



УДК 613.25

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
ПРИ ОЖИРЕНИИ****С.А. Салехов¹, М.П. Салехова²**¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого
Кафедра общей патологии
Великий Новгород, Россия²ООО «Аланда клиник»

г. Караганда, Республика Казахстан

Аннотация: В статье, опираясь на фундаментальные положения учения о доминанте АА Ухтомского, теории функциональных систем ПК Анохина, учения об общем адаптационном синдроме Н Selye и закономерностей эндогенизации патологических процессов была обоснована концепция патогенетических особенностей развития метаболического синдрома при ожирении. При воздействии психологического стресса возрастает потребность центральной нервной системы в глюкозе, что при длительном воздействии стрессора, за счет антиципации, приводит к изменению пищевого поведения, увеличению количества потребления высококалорийной пищи. На этом фоне отмечается гиперлипидемия, увеличение веса и абсолютного объема циркулирующей крови, что приводит к дополнительной нагрузке на сердце и предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. При этом отмечается дефицит относительного объема циркулирующей крови, приводящий к активации симпатно-адреналовой системы, периферическому спазму сосудов, централизации кровообращения, что сопровождается артериальной гипертензией. Кроме того, для сохранения обеспечения интенсивной деятельности мозга глюкозой развивается инсулинорезистентность. Это, в свою очередь приводит к использованию в качестве альтернативного энергетического субстрата аминокислот, дефицит которых сопровождается снижением синтеза белка, следствием чего является уменьшение онкотического давления, сгущение крови, нарушение микроциркуляции и гипоксия. Переход на анаэробный катаболизм, обусловленный гипоксией, увеличивает потребность центральной нервной системы в глюкозе, что приводит к компенсаторной гипергликемии.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, метаболический синдром, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, гипергликемия, анаэробный катаболизм.

Анализ результатов исследования инсулинорезистентности и диабета начиная с 1968 года, проведенных совместно с JW Farquhar [1], позволил G.M. Reaven своей лекции на заседании Американской Диабетической Ассоциации памяти Фредерика Бантинга, выдвинуть теорию о том, что в основе абдоминального ожирения (АО), сахарного диабета 2 типа (СД-2) и артериальной гипертензии (АГ) лежит инсулинорезистентность (ИР) и нарушение толерантности к глюкозе [2].

Однако, несмотря на то, что «синдром X», который более известен как метаболический синдром (МС) стал объектом обширных научных исследований, сам G.M. Reaven считал, что сформулированные им положения являются эмпирическими и их следует рассматривать не как диагностические критерии, а как патофизиологические параметры [3]

В 2006 году в своей публикации Després J-P, Lemieux I. высказали мнение, что метаболический синдром, объединяющий АО, дислипидемию (ДЛ),



(ИР), либо полномасштабный СД-2, в сочетании с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) имеет значение для профилактической медицины, а его ценность как научной концепции остается спорной. При этом акцент был сделан на роль абдоминального ожирения как маркера патологии жировой ткани, имеющего основное значение для клинической диагностики и оценки рисков развития СД-2 и ССЗ [4].

Традиционно в состав МС входят АО, ИР, иногда в сочетании с гипергликемией (ГГ), гиперлипидемией (ГЛ) и артериальная гипертензия (АГ) [5]. При этом они взаимосвязаны, взаимно отягощают течение основной патологии – метаболического синдрома.

Особого внимания заслуживает то, что в 93–95% случаев выявить причинно-следственные закономерности развития АО не представляется возможным и лишь в 5–7% удается выявить его этиологию [6]. При этом достаточно часто, причинно-следственные связи развития совокупности метаболических (АО, ИР, ГЛ) и не метаболических (АГ) составляющих МС также не представляется возможным, поскольку идет перекрестная интерпретация их этиологической и патогенетической роли [7].

