в период гестации, нутритивный статус матери, низкая или высокая МТ ребенка при рождении и др.) [1, 9, 19]. Высококалорийное питание, избыточное потребление жиров, простых углеводов, нарушенный суточный ритм приема пищи, гиподинамия, курение, злоупотребление алкоголем, а также ряд социальных и поведенческих факторов имеют не меньшее значение для развития ожирения, чем генетическая предрасположенность [1, 9, 19] (рис. 1).

Энергетические потребности зависят от пола и возраста человека [20, 21]. Ежедневные затраты энергии организмом включают основной обмен, пищевой термогенез и энергозатраты, связанные с физической активностью. Основной обмен (60–75% вырабатываемой энергии) зависит в большей степени от объема мышечной массы, чем от жировой ткани. Каждый килограмм прироста тощей (мышечной) МТ увеличивает основной обмен на 22–23 ккал. По данным литературы, влияние жировой массы на основной обмен существенно меньше – около 5% [22, 23]. На термогенез приходится примерно 10% доли энергозатрат, а доля физической нагрузки зависит от образа жизни и составляет от 10%, характерных для малоподвижного, сидячего образа жизни, до 60% у лиц, регулярно занимающихся интенсивной физической деятельностью [20–24].

Анализируя затраты энергии на разных этапах жизни человека (6421 человек, из них 64% – женщины), Н. Pontzer и соавт. показали, что общие расходы увеличиваются в зависимости от количества тощей МТ [23]. В данном исследовании уровень основного обмена скорректирован на безжировую

(«fat-free mass») МТ с учетом различий в композиционном составе тела, гендерных признаков, изменений в метаболических процессах в течение жизни. Выявлены следующие закономерности: скорость обмена веществ (суточный энергетический обмен и основной обмен) быстро растет у новорожденных, превышая в возрасте одного года практически вдвое соответствующие показатели у взрослых, и снижается до исходного уровня примерно к 20 годам. Между 20 и 60 годами скорость обмена веществ достигает плато (остается стабильной даже во время беременности и после родов у женщин). У пожилых людей наблюдается постепенное снижение энергетического метаболизма, несмотря на отсутствие изменений в процентной доле жировой ткани [23]. Женщины более подвержены ожирению в период менопаузы и постменопаузы. Быстрое увеличение МТ отмечают примерно 60–70% женщин этого возраста за счет увеличения количества висцерального жира [25].

Недостаточное увеличение интенсивности энергетического обмена в покое и при физических нагрузках на фоне прибавки МТ приводит к формированию положительного энергетического баланса даже при отсутствии нарушений в диете, что и способствует прогрессированию ожирения [24]. Продолжительный положительный энергетический баланс, который возникает при потреблении пищи в количестве, превышающем расход энергии, либо на фоне низких энергозатрат (гиподинамией), является одним из ведущих механизмов патологического накопления жировой массы [1, 19]. В патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний важную роль играет сама жировая ткань (ЖТ), синтезирующая и секретирующая большое количество биологически активных молекул – адипокинов [26–30]. Известно, что у человека размер адипоцитов, а также накопление висцерального жира связаны с резистентностью к инсулину [30]. Ожирению свойственно патологическое ремоделирование ЖТ с количественными и качественными изменениями в продукции цитокинов и адипокинов [27, 28]. Нарушение адипогенеза приводит к формированию гипертрофического ожирения [26]. Увеличение секреторной активности гипертрофированных адипоцитов проявляется дисбалансом секреции адипокинов (адипоцитокинов), увеличением секреции провоспалительных цитокинов [27]. Благодаря паракринному, аутокринному и эндокринному механизмам действия адипоцитокинов влияют на метаболизм углеводов, жиров, процессы воспаления, свертывания, иммунные реакции, ангиогенез [26–28].

Висцеральная ЖТ отличается гораздо большей метаболической активностью, чем подкожно-жировая клетчатка. Именно накопление висцерального жира свидетельствует о высоком риске развития различных патологических состояний [1, 28]. При одинаковом ИМТ абдоминальное ожирение сопровождается более высоким риском развития ССЗ, СД 2, неалкогольной жировой болезни печени, чем периферическое (гиноидное) ожирение. В условиях клинической практики окружность талии (ОТ) используется как «суррогатный» маркер увеличения абдоминального жира, поскольку она коррелирует с количеством висцеральной ЖТ и связана с риском кардиометаболических заболеваний (табл. 2). Измерение соотношения ОТ к окружности бедер в настоящее время не имеет клинического значения.

