

**Обзорные статьи**

**Review Articles**

УДК 616-053.2

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2621115>

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ РОЗВИТКУ ОЖИРІННЯ ЯК  
НАСЛІДОК ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО ДИСБАЛАНСУ  
В ОРГАНІЗМІ (ОГЛЯД)**

**Гоженко А.І., Гришко Ю.М.**

*Українська медична стоматологічна академія, Полтава*

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ КАК  
СЛЕДСТВИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
ДИСБАЛАНСА В ОРГАНИЗМЕ (ОБЗОР)**

**Гоженко А. И., Гришко Ю. М.**

*Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава*

**PATHOGENETIC BASIS OF THE OBESITY DEVELOPMENT AS A  
CONSEQUENCE OF FUNCTIONAL-METABOLIC IMBALANCE IN  
THE ORGANISM (REVIEW)**

**Gozhenko A. I., Hryshko Yu. M.**

*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava*

**Резюме / Summary**

Many interrelationships in a body were shown to be realized via extracellular medium where two main systems of its realization exist, namely, homeostasis and functional-metabolic continuum (FMC). The presence of FMC system accounts for a dynamically adequate provision of activity of cells, organs and systems through a metabolic control of their inner medium. Disturbances in energetic FMC can lead to the formation of complex pathophysiological syndromes, of which metabolic syndrome (MS) is the most significant. The article presents the main theories of MS development. The concept of limitation of fat tissue capacity to increase its volume as a factor associating obesity to MS. According to this hypothesis it is possible to explain phenomenon of severe obesity without development of metabolic complications. The concept of obesity as a heterogeneous condition is discussed, pathogenetic mechanisms of insulin resistance (IR) formation in obesity are considered.

**Keywords:** *metabolism, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance.*

Большинство взаимосвязей в организме реализуются через внеклеточную среду, где существуют две основные системы ее организации — гомеостаз и функционально-метаболический континуум (ФМК). Наличие системы ФМК объясняет динамическое адекватное обеспечение функции клеток, органов и систем путем метаболической регуляции внутренней среды. Нарушения в энергетическом ФМК могут привести к формированию сложных патофизиологических син-

дромов, из которых наиболее значимым является метаболический синдром (МС). В статье приведены основные теории развития МС. Рассмотрена концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, объединяющий ожирение с МС. Согласно этой гипотезе можно объяснить феномен массивного ожирения без развития метаболических осложнений. Рассмотрены современные представления о гетерогенности ожирения, патогенетические механизмы формирования инсулинорезистентности (ИР) при ожирении.

**Ключевые слова:** метаболизм, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность.

Більшість взаємозв'язків в організмі реалізуються через позаклітинне середовище, де існують дві основні системи її організації — гомеостаз і функціонально-метаболический континуум (ФМК). Наявність системи ФМК пояснює динамічне адекватне забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічної регуляції внутрішнього середовища. Порушення в енергетичному ФМК можуть призвести до формування складних патофізіологічних синдромів, з яких найбільш значущим є метаболічний синдром (МС). В статті наведені основні теорії розвитку МС: глюкоцентрична, ліпоцентрична та адипокінова. Розглянута концепція обмеження здатності жирової тканини до збільшення свого об'єму як фактору, що поєднує ожиріння з МС. Згідно з цією гіпотезою можна пояснити феномен масивного ожиріння без розвитку метаболічних ускладнень. Розглянуті сучасні уявлення про гетерогенність ожиріння, патогенетичні механізми формування інсулінорезистентності (ИР) при ожирінні.

**Ключові слова:** метаболізм, метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність.

### Вступ

Параметри метаболізму первинно пов'язані з водним зовнішнім середовищем первинного океану, проте їх дія реалізується значною мірою в регуляції клітин і тому вони залежать від обміну речовин. У свою чергу, обмінні процеси зумовлюються станом і потребами функцій органів і систем. Отже, параметри метаболізму повинні обов'язково відповідати функціональним потребам, які багато в чому визначають стан і показники метаболізму. Сукупність цих взаємопов'язаних механізмів визначають як функціонально-метаболический континуум (ФМК) [1].

ФМК — це регуляція всіх інших параметрів пов'язаних з функцією клітин і тканинно-органичних утворень, і тому, незважаючи на важливість деяких з них, особливо глюкози, їх не слід

відносити до гомеостазу, так як зміна цих параметрів залежить від функціональних потреб, і розглядати їх слід як частину функціонально-метаболических взаємозв'язків [1,2].