Анализ достаточно большого числа публикаций, посвященных АО и ассоциированной с ним патологии [7], количество которых непрерывно увеличивается показал, что в большинстве случаев имеет место констатация того или иного результата, который рассматривается автономно, без его патогенетического влияния на течение патологического процесса в целом. При этом, вполне закономерно и АО [7], и МС [6] относят к «болезням образа жизни», поскольку для них характерно повсеместное увеличение частоты выявления и омоложение.

По сути, наш организм подвергается воздействиям внешних факторов – стрессоров, реакция на которые сопровождается мобилизацией компенсаторно-приспособительных ресурсов организма для поддержания гомеостаза. При этой последствие немедленного реагирования на воздействие стрессора, впоследствии могут иметь негативные последствия, привести к эндогенизации патологического процесса.

Таким образом, для более полного понимания патогенеза развития МС и его основного проявления АО, целесообразно обратиться к первоисточнику. Так, сам G.M. Reaven считал, что МС следует рассматривать не как диагностические критерии, а как патофизиологические параметры [3].

Цель: обосновать патогенетическую концепцию развития МС при АО.

Материалы и методы. При обосновании концепции патогенетических особенностей развития МС при АО мы использовали фундаментальные положения учения о доминанте А.А. Ухтомского [8], теории функциональных систем П.К. Анохина [9], учения об общем адаптационном синдроме [10] и закономерностей эндогенизации патологических процессов.

В соответствии с учением о доминанте А.А. Ухтомского, если в ЦНС есть доминантный очаг возбуждения, его метаболические запросы будут удовлетворяться в приоритетном порядке.

Согласно теории функциональных систем П.К. Анохина, в ответ на поступающую афферентную информацию формируется функциональная система для достижения конечного полезного результата. При этом создается модель конечного полезного результата, вырабатывается стратегия его достижения и выделяются необходимые ресурсы организма.

В результате деятельности функциональной системы будет получен некий результат, который по принципу обратной связи тестируется и при соответствии с моделью конечного полезного результата функциональная система прекращает свою деятельность. Если соответствия не достигнуто, вырабатывается новая стратегия с привлечением новых ресурсов и так до достижения соответствия полученного результата модели конечного полезного результата. При этом либо соответствие будет достигнуто, либо произойдет истощение ресурсов организма, следствием чего будет декомпенсация и развитие патологических состояний.

Основоположник учения о стрессе Н Selye писал: «Актон – требует реактона». То есть, в ответ на достаточное по силе воздействие развивается реакция на уровне всего организма, общий адаптационный синдром [11].





Однако, для современного образа жизни характерно изменения характера воздействия и стрессоры адресуют свои запросы, в первую очередь ЦНС. При этом на смену биологическому стрессу пришел стресс психологический [12].

На этом фоне реакция на воздействие стрессора осуществляется в режиме здесь и сейчас, поскольку именно в этот момент времени надо обеспечить поддержание гомеостаза. При этом, каким образом реализация стратегии с акцентом на немедленный результат не учитывает возможности отсроченных негативных последствий, что создает предпосылки для эндогенизации патологических процессов, когда патологическое функционирование органа, системы и даже организма в целом становится нормой [7].

Результаты исследования. В первую очередь, при рассмотрении вопроса о патогенезе АО и его роли в развитии МС следует остановиться на некоторых очевидных положениях, которые не вызывают сомнений:

1) если поступление энергетических ресурсов с пищей соответствует либо меньше затрат организма, то АО не разовьется;

2) АО развивается при длительном поступлении в организм избыточного количества высококалорийной пищи, что создает предпосылки для трансформации других энергоносителей в липиды и депонирование их излишков в адипоцитах;

3) АО является болезнью образа жизни, соответственно, какие то факторы изменившегося образа жизни привели к увеличению потребления высококалорийной пищи.

Закономерно встают вопросы:

— Зачем мы едим?

— Почему мы едим?

— Почему едим именно эти продукты?

Ответы просты:

— Мы едим для восполнения израсходованных ресурсов.