Экспрессия генов, вовлеченных в процессы адипогенеза, ангиогенеза, метаболизма и воспаления, в различных жировых депо имеет свои характерные особенности [27]. Многие из цитокинов, экспрессия которых более всего выражена в адипоцитах висцеральной ЖТ, играют ключевую роль в инициации каскада нарушений сигнальных путей инсулина и, соответственно, в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и ее различных проявлений [29, 30]. Избыточная продукция цитокинов адипоцитами (фактора некроза опухоли α, интерлейки-

Полученные в эксперименте данные о нейровоспалении у экспериментальных животных в ответ на диету с высоким содержанием жиров согласуются с результатами исследования S. Brown и соавт., в котором представлены данные о состоянии гипоталамуса лиц молодого возраста с избыточным весом (ИМТ $26,9 \pm 1,6$ кг/м²), ожирением (ИМТ $33,6 \pm 3,9$ кг/м²) и лиц с нормальной МТ (группа контроля, ИМТ $22,5 \pm 1,6$ кг/м²). Выявлено, что у пациентов с избыточной МТ объем гипоталамуса по данным магнитно-резонансной томографии достоверно больше объема гипоталамуса у лиц в группе контроля ($p < 0,05$) [36]. По мнению исследователей, не исключено, что больший размер гипоталамуса, особенно паравентрикулярных ядер и областей, содержащих дугообразные ядра, может быть обусловлен локальным нейровоспалением. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для установления причинно-следственной связи между структурными изменениями гипоталамуса и увеличением МТ, а также в целях выявления причин увеличения объема гипоталамуса при ожирении.

Немаловажное значение в развитии ожирения имеет эндоканнабиноидная система, отвечающая за различные метаболические процессы, включая энергетический гомеостаз, обмен углеводов и жиров, термogenesis, пищевое поведение. Употребление вкусной, высококалорийной и богатой жирами пищи ведет к гиперактивации эндоканнабиноидной системы, увеличению аппетита и усилению липогенеза [46]. Активация каннабиноидных рецепторов типа 1 (CB1) увеличивает потребление пищи и влияет на энергетический баланс через координацию мезолимбической системы вознаграждения и пути контроля аппетита гипоталамуса. Ингибирование CB1 помогает снизить МТ и потребление пищи. Стимуляция CB2 ограничивает воспаление и способствует борьбе с ожирением за счет снижения потребления пищи [47].

Желудочно-кишечный тракт и кишечный микробиом также оказывают существенное влияние на пищевое поведение, энергетический баланс, функции иммунной системы, метаболические процессы в ЖТ посредством регулирования потока пищевых нутриентов, бактериальных метаболитов, желчных кислот, моторики кишечного тракта и секреции кишечных гормонов, в частности инкретинов [48, 49].

Исследование механизмов развития ожирения показало важную роль ГПП-1 в регуляции энергетических расходов в человеческом организме и поведенческих реакций, включая пищевое поведение. ГПП-1, наряду с другими гормонами, синтезируемыми в желудочно-кишечном тракте, а также лептин, секретируемый адипоцитами, обеспечивают ЦНС информацией о состоянии энергетического обмена [50]. ГПП-1, вырабатываемый L-клетками кишечника, воздействует на гипоталамические ядра, что способствует быстрому появлению чувства насыщения, уменьшению количества потребляемой пищи, обеспечивает краткосрочный контроль регуляции энергетического баланса (повышает чувство сытости и насыщения) путем замедления скорости опорожнения желудка благодаря паракринной активации рецепторов (р ГПП-1), локализованных на афферентных волокнах n. vagus [51].

Подходы к лечению ожирения

Снижение МТ показано всем пациентам, имеющим ожирение, а также пациентам с избыточной МТ и наличием одного и более факторов риска ССЗ или с сопутствующими заболеваниями, течение которых ассоциировано с ожирением [12].

Основу терапии ожирения составляет изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок, поведенческая терапия, направленная на профилактику или лечение нарушений пищевого поведения, однако не существует единого подхода

ко всем пациентам с ожирением [12, 34, 52, 53]. Целью лечения ожирения является снижение МТ до такого уровня, при котором достигаются максимально возможное уменьшение рисков для здоровья и улучшение течения, прогноза заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также долгосрочное поддержание достигнутого результата.

Клинически значимое снижение МТ составляет не менее 5–10% величины исходного веса, а для пациентов с ИМТ > 35 кг/м² желаемой целью терапии является снижение МТ на 10% исходной величины [12]. Снижение МТ позволяет существенно уменьшить клинические проявления ожирения, улучшить контроль и повысить эффективность фармакотерапии коморбидных состояний [12, 52–54]. Оптимальным считается постепенное умеренное снижение МТ – 0,5–1,0 кг в неделю за первые 3–6 мес. После эффективного похудения необходимо осуществлять меры по поддержанию достигнутых результатов и предупреждению рецидивов заболевания. Более интенсивное снижение МТ может быть рекомендовано пациентам с морбидным ожирением, при синдроме обструктивного апноэ во время сна, перед проведением плановых хирургических вмешательств.