Разом з тим, незважаючи на мінливість, зумовлену функціонально-фізіологічними причинами, система ФМК досить ефективно і постійно регулюється. При цьому слід підкреслити, що підтримується не суворо постійна константа позаклітинної рідини, а та концентрація метаболіту, яка адекватна до потреб функції в той чи інший період адаптивних реакцій організму.

Наявність системи ФМК є умовою динамічного адекватного забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічних змін внутрішнього середовища. До основних принципів

функціонування ФМК слід віднести взаємодію органів регуляторних і виконавчих [2].

Необхідно відзначити, що ФМК, з одного боку, свідчить про існування стійких зв'язків метаболізму і функції, але, з іншого, в залежності від особливостей адаптивних реакцій по відношенню до різних параметрів навколишнього середовища, механізми і параметри ФМК можуть певним чином змінюватися, адекватно до потреб організму.

У зв'язку з цим логічним є твердження про те, що взаємодія тканин, органів і систем здійснюється багато в чому через внутрішнє середовище організму, точніше — через позаклітинну рідину як гомеостазу, так і шляхом підтримки необхідного для тієї чи іншої функції метаболічного забезпечення, яке і забезпечує відповідне функціонування всіх клітин, що формують більш складні структури організму — органи і системи [1].

Збільшення функції будь-якої клітини завжди супроводжується зниженням енергетичного потенціалу, що і є сигналом про необхідність збільшення продукції АТФ, в першу чергу мітохондріями.

Системне енергетичне забезпечення функції органів і систем базується на метаболічному компоненті енергетичного ФМК, який забезпечується за рахунок підвищення рівня глюкози в позаклітинній рідині, що досягається шляхом мобілізації глікогену печінки, а потім і глюконеогенезу з одночасним збільшенням у позаклітинній рідині рівня ліпідів, які забезпечуються за рахунок мобілізації з жирових депо і перетворюються в печінці, нирках [2].

Слід звернути увагу на те, що існує інший шлях зміни рівня метаболітів крові — надходження їх із зов-

нішнього середовища через органи травлення. Звичайно, органи депонування, в першу чергу печінка і жирова тканина, істотно модулюють швидкість надходження метаболітів їжі в позаклітинне середовище, однак цей шлях значущий. Він також з успіхом використовується в дієтотерапії або може призвести навіть до патології, наприклад при аліментарній гіперглікемії і гіперхолестеринемії з явищами ожиріння, атеросклерозу. Отже, порушення в енергетичному ФМК можуть призвести до формування складних патофізіологічних синдромів, з яких найбільш значущим є метаболічний синдром [3, 2]. При загальному дисбалансі в метаболізмі надходження енергопластичних речовин перевищує їх використання, виникає функціонально-метаболічний дисбаланс.

Ожиріння і метаболічний синдром (МС) є фактором високого ризику розвитку системних порушень в організмі, що визначає ожиріння як важливу міждисциплінарну проблему. Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем. Ожиріння тісно корелює з розвитком захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, порушень опорно-рухового апарату та інших [4].

### **Патогенетичні механізми розвитку ожиріння**

Останнім часом дослідників найбільше приваблює концепція обмеження здатності жирової тканини до збільшення свого обсягу як фактора, що поєднує ожиріння з МС і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Сенс цієї концепції в тому, що жирова тканина має обмежені можливості максимального збільшення своєї маси, що зумовлене генетичними факторами і впливом зовнішнь-

ого середовища. Коли у конкретного індивідуума збільшення обсягу жирової тканини досягає своєї межі і вона не в змозі збільшувати власну масу, відбувається накопичення жирової тканини в органах, не пристосованих для даної функції, — в печінці, підшлунковій залозі (ПЗ), м'язах. Фактори, які можуть впливати на здатність жирової тканини до експансії — це генетично запрограмоване число преадипоцитів, програми адипогенеза, васкулогенез і т. д. [5].

В рамках цієї ж концепції розглядається значення відмінностей в наборах ядерних рецепторів, експресуємих в печінці здорових осіб або пацієнтів з НАЖХП. Зокрема, розвитку НАЖХП може сприяти надлишкова індукція ліпідами генетичних програм первинної жирової тканини в печінці. Така можливість показана на прикладі ізоформи ядерних рецепторів PPAR $\gamma$ 2. У фізіологічних умовах ця ізоформа експресується тільки в білій жировій тканині, але при позитивному енергетичному балансі вона активується ектопічно в печінці, що сприяє акумуляції жиру [5].