— Организм проводит тестирование и при снижении в крови содержания глюкозы, белков и жиров происходит возбуждение вентролатеральных ядер гипоталамуса, отвечающих за формирование чувства голода и активизацию пищедобывательного поведения. После восполнения ресурсов за счет реципрокного функционирования проис-

ходит торможение вентролатеральных ядер и возбуждение вентромедиальных ядер, ответственных за формирование чувства насыщения.

— Пищевые приоритеты формируются с учетом востребованности тех или иных нутриентов, необходимых для поддержания гомеостаза.

Учитывая, что воздействие стрессоров в современной жизни в приоритетном, доминантном порядке адресовано к ЦНС, то есть имеет место психологический стресс, ответная реакция сопровождается ее интенсивной деятельностью.

Практически единственным энергоносителем для ЦНС является глюкоза, соответственно, пищевое поведение смещается в сторону употребления углеводов. Быстрое усвоение углеводов позволяет обеспечивать приоритетные запросы ЦНС в глюкозе в режиме on-line. Повторяющееся длительное время интенсивное воздействие психологического стрессора приводит к предупреждающей адаптации — антиципации. На этом фоне возрастает прием высококалорийной пищи, часто с увеличением количества углеводов после непосредственного воздействия стрессора.

Следует отметить, что восполнение запасов гликогена, которые использовались в течение интенсивной нагрузки, восполняются только до исходного уровня, без увеличения их запасов. При этом остатки ацетил-КоА, образующегося при катаболизме глюкозы, аминокислот и свободных жирных кислот используются для синтеза свободных жирных кислот, которые увеличивают содержание липидов в крови, улавливаются и депонируются в адипоцитах, что приводит к увеличению массы тела. Увеличение массы тела является одним из ведущих компонентов МС

При недостаточности функции адипоцитов в крови может отмечаться ГЛ и соотношения их различных фракций, то есть имеет место появление одного из компонентов МС.

Следует отметить, что при увеличении массы тела отмечается увеличение абсолютного объема циркулирующей крови ОЦК, что приводит к нагрузке на сердце и создает предпосылки для развития ССЗ. При этом относительный ОЦК напротив уменьшается, то есть образуется дефицит крови на единицу массы тела. Соответственно, происходит активация симпатoadренальной системы,





периферический спазм сосудов, централизация кровообращения и развитие АГ. Параллельное длительное воздействие психологических стрессоров также способствует поддержанию активности симпатно-адреналовой системы и способствует АГ.

В таких условиях развивается конкуренция между доминантным потребителем глюкозы мозгом и остальным организмом, что способствует развитию компенсаторной ИР, что обеспечивает удовлетворение приоритетного запроса в соответствии с принципом доминанты. Более того, развитие ИР, еще одного компонента МС, становится нормой для функционирования организма, то есть происходит эндогенизация патологического процесса.

Следующий этап развития патологического процесса представляется одним из ключевых моментов в развитии АО и его осложнения МС.

На фоне ИР организм начинает использовать альтернативные энергоносители, которыми являются аминокислоты и свободные жирные кислоты, находящиеся в свободном доступе в крови. При этом для инициации аминокислот для использования в качестве энергоносителей требуется меньше энергозатрат, чем для активации свободных жирных кислот. Соответственно, именно они начинают использоваться в первую очередь.

Об использовании высокоэнергетичных аминокислот можно судить по косвенным признакам в виде изменения профиля аминокислот в плазме крови. Так, Н. Nakamura, et al (2014) и М. Yamakado, et al (2015) приводятся данные об увеличении уровня аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА) и ароматических аминокислот (ААА) в плазме крови, с параллельными гиперинсулинемией и гипoadипонектинемией [13; 14].

То есть имело место компенсаторное увеличение ВСАА и ААА, являющихся высококалорийным субстратом, обеспечивающим удовлетворение запроса организма в энергоносителях в условиях ИР. При этом ВСАА и ААА используются в спортивной медицине как энергетический субстрат при интенсивных нагрузках.