Для многих пациентов с учетом хронического характера заболевания значительной проблемой представляется удержание достигнутой потери МТ, что требует больших усилий и времени. Только около 20% людей сохраняют потерю веса в долгосрочной перспективе [52, 53].

Немедикаментозная терапия рекомендуется как первый, обязательный и постоянный этап лечения ожирения [12]. С целью снижения МТ рекомендуются: низкокалорийное питание, сбалансированное по пищевым ингредиентам, поддерживаемое в течение длительного времени; ограничение жиров (снижение содержания $< 30\%$ общего энергетического состава пищи, насыщенных жиров $< 1/3$ всех употребляемых) и легкоусвояемых углеводов; прекращение употребления пищи быстрого приготовления [12, 53]. Отрицательный энергетический баланс достигается снижением физиологической калорийности пищевого рациона (с учетом МТ, возраста и пола) на 500–600 ккал/сут. Большинство разных типов диет являются равноэффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона. Основной предиктор успеха диеты – систематическое следование выбранной диете [12].

Всем лицам с избыточной МТ и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин в неделю. При похудении без регулярных физических нагрузок пациент с ожирением, как правило, теряет не только жировую, но и мышечную массу, и только регулярные двигательные нагрузки позволяют ее сохранить и снизить кардиометаболические риски. В настоящий момент изменение образа жизни составляет основу терапии ожирения, вместе с тем использование только немедикаментозных методов часто ограничено недостаточной эффективностью. Комплексная терапия ожирения включает применение медикаментозного лечения с учетом клинического профиля пациента, сопутствующей патологии, а также бариатрические операции, в частности при ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и при ИМТ > 35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний (СД 2, заболеваний суставов, синдрома обструктивного апноэ во время сна) [12, 53].

Фармакотерапия ожирения используется в качестве дополнения к немедикаментозным методам и позволяет не только повысить приверженность пациента лечению, но и достигнуть более эффективного снижения МТ и его поддержания в течение длительного периода [12, 52, 53]. Фармакологические препараты для лечения ожирения могут назначаться при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27–29,9 кг/м² (табл. 3).

Таблица 3. Выбор методов терапии ожирения в зависимости от ИМТ

Лечение	ИМТ, кг/м ²				
	25,0–26,9	27,0–29,9	30–34,9	35,0–39,9	≥40,0
Низкокалорийное питание	+	+	+	+	+
Физические упражнения	+	+	+	+	+
Изменение поведения	+	+	+	+	+
Фармакотерапия	–	Коморбидные состояния	+	+	+
Хирургическое лечение	–	–	–	Коморбидные состояния	+

В Европейских рекомендациях по лечению ожирения у взрослых выбор методов терапии определяется в зависимости от ИМТ и ОТ (табл. 4) [52].

В России для лечения ожирения зарегистрировано несколько лекарственных средств. Орлистат (тетрагидролипостатин) оказывает преимущественно периферическое действие, ингибируя выработку поджелудочной железой липазы, уменьшает всасывание пищевых жиров на 30% [53, 54]. Дополнительным эффектом орлистата является снижение гиперхолестеринемии (независимо от выраженности снижения веса) за счет уменьшения количества всасываемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. Рекомендуемая доза препарата составляет 120 мг 3 раза в сутки (360 мг/сут) во время или в течение часа после приема пищи, содержащей жиры. Переносимость препарата обратно пропорционально коррелирует с количеством жира в пище. У пациентов, не контролирующих количество потребляемых пищевых жиров, наиболее часто регистрируются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (стеаторея, метеоризм). Противопоказаниями к применению орлистата являются синдром мальабсорбции, холестаз, гиперчувствительность к препарату или его компонентам. Препарат повышает вероятность образования камней в желчном пузыре, однако рациональное потребление жиров не приводит к снижению его моторики [12, 54].

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина в синапсах ЦНС, обеспечивает быстрое достижение чувства насыщения и, как следствие, способствует снижению количества потребляемой пищи, повышению расхода энергии в результате усиления термогенеза, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии и снижению МТ (вне зависимости от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний) [12]. Применение сибутрамина противопоказано пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью, эпилепсией, печеночной и почечной недостаточностью, глаукомой, а также при лечении ингибиторами моноаминоксидазы и антидепрессантами. Основными побочными эффектами препарата являются сухость во рту, запоры, отсутствие аппетита, бессонница, повышение артериального давления (АД), учащение сердцебиения. Начальная доза сибутрамина составляет 10 мг, препарат применяют однократно утром. При недостаточной эффективности (при снижении МТ менее чем на 2 кг за 4 нед приема) суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг. Прием препарата прекращают, если за 3 мес лечения МТ пациента уменьшилась менее чем на 5%.