На підставі гіпотези про обмежену спроможність жирової тканини до експансії можна пояснити феномен масивного ожиріння, що не супроводжується тривалий час метаболічними ускладненнями. У публікаціях було показано, що надекспресія адипонектину у мишей AdTG-ob / ob призводить до безмежної експансії жирової тканини. Вага цих мишей на 50 % більше, ніж у звичайних тварин ob/ob, але вони залишаються чутливими до інсуліну без ектопічного накопичення жиру в печінці та інших органах і тканинах. Велика частина їх жирової тканини розташовується підшкірно. Якщо провести паралель з людиною, то варто відзначити, що рівень адипонектину — специфічного білка жирової тканини,

як правило, знижений у огрядних індивідуумів. Уже є дані про зниження вмісту адипонектину у 3 пацієнтів з мутацією PPAR $\gamma$ 2 [5, 6].

Коли жирова тканина втрачає здатність утримувати ліпіди для запобігання їх ектопії в інші органи, тип ліпідів стає більш важливий, ніж їх надмірна кількість. Відповідно привертає увагу концепція, що враховує значення специфічних типів ліпідів у розвитку метаболічних порушень у печінці, зокрема резистентності до інсуліну. Наприклад, накопичення тригліцеридів може відображати зростання ліпідного навантаження і, отже, розглядатися як позитивний адаптаційний процес, що підвищує буферну ємність печінки щодо забезпечення запасу енергії в менш токсичній формі [5].

Високий рівень вільних жирних кислот (ВЖК) сприяє розвитку інсулінорезистентності (ІР) і хронічної гіперглікемії. Це положення обґрунтовано шляхом інфузії ліпідів здоровим добровольцям, що призвело до розвитку ІР. Так виникло поняття про ліпотоксичність [7, 8]. Тобто в умовах ІР глюкоза перестає бути основним джерелом енергії. Це веде до активації ліполізу і утворення великої кількості ВЖК, що володіють потенціалом токсичності і реалізують метаболічні порушення в органах-мішенях [5].

Ключову роль у розвитку ожиріння відіграє ІР, яка формує складний комплекс метаболічних та функціональних порушень, що трансформується в МС [4]. Серед багатьох факторів, що ініціюють ІР основну роль відіграє споживання висококалорійної їжі та зниження фізичної активності. Але існує й інша думка щодо патогенезу ожиріння. Деякі науковці вважають, що головну роль у механізмі його розвитку відіграє характер розподілу жирової тканини [9], при цьому ІР не є необхідним діагностичним критерієм

метаболического синдрома або змінюється вторинно [10].

Механізм розвитку ІР ще остаточно невідомий. Хоча зниження чутливості рецепторів до інсуліну, як правило, поєднується з ожирінням, але ІР може розвиватись і незалежно від ожиріння. В деяких випадках ІР спостерігається у людей з фізіологічною масою тіла [11, 4, 5].

Формуванню доказового уявлення про гетерогенності ожиріння стали наукові дослідження, двох напрямків: одне з них було пов'язано з ретельним вивченням діаметра і числа жирових клітин і з виділенням на цій основі гіпертрофічної та гіперпластичної форми ожиріння [12,13,14], інше — з визнанням того, що можуть існувати групи людей як з надмірною масою тіла, але без ознак «звичайних» (тобто властивих багатьом випадків ожиріння) гормонально-метаболических порушень, так, і, навпаки, — з нормальною масою тіла, але з подібними порушеннями. Такі групи або стани були позначені в англійській науковій літературі [15, 16, 17, 18] відповідно МНО (metabolically healthy obese) і MONW (metabolically obese normal weight) [12].