Следует отметить, что использование аминокислот в качестве энергетического субстрата будет сопровождаться аминокислотным дефицитом. Так, дефицит внутриклеточного L-карнитина будет сни-

жать интенсивность катаболизма липидов, а снижение содержания глутамина и аспарагина приведет к нарушению утилизации мочевины в орнитинном цикле синтеза белка и трансформацию высокотоксичного аммиака в мочевины.

На фоне снижения синтеза белка будет развиваться диспротеинемия и гипопроteinемия, что приведет к снижению онкотического давления и сгущению крови, следствием чего будет развитие нарушений микроциркуляции. Микроциркуляторные нарушения приводят к гипоксии тканей, в том числе и ЦНС, на фоне чего происходит смена аэробного катаболизма на аэробный.

В аэробных условиях при катаболизме 1 молекулы глюкозы, для ее активации расходуется 2 молекулы АТФ, но в процессе ее дальнейшего расщепления образуется 38 молекул АТФ. То есть, положительное сальдо составляет 36 молекул АТФ. В отличие от этого, при анаэробном катаболизме при аналогичных затратах на активацию образуется только 4 молекулы АТФ, при положительном балансе 2 АТФ.

Вне зависимости от условий катаболизма для ЦНС энергетическим субстратом остается глюкоза, только потребность в ней резко возрастает. Соответственно, развивается компенсаторная гипергликемия, то есть полномасштабный СД-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breitrose, Prudence E. History (of the Stanford Prevention Research Center). Stanford Prevention Research Center. Archived from the original on August 12, 2010. Retrieved August 12, 2010.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595—1607. PMID 3056758. (Reprint: PMID 9058458).
3. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005;51:931-8. PMID 15746300.
4. Després J-P, Lemieux I. Review Article Abdominal obesity and metabolic syndrome // Nature 444, 881—887 (14 December 2006). doi:10.1038/nature05488; Published online 13 December 2006.
5. Вебер В.Р. Половые и возрастные особенности распространенности метаболического синдрома и отдельных факторов его развития / В.Р. Вебер, М.Н. Копина // Росс. мед. журн. 2007. № 2. С. 10—12.
6. Вебер ВР, Копина МН. Ожирение (этиология, патогенез, клинические рекомендации. Великий Новгород, 2011.



7. Салехов С.А. Психоэмоциональная информационно-энергетическая теория ожирения: Великий Новгород — Алматы, 2014.

8. Анохин П.К. Теория функциональных систем // Успехи физиол. наук. 1970. Т. 1. № 1. С. 19—54.

9. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Noxious Agents // Nature. 1936. 138, 32 (4 July 1936). doi: 10.1038/138032a0.

10. Selye H. Adaptation Energy // Nature. 141, 926 (21 May 1938). doi:10.1038/141926a0.

11. Influence of emotional and informational factors in implementation of coping strategies in psychological stress / SA Salekhov, MN Gordeev, YS Salekhova, IA Ko-

rabelnikova // ISJ Theoretical & Applied Science. 2015. 11 (31): 147—154. Doi: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2015.11.31.24>,

12. Plasma amino acid profiles are associated with insulin, C-peptide and adiponectin levels in type 2 diabetic patients / H Nakamura, H Jinzu, K Nagao, et al // Citation: Nutrition & Diabetes (2014) 4, e133; doi: 10.1038/nutd.2014.32 (published online 1 September 2014).

13. Plasma Free Amino Acid Profiles Predict Four-Year Risk of Developing Diabetes, Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, and Hypertension in Japanese Population / M Yamakado, K Nagao, A Imaizumi, et al // Sci Reports 5, Article number: 11918 (2015) doi:10.1038/srep11918.