Комбинированный препарат, содержащий сибутрамин и метформин, рекомендуется пациентам, имеющим ИМТ ≥ 27 кг/м² и более в сочетании с СД 2 и дислипиде-

Таблица 4. Выбор методов терапии ожирения в зависимости от ИМТ и ОТ

ИМТ, кг/м ²	ОТ		Коморбидные состояния*
	женщины <80 см	женщины ≥80 см	
	мужчины <94 см	мужчины ≥94 см	
25,0–29,9	ИОЖ	ИОЖ	ИОЖ±ФТ
30–34,9	ИОЖ	ИОЖ±ФТ	ИОЖ±ФТ±ХВ
35,0–39,9	ИОЖ±ФТ	ИОЖ±ФТ	ИОЖ±ФТ±ХВ
≥40,0	ИОЖ±ФТ±ХВ	ИОЖ±ФТ±ХВ	ИОЖ±ФТ±ХВ

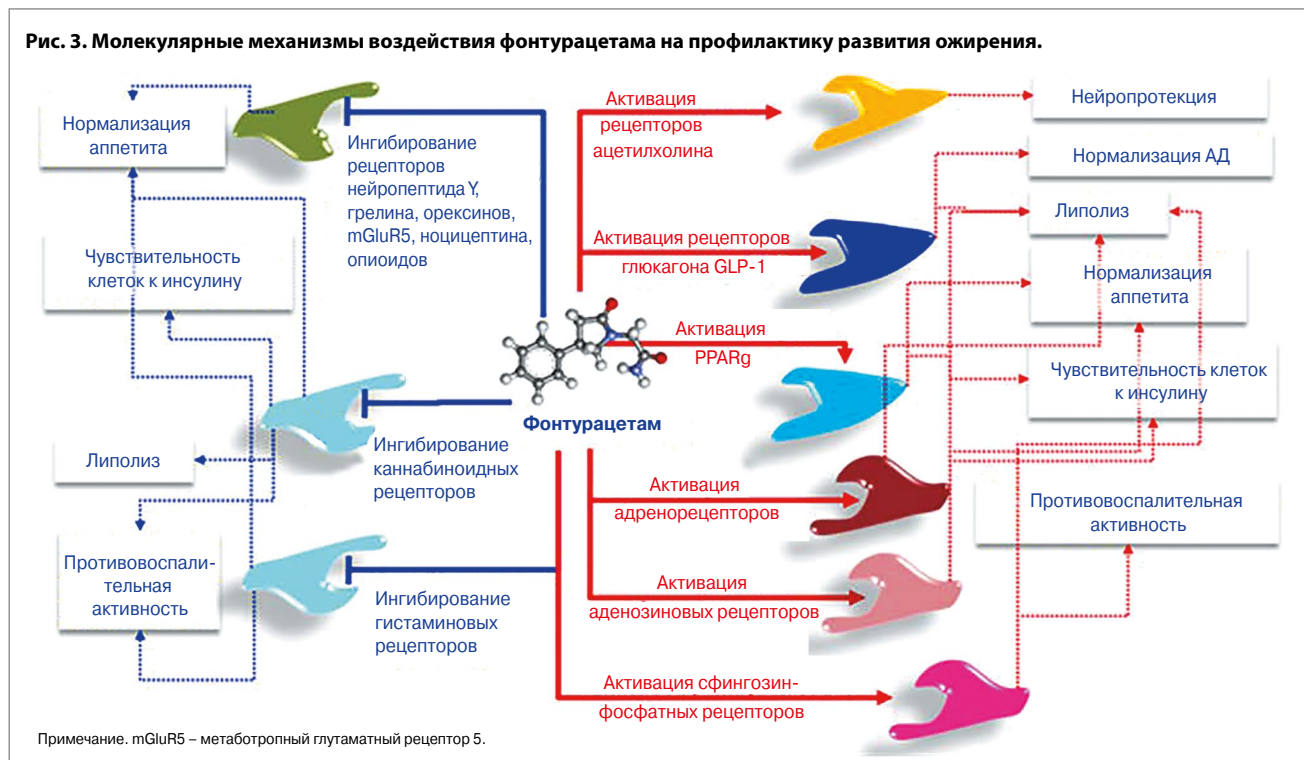
Примечание. ИОЖ – изменение образа жизни, ФТ – фармакотерапия, ХВ – хирургическое вмешательство; *тактика ведения пациентов с СД 2 определяется индивидуально.

мией, а также пациентам с ИМТ > 30 кг/м² и предиабетом, другими факторами риска развития СД 2. Препарат применяют в начальной дозе, содержащей 10 мг сибутрамина и 850 мг метформина в сутки. Доза может быть увеличена до 15 мг сибутрамина + 850 мг метформина, если в течение 4 нед от начала лечения не достигнуто снижение МТ на 5% и более [12]. С учетом возможного развития нежелательных реакций при назначении сибутрамина необходим постоянный контроль АД.