#### **«Метаболічно здорові» особи з ожирінням (МНО)**

За наявними даними, частота виявлення подібної групи людей варіюється в межах 12-50 % від обстеженої популяції. Виявилось, що поряд зі збереженням чутливості до інсуліну групі осіб з ожирінням без ознак метаболических порушень властиві менший обсяг вісцерального жиру і нерідко початок ожиріння відзначався у молодому віці. Групі МНО (як і раніше, переважно формується на підставі поєднання ожиріння + нормоліпідемія + збереження чутливості до інсуліну) при

порівнянні зі «звичайним» ожирінням виявилися властиві: а) більш низький рівень в крові маркерів хронічного запалення типу інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини-6, С-реактивного білка, б1-антитрипсину; б) більш високий рівень адипонектину і відсутність помітних відмінностей по концентрації лептину в крові; в) менш виражені ознаки дисфункції ендотелію; г) раннього атеросклерозу; д) відносно низька концентрація в крові інсуліноподібного фактору росту 1-го типу; е) менший діаметр адипоцитів; ж) більш високий рівень природних кілерів (NK), а також емоційно-особистісні та психовегетативні розлади [12,19]. Отже, зв'язок МНО зі збереженням на визначеному рівні чутливості до інсуліну видається цілком реальним. [19]. «Сприятливість» МНО швидше за все відносна, і цей стан може займати проміжне положення між «звичайним» ожирінням і нормальною масою тіла [12].

#### **Саркопенічне ожиріння (sarcopenic obesity)**

Під саркопенією зазвичай розуміється зниження м'язової маси, і в той період, коли спочатку звернули увагу на такий варіант ожиріння, саме дефіциту м'язової тканини і приділялася увага. При цьому вбачалася аналогія з процесом старіння, якому поряд зі збільшенням кількості жиру в тілі нерідко притаманне зменшення маси скелетної мускулатури [12].

Метаболическі ознаки ожиріння в осіб з нормальною масою тіла (MONW)

Зростаючий інтерес до цього стану проявився після того, як з'ясувалося, що для 6-9 % людей з ознаками МС характерна нормальна маса тіла [12]. Таким чином, навіть у людей без надлишкової маси тіла (IMT < 25,0) або при дуже невеликому перевищенні зазначеної межі частота МС досить



велика, що вже в чималому ступені виправдовує існування самого поняття MONW [16, 18]. Для людей з ознаками MONW характерні збільшення окружності талії, помірне підвищення в крові концентрації прозапальних цитокінів; поєднання метаболічних ознак ожиріння та нормальної маси тіла частіше зустрічається в певних етнічних групах, зокрема у жителів Центральної і Південної Азії. Також є ознаки порушень адипогенезу, збільшення частки жиру в тілі навіть при нормальному ІМТ, і зниження витрати енергії, пов'язаного з фізичною активністю. Це відрізняє групу MONW від групи МНО і змушує замислюватися про наслідки для здоров'я людини всієї обговорюваної проблеми в цілому [12].

Що стосується питання про необхідність впливати на такі стани, як МНО, то він до теперішнього часу вирішується неоднозначно. Хоча як і раніше є чимало прихильників лікування ожиріння незалежно від його «типової приналежності», вже досить давно висловлюється точка зору про те, що подібний підхід до МНО може виявитися неефективним і навіть контрпродуктивним [15, 17], оскільки, наприклад, на тлі дієти з обмеженою енергетичною цінністю у жінок з МНО-статусом зазначалося прогресування ІР [15]. Отже, вивчення проблеми клінічної гетерогенності ожиріння вважається за необхідне і вимагає продовження досліджень в цьому напрямку [12].

Синдром ІР розвивається в ситуації, коли в умовах гіперліпідемії, гіперглікемії і активного поглинання ЛПДНЩ клітинам не вистачає екзогенних жирних кислот для утворення ацетил-КоА і синтезу АТФ, що відбувається при реалізації пальмітинового варіанту метаболізму субстратів синтезу АТФ [4].

Ендогенні пептиди, що утворюються при надмірному протеолізі, вик-

ликають зміну конформації інтегральних мембранних білків та рецепторні дисфункції. Але головну роль у зниженні чутливості тканин до інсуліну відіграють пострецепторні дефекти інсулінозалежного транспорту глюкози. ІР і МС тісно пов'язані з первинним клітинним дефектом сигнального шляху інсуліну. Виділяють декілька типів ІР: фізіологічний, метаболічний, ендокринний та неендокринний. Метаболічна ІР характерна для ЦД типу 2 та декомпенсації ЦД типу 1, а також для ожиріння [4].