PATHOGENETIC FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN OBESITY

S.A. Salekhov

Novgorod State University of Yaroslav Mudry, Russia

M.P. Salekhova

«Aland clinics Ltd», Karaganda, Kazakhstan

Annotation. In this article, based on the fundamental teachings of the dominant position of A.A. Ukhtomskii theory of functional systems Anokhin P.C., the doctrine of the general adaptation syndrome H Selye and laws endogenization pathological process has proved the concept of pathogenetic features of metabolic syndrome in obesity. When exposed to psychological stress increases the need of the central nervous system in glucose that prolonged exposure to the stressor, by anticipation, leads to a change in eating behavior, increase the amount of consumption of high-calorie food. Against this background the observed hyperlipidemia, weight gain and absolute blood volume, which leads to additional stress on the heart and predisposes to the development of cardiovascular diseases. It is noted the relative shortage of blood volume, which leads to activation of the sympathetic-adrenal system, peripheral vascular spasms, circulatory centralization, accompanied by hypertension. Furthermore, to ensure the preservation of brain glucose intensive insulin resistance develops. This in turn leads to the use as an alternative energy substrate amino acids, the deficit of which is accompanied by a decrease in protein synthesis, resulting in a decrease in oncotic pressure, disturbance of blood microcirculation and hypoxia. Daylight anaerobic catabolism due to hypoxia, increases the need for the central nervous system of glucose, which leads to compensatory hyperglycemia.

Key words: alimentary obesity, metabolic syndrome, hyperlipidemia, hypertension, type 2 diabetes, insulin resistance, hyperglycemia, anaerobic catabolism.

REFERENCES

1. Breitrose, Prudence E. History (of the Stanford Prevention Research Center). Stanford Prevention Research Center. Archived from the original on August 12, 2010. Retrieved August 12, 2010.

2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595—607. PMID 3056758. (Reprint: PMID 9058458).

3. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005;51:931-8. PMID 15746300.

4. Després J-P, Lemieux I. Review Article Abdominal obesity and metabolic syndrome // Nature 444, 881-887 (14 December 2006) | doi:10.1038/nature05488; Published online 13 December 2006.

5. Veber V.R. Polovnye i vozrastnyie osobennosti rasprostranennosti metabolicheskogo sindroma i otdelnykh faktorov ego razvitiya / V.R. Veber, M.N. Kopina. *Russ. med. zhurn.*, 2007. # 2. S. 10—12.

6. Veber VR, Kopina MN. Ozhirenie (etiologiya, patogeneza, klinicheskie rekomendatsii. Velikiy Novgorod, 2011.



7. Salehov S.A. Psihoemotsionalnaya informatsionno-energeticheskaya teoriya ozhireniya. Velikiy Novgorod — Almaty, 2014.

8. Anohin PK (1970) Teoriya funktsionalnoy sistemy. *Uspehi fiziol. nauk*, 1970, vol. 1, no. 1, pp. 19—54.

9. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Noxious Agents. *Nature*, 1936. 138, 32 (4 July 1936). doi: 10.1038/138032a0.

10. Selye H (1938) Adaptation Energy. *Nature* 141, 926 (21 May 1938). doi:10.1038/141926a0.

11. Influence of emotional and informational factors in implementation of coping strategies in psychological stress / SA Salekhov, MN Gordeev, YS Salekhova, IA Ko-

rabelnikova. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 2015. 11 (31): 147—154. Doi: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2015.11.31.24>.

12. Plasma amino acid profiles are associated with insulin, C-peptide and adiponectin levels in type 2 diabetic patients / H Nakamura, H Jinzu, K Nagao, et all. *Citation: Nutrition & Diabetes* (2014) 4, e133; doi: 10.1038/nutd.2014.32 (published online 1 September 2014).

13. Plasma Free Amino Acid Profiles Predict Four-Year Risk of Developing Diabetes, Metabolic Syndrome, Dyslipidemia, and Hypertension in Japanese Population / M Yamakado, K Nagao, A Imaizumi, et all. *Sci Reports* 5, Article number: 11918 (2015) doi:10.1038/srep11918.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Дергунов Анатолий Владимирович — д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Васильев Андрей Глебович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»