Для лечения ожирения в России зарегистрирован лираглутид – аналог человеческого ГПП-1, произведенный методом биотехнологии. Активируя рецепторы ГПП-1, лираглутид оказывает анорексигенный эффект на уровне ключевых центров, контролирующих потребление пищи и энергетический баланс. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства насыщения и наполнения желудка, одновременно ослабляя чувство голода и, соответственно, уменьшая количество потребляемых пациентом калорий [54]. Лираглутид в дозе 3 мг можно рассматривать как предпочтительный вариант для пациентов с ожирением и наличием сопутствующих ССЗ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистых рисков у данной категории пациентов. На фоне терапии лираглутидом отмечено устойчивое снижение МТ, уровня АД и риска развития СД 2. Препарат применяют в виде подкожных инъекций 1 раз в день. Начальная доза препарата составляет 0,6 мг/сут, затем каждую неделю дозу постепенно увеличивают до 3 мг/сут. Постепенное увеличение дозы обеспечивает профилактику развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [12]. Противопоказаниями для применения лираглутида являются наличие диагностированного медуллярного рака щитовидной железы либо отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе, нарушение функции почек и печени тяжелой степени, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA).

Учитывая высокий процент и скорость распространения ожирения, а также коморбидных состояний, постоянно ведутся поиск и разработка новых эффективных лекарственных препаратов для борьбы с данной эпидемией XXI в. Изменения нейropsychологического статуса больных с ожирением свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к лечению, включая оценку коморбидных когнитивных и психопатологических нарушений [55]. В связи с этим интерес представляют препараты, способные влиять на метаболические процессы, в том числе на энергетический обмен пациента как напрямую, так и посредством неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы ЦНС. Одним из таких препаратов является фонтуратем, который в Российской Федерации зарегистрирован под торговым наименованием Актитропил.

Фонтуратем относится к группе ноотропных лекарственных средств, широко применяется в неврологической и общетерапевтической практике. Известно, что он обладает антиамнестическим действием, оказывает позитивное

Рис. 3. Молекулярные механизмы воздействия фонтурацетама на профилактику развития ожирения.

влияние на интегративную деятельность головного мозга, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, а также показан при ожирении алиментарно-конституционального генеза, что делает его уникальным в ряду других препаратов с ноотропной и нейропротективной активностью [55]*. Эффективность Актитропила при ожирении обеспечивается двойным механизмом действия: центральным и периферическим. Воздействие на центральные механизмы регуляции пищевого поведения реализуется через влияние на серотонин- и дофаминергическую трансмиссию: фонтурацетам является избирательным ингибитором переносчика дофамина, что препятствует обратному захвату этого нейромедиатора, а также повышает содержание серотонина в синапсах головного мозга по принципу нейромодуляции (соразмерности) [56–58]. Вследствие этого препарат оказывает анорексигенное действие, т.е. уменьшает влечение к пище и ее потребление, препятствует повторному набору веса. Катехоламинергические эффекты фонтурацетама также включают уменьшение выраженности тревоги (анксиолитический эффект), улучшение настроения, повышение физической и умственной работоспособности, что в результате может повысить приверженность пациентов с ожирением долгосрочному изменению образа жизни и позволить длительно удерживать достигнутые результаты при комплексной терапии. Периферический механизм действия фонтурацетама заключается в том, что он снижает уровень лептина сыворотки крови в условиях гиперлептинемии и лептинорезистентности за счет повышения чувствительности рецепторов, улучшает процесс утилизации глюкозы периферическими тканями как в постпрандиальный период, так и во время теста на толерантность к глюкозе [57].

Описанные механизмы двух изомеров фонтурацетама изучены и продемонстрированы в экспериментальном исследовании L. Zvejnie и соавт. при моделировании ожирения и метаболического синдрома у животных [57]. Доказано, что фонтурацетам значительно снижал МТ, причем за счет жирового компонента, препятствовал повторному

набору МТ. Показано влияние препарата на углеводный обмен за счет нормализации гликемии, при этом не отмечено действия на выработку инсулина. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что применение фонтурацетама является перспективным подходом для лечения метаболического синдрома и ожирения, однако это требует проведения дальнейших исследований.