До цього часу дискутується питання про те, яке значення має ІР — це реакція патологічна чи фізіологічна. Відомо, що фізіологічна ІР характеризується тим, що вона обмежується певними органами і тканинами і не має системного характеру [20, 21]. Патологічна ІР відзначається стійкістю, тенденцією до прогресування та сприяє розвитку ЦД-2, МС, атеросклерозу і АГ. Підвищення апетиту та переїдання при ожирінні призводять до перевантаження інсулярного апарату. В огляді С. М. Генеса ще в 1974 році приведені дані про підвищення функції ПЗ у осіб з ожирінням: вміст імунореактивного інсуліну в крові після навантаження глюкозою у осіб з ожирінням був в 2-4 рази більший, ніж у осіб з нормальною масою тіла. Після зменшення маси тіла і об'єму адипоцитів цей показник нормалізувався [22]. Показано, що при ослабленні реакції людей на навантаження глюкозою спостерігається гіпертрофія острівцевої тканини ПЗ. У людини від народження до зрілості об'єм і число адипоцитів збільшується в 4-5 разів. Після зниження маси тіла у людей і тварин з надмірною масою тіла усуваються всі порушення ІР, що заперечує первинну ІР жирової та м'язової тканини. С. М. Генес [22] більш обґрунтованим вважає таке уявлення: первинна гіперфагія супроводжується

гіперглікемією, гіперінсулінемією і гіпертрофією в-клітин ПЗ. Остання обумовлює гіперінсулінемію натщесерце і гіперсекрецію інсуліну після навантаження глюкозою. ІР виникає унаслідок гальмування передачі сигналу після зв'язування інсуліну з рецептором, що може розвиватися через підвищення концентрації глюкози в крові, яка знижує чутливість в-клітин до інсуліну. Глюкозотоксичність чітко корелює з ІМТ, ІР [4].

Більшість авторів розглядають МС як сполучення патогенетично взаємопов'язаних факторів, причиною розвитку яких є ІР. Патогенетичну основу синдрому ІР складають взаємопов'язані порушення обміну ліпідів, вуглеводів, системне запалення, а також оксидативний стрес [23].

Підвищений вміст вільних жирних кислот в плазмі крові натщесерце є раннім маркером ІР. Механізм виникнення ІР обумовлений властивістю вільних жирних кислот блокувати фосфорилування інсулінових рецепторів. Хронічне підвищення вмісту ВЖК в крові викликає зниження синтезу інсуліну, його секреції та індукує апоптоз бета-клітин ПЗ [4].

Високожирова дієта підвищує синтез ХС, фосфоліпідів і ТГ, що доведено експериментально після навантаження пальмітиновою кислотою. Жирні кислоти гальмують ферменти тканинного дихання, викликають дисфункцію рецепторів PPAR- $\gamma$ , тобто потенціюють ІР та інші прояви ожиріння і МС [24]. Даний механізм впливу жирних кислот автори визначили поняттям «адипогенотоксикоз» [4].

У патогенезі ожиріння виділяють три основних механізми, а саме: переїдання, недостатню мобілізацію жиру із депо, надмірне утворення жиру із вуглеводів. Отже, моделювання ІР реалізує ці три механізми [4].

Важливим є розкриття механізмів розвитку ІР та її найбільш ранніх проявів. В експерименті ряд авторів моделювали ІР за допомогою дексаметазону (15 мг/кг) протягом 8 тижнів. При цьому розвивалась ІР системного і локального (в гепатоцитах) характеру [25]. Автори роблять висновок про те, що ІР може виникати первинно без попереднього ожиріння або гіперліпідемії. У відповідь на знижену чутливість тканин-мішеней до дії інсуліну розвивається гіперінсулінемія, яка носить компенсаторний характер, так як підтримує нормальний рівень глюкози [4].

Після першого періоду ожиріння (адаптації), настає другий, або патологічне ожиріння. Патологічне ожиріння, пов'язане з ІР, має характерну особливість. Цей жир має вісцеральне (абдомінальне) розташування, тобто відкладається в клітинах печінки, м'язів, серця, судинної стінки та інших органів, концентруючись в ділянці очеревини [26]. Навпаки, в нормі жири депонуються в адипоцитах, і цей жировий прошарок розташовується підшкірно та набагато рівномірніше розподіляється в організмі. У зв'язку з цим, патологічні жирові відкладення прийнято називати ектопічними [27]. Встановлено, що поява саме ектопічного, але не вісцерального жиру веде до розвитку ІР та метаболічних змін [27]. Результати, отримані на тваринних моделях і з пацієнтами, показують, що ступінь вираженості ІР корелює з накопиченням жирів всередині клітин, а не в міжклітинному просторі [28]. Саме внутрішньоклітинні ліпіди порушують передачу сигналу від рецептора інсуліну і знижують інсулін-залежне захоплення глюкози в клітинах нежирових тканин, викликаючи розвиток ІР і ЦД2. Цей фізіологічний механізм узгоджується з уявленнями про те, що ІР розвивається раніше в печінці і скелет-

них м'язах, тоді як жирова тканина якийсь час залишається інсулін-чутливою. Швидше за все, ІР виявляється насамперед у печінці, і лише потім розвивається в інших органах, причому з різною часовою затримкою. Тривалі ектопічне накопичення жирів у печінці (ожиріння) веде до розвитку НАЖХП [26].