В 2024 г. опубликованы результаты поискового исследования О.А. Громовой и соавт., в котором с помощью хемореактивного анализа изучены потенциальные молекулярные механизмы влияния фонтурацетама на различные нейробиохимические системы, задействованные в регуляции энергетического гомеостаза, метаболических процессов, контроля МТ [59]. В ходе исследования выявлен полирецепторный механизм действия препарата, который объясняет его множественные эффекты. Разностороннее влияние фонтурацетама на центральные и периферические рецепторы (рис. 3), вероятно, является основой, позволяющей контролировать МТ у пациентов с ожирением. Благодаря ингибированию рецепторов нейuropeptide Y (NPY), грелина, орексинов, ноцицептина, опиоидов при одновременной активации рецепторов ГПП-1, пролифераторов пероксисом (PPARγ) снижается чувство голода, уменьшается аппетит. Кроме того, выявлено, что активация рецепторов адреналина β3, аденозина A2A, сфингозинфосфата, глюкагона GLP1, PPARγ и ингибирование каннабиноидных и гистаминовых рецепторов способствуют усилению процессов липолиза и противовоспалительному эффекту [59].

Противовоспалительное действие фонтурацетама продемонстрировано и в экспериментальном исследовании L. Zvejnie и соавт. [60]. В аспекте патогенеза ожирения данный эффект может быть использован для снижения риска развития хронических заболеваний, связанных с избыточной МТ [61].

Выявленные механизмы действия фонтурацетама при ожирении подтверждаются наблюдениями в клинической практике. Так, пилотное исследование Е.В. Еньковой и соавт., включившее 90 женщин репродуктивного возраста с нарушением менструального цикла, ожирением алимен-

*Актитропил. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 01.08.2024.

тарно-конституционального типа и цефалгией, показало, что препарат в качестве корректора МТ в дополнение к диетотерапии эффективно по сравнению с плацебо снижает МТ к концу первого месяца применения (на 6,3 и 5,9 кг при назначении в суточной дозе 100 и 200 мг соответственно), положительно влияет на нейровегетативные расстройства (астению, депрессию, нарушение пищевого поведения, нарушения сна), безопасен и хорошо переносится [62].

Важным аспектом безопасности препарата Актитропил в терапии ожирения является тот факт, что он не оказывает влияния на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, имеет низкий риск межлекарственных взаимодействий и ограниченный спектр противопоказаний, таких как гиперчувствительность к действующему и вспомогательным компонентам, беременность, лактация, детский возраст до 18 лет. Рекомендуемая схема терапии Актитропилом при ожирении составляет 100–200 мг (1–2 таблетки) 1 раз в день в утренние часы на протяжении 1–2 мес. Курс можно повторить через 1 мес.

Заключение

Глобальная эпидемия ожирения, затрагивающая миллионы людей во всем мире, оказывает серьезное воздействие на их здоровье, повышая риск развития ССЗ, СД 2, некоторых видов ОЗ и других патологических процессов. В последние годы достигнуты существенные успехи в изучении и уточнении патогенетических механизмов ожирения, а также в разработке лекарственных средств для его лечения.

Поиск эффективных методов лечения ожирения остается актуальным, т.к. существующие стратегии терапии часто не приносят долгосрочных результатов или имеют серьезные побочные эффекты. Появление новых препаратов дает надежду на более эффективную терапию этого недуга, позволяя пациентам с ожирением достичь клинически значимого снижения МТ, снизить сердечно-сосудистые, метаболические риски и улучшить качество жизни. Фонтурацетам (Актитропил) – это лекарственный препарат, который уже доказал свою эффективность в лечении ряда заболеваний, связанных с различными нарушениями нервной системы. Тем не менее исследования указывают на то, что у данного лекарственного средства есть и потенциал для применения в борьбе с ожирением. Положительное воздействие фонтурацетама на контроль МТ, энергетический гомеостаз, углеводный и жировой обмен, анорексигенный, противовоспалительный эффекты являются ключевыми факторами, определяющими его перспективность для применения в комплексной терапии этого заболевания. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности фонтурацетама у пациентов с ожирением в долгосрочной перспективе.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

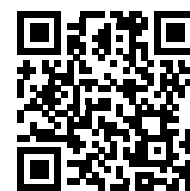
1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8

2. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Nearly a decade on – trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):615-1. DOI:10.1038/s41574-020-00411-y
3. Ожирение и избыточная масса тела. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 01.08.2024 [Ozhirenie i izbytochnaia massa tela. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 01.08.2024 (in Russian)].
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62037-5
5. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(2):95-107. DOI:10.1111/obr.12334
6. Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А. Ожирение и COVID-19 – признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанные на принципах «ROOTS». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):456-64 [Fursov AB, Ospanov OB, Fursov RA. Obesity and COVID-19 – signs of convergence of two pandemics. Guidelines to fight obesity based on the principles of «ROOTS». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):456-64 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12745
7. Wise J. Covid-19: Highest death rates seen in countries with most overweight populations. *BMJ*. 2021;372:n623. DOI:10.1136/bmj.n623
8. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-23. DOI:10.1111/obr.12551
9. Sbraccia P, Dicker D. Obesity is a chronic progressive relapsing disease of particular interest for internal medicine. *Intern Emerg Med*. 2023;18(1):1-5. DOI:10.1007/s11739-022-03129-z
10. Разина А.О., Руменко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2016;71(2):154-9 [Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. Obesity: Current Global and Russian Trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):154-9 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn655
11. Klein S, Gastaldello A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab*. 2022;34(1):11-20. DOI:10.1016/j.cmet.2021.12.012
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
13. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90-5. DOI:10.1016/j.diabres.2016.02.010
14. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, et al. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1302-32. DOI:10.1056/NEJMoa1713231
15. Weiss F, Barbuti M, Carignani G, et al. Psychiatric Aspects of Obesity: A Narrative Review of Pathophysiology and Psychopathology. *J Clin Med*. 2020;9(8). DOI:10.3390/jcm9082344
16. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):465-77. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30084-4
17. Leutner M, Dervic E, Bellach L, et al. Obesity as pleiotropic risk state for metabolic and mental health throughout life. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):175. DOI:10.1038/s41398-023-02447-w
18. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1354-62. DOI:10.1177/2047487314546825
19. Jin X, Qiu T, Li L, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(6):2403-44. DOI:10.1016/j.apsb.2023.01.012
20. Выборная К.В., Соколов А.И., Кобелькова И.В., и др. Основной обмен как интегральный количественный показатель интенсивности метаболизма. *Вопросы питания*. 2017;86(5):5-10 [Vybornaya KV, Sokolov AI, Kobelkova IV, et al. Basal metabolic rate as an integral indicator of metabolism intensity. *Voprosy Pitaniia = Problems of Nutrition*. 2017;86(5):5-10 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2017-00069.
21. Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1123-32. DOI:10.1079/phn2005800
22. Henry CJ. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr*. 2005;8(7A):1133-52. DOI:10.1079/phn2005801
23. Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, et al. Daily energy expenditure through the human life course. *Science*. 2021;373(6556):808-12. DOI:10.1126/science.abe5017
24. Васюкова О.В., Окорок П.Л., Касьянова Ю.В., Безлепкина О.Б. Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):4-10 [Vasyukova OV, Okorokov PL, Kasyanova YuV, Bezlepkina OB. Energy exchange: how we can personalize obesity therapy. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):4-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12830
25. Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022;3(1):573-81. DOI:10.1089/whr.2021.0119

26. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):349-56. DOI:10.1079/pns2001110
27. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):282-301 [Romantsova TI. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(3):282-301 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12748
28. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250-9. DOI:10.1016/j.jcc.2013.11.006
29. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-70. DOI:10.1016/j.tips.2015.04.014
30. Wondmunkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:611-66. DOI:10.2147/DMSO.S275898
31. Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki VI. Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *J Innate Immun.* 2022;14(1):4-30. DOI:10.1159/000515117
32. Романцова Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2016;16(4):3-17 [Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(4):3-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12218
33. Zhao S, Kusminski CM, Elmquist JK, Scherer PE. Leptin: Less Is More. *Diabetes.* 2020;69(5):823-2. DOI:10.2337/dbi19-0018
34. Попов М.Ю., Лепик О.В., Козловский В.Л., Попов Ю.В. Фармакологические стратегии модуляции аппетита при расстройствах пищевого поведения: нарративный обзор литературы. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(2):79-90 [Popov MY, Lepik OV, Kozlovskii VL, Popov YV. Pharmacological strategies for appetite modulation in eating disorders: a narrative review. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(2):79-90 (in Russian)]. DOI:10.17816/CP6150
35. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(4):623-37. DOI:10.1053/beem.2002.0230
36. Brown SSG, Westwater ML, Seidlitz J, et al. Hypothalamic volume is associated with body mass index. *Neuroimage Clin.* 2023;39:103478. DOI:10.1016/j.nicl.2023.103478
37. Kullmann S, Valenta V, Wagner R, et al. Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution. *Nat Commun.* 2020;11(1):1841. DOI:10.1038/s41467-020-15686-y
38. Guillemot-Legris O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci.* 2017;40(4):237-53. DOI:10.1016/j.tins.2017.02.005
39. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res.* 2019;42(5):383-92. DOI:10.1007/s12272-019-01138-9
40. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005;146(10):4192-9. DOI:10.1210/en.2004-1520
41. Davidson TL, Monnot A, Neal AU, et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav.* 2012;107(1):26-33. DOI:10.1016/j.physbeh.2012.05.015
42. Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, et al. The Significance of Hypothalamic Inflammation and Gliosis for the Pathogenesis of Obesity in Humans. *Endocr Rev.* 2023;44(2):281-96. DOI:10.1210/edrv/bnac023
43. Bandala C, Cárdenas-Rodríguez N, Reyes-Long S, et al. Trends in Gliosis in Obesity, and the Role of Antioxidants as a Therapeutic Alternative. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(10). DOI:10.3390/antiox11101972
44. Rosenbaum JL, Melhorn SJ, Schoen S, et al. Evidence That Hypothalamic Gliosis Is Related to Impaired Glucose Homeostasis in Adults With Obesity. *Diabetes Care.* 2022;45(2):416-24. DOI:10.2337/dc21-1535
45. Berkseth KE, Rubinow KB, Melhorn SJ, et al. Hypothalamic Gliosis by MRI and Visceral Fat Mass Negatively Correlate with Plasma Testosterone Concentrations in Healthy Men. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(12):1898-904. DOI:10.1002/oby.22324
46. Rossi F, Punzo F, Umano GR, et al. Role of Cannabinoids in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9). DOI:10.3390/ijms19092690
47. Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л., и др. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения. *РМЖ.* 2020;1:23-8 [Dudareva VA, Shikaleva AA, Maksimov ML, et al. Role of endocannabinoid system in development of obesity. *RMZh.* 2020;1:23-8 (in Russian)].
48. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., и др. Кишечная микробиота, гастроэнтерологические жалобы и качество жизни у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):80-8 [Bakulina NV, Tikhonov SV, Ermolenko EI, et al. Intestinal microbiota, gastroenterological complaints and quality of life in overweight, obese and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):80-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202250618
49. Mulders RJ, de Git KCG, Schéle E, et al. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes Rev.* 2018;19(4):435-51. DOI:10.1111/obr.12661
50. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):9-21. DOI:10.1111/dom.12119
51. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101351
52. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66. DOI:10.1159/000496183
53. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzi M, et al. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101882. DOI:10.1016/j.eclim.2023.101882
54. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* 2016;23(4):591-601. DOI:10.1016/j.cmet.2016.02.005
55. Струева Н.В., Гегель Н.В., Полуэтов М.Г., и др. Особенности психического состояния больных с ожирением в зависимости от сопутствующих нарушений сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(11):88-91 [Strueva NV, Gegel NV, Poluektov MG, et al. Features of the mental state of obese patients with concomitant sleep disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(11):88-91 (in Russian)].
56. Путилина М.В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. *Нервные болезни.* 2022;1:72-6 [Putilina MV. Effektivnaia neiromodulatsiia kak osnova sovremennoi neuroproteksii v terapii sosudistyxh zabolevanii nervnoi sistemy. *Nervnye bolezni.* 2022;1:72-6 (in Russian)]. DOI:10.24412/2226-0757-2022-12413
57. Zvejniec L, Svalbe B, Vavers E, et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:21-9. DOI:10.1016/j.pbb.2017.07.009
58. Коздоба А., Максимов М.Л. Новые свойства ноотропного препарата «Фонтурацетам». *Терапевт.* 2022;12 [Kozdoba A, Maksimov ML. Novye svoistva nootropnogo preparata "Fonturatsetam". *Terapevt.* 2022;12 (in Russian)].
59. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактомное исследование эффектов препарата Актиропил (фонтурацетам): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(2):172-81 [Gromova OA, Torshin IYu. Chemoreactomic study of fonturatsetam effects: molecular mechanisms of influence on adipose tissue metabolism. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2024;17(2):172-81 (in Russian)].
60. Zvejniec L, Zvejniec B, Videja M, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice. *Inflammopharmacology.* 2020;28(5):1283-22. DOI:10.1007/s10787-020-00705-7
61. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015;78(12):15-7 [Tyurenkov IN, Samotruева MA, Tsiyizova AA, Yasyenyavskaya AL. Phenotropil as modulator of cytokine level under conditions of experimental immunopathology. *Ekspierimetal'naia i klinicheskaia farmakologiya.* 2015;78(12):15-7 (in Russian)].
62. Енькова Е.В., Минаев Н.Н. Изучение эффективности препарата Фенотропил в качестве корректора веса в дополнение к диетотерапии у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструального цикла, ожирением алиментарно-конституционального типа и цефалгией. В: I Всероссийский конгресс молодых ученых в области медицины и биологии по итогам конкурса «Свет знаний во имя здоровья человека». Сборник научных трудов. Под ред. В.И. Ахупкиной. М. 2009 [En'kova EV, Minaev NN. Izuchenie effektivnosti preparata Fenotropil v kachestve korrektera vesa v dopolnenie k dietoterapii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s narusheniem menstrual'nogo tsikla, ozhireniem alimentarno-konstitutsional'nogo tipa i tsefalgiei. In: I Vserossiiskii kongress molodykh uchenykh v oblasti meditsiny i biologii po itogam konkursa "Svet znaniy vo imia zdorov'ia cheloveka". Sbornik nauchnykh trudov. Pod red. VI Akhupkinoi. Moscow. 2009 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2024



OMNIDOCTOR.RU