В останні роки в загальних рисах з'ясовано механізм розвитку ІР в печінці. Він пов'язаний з активацією «нових» ізоформ протеїнкінази С (PKC) ліпідними метаболітами, але не іонами Ca<sup>2+</sup>, як цього додатково вимагають типові ізоформи PKC. Прямо або опосередковано, «нові» ізоформи PKC порушують сигналізацію від рецептора інсуліну всередину клітини. Ектопічне накопичення ліпідів в гепатоцитах підвищує рівень діацилгліцеридів, які і є активаторами «нових» PKC. Вміст діацилгліцеридів у ліпідних краплях в цитоплазмі гепатоцитів огрядних людей чітко корелює з активністю PKCε і зі ступенем ІР. Слід особливо відзначити, що ліпідний механізм за участю PKC є головним, якщо не єдиним, що забезпечує розвиток ІР в печінці у людей [26].

Роль PKC в розвитку ІР в жировій тканині не продемонстрована. Особливості фізіології цієї тканини дозволяють припускати, що там реалізуються інші механізми. На відміну від міоцитів і гепатоцитів, адипоцити в нормі містять багато тригліцеридів і динамічно змінюють їх рівень і склад. Як наслідок, вони постійно мають високий рівень діацилгліцеридів, який значно перевищує той, що необхідний для повної активації будь-яких PKC. Тому механізм розвитку ІР в цій тканині поки неясний. Можливо, він задіює запалення, стресові реакції або дисфункцію мітохондрій. Однак слід пам'ятати, що ІР в цій тканині виникає як продовження патологічних змін в

печінці і м'язах [26].

Цілком очевидно, що в розвитку ожиріння велику роль відіграє позитивний баланс енергії, що виникає при її недостатній витраті і надмірному споживанні їжі. На епідеміологічному рівні існує суворі кореляція між ожирінням і ЦД. Цей зв'язок призвів до розуміння того, що рівень ІР у індивідуума підвищується паралельно з його жировою масою [5].

Сучасні уявлення про патогенез MC можливо представити з позицій трьох основних теорій — глюкоцентричної, ліпоцентричної, адипокінової, які в різні історичні періоди були основними патогенетично обґрунтованими. Згідно з глюкоцентричною теорією в основі розвитку ЦД 2 типу та MC лежить ІР периферичних тканин та компенсаторна гіперінсулінемія, яка є наслідком ІР. Гіперінсулінемія сприяє проліферації гладком'язових клітин, дисфункції ендотелію, гіперактивації іонообмінного транспорту кальцію та натрію, ожирінню, гіперлептинемії. Ці ефекти є пусковими механізмами формування та прогресування інших компонентів MC [29].

Згідно з ліпоцентричною теорією, ключову роль у розвитку MC відіграє абдомінально-вісцеральна жирова тканина. Абдомінальне ожиріння (АО) розглядається як головний та обов'язковий компонент MC, тому що саме АО найбільш тісно корелює з іншими компонентами MC.

За науковими даними, у 88 % хворих з АО зустрічається ІР, незалежно від ступеня ожиріння, у той час як при гіноїдному типі ІР виявляють у 32 % хворих і частіше при ожирінні 2–3 ступеня. Абдомінальний жир володіє значною метаболічною активністю та є головним джерелом ВЖК, секретує велику кількість адипокінів, які безпосередньо надходять у портальну систему та печінку [29].



Жирова тканина є дифузною ендокринною залозою, яка синтезує ряд гормонів і біологічно активних речовин. Нормальні рівні адипокінів мають фундаментальне значення для підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Жирова тканина продукує адипоцитокіни, відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин, а розвиток адипоцитарної дисфункції є одним із механізмів прогресування ІР [4].

Ліпоцентрична теорія пов'язана з тим, що з ліпоцитів під впливом на них ліпопротеїнової ліпази вивільняється надмірна кількість ВЖК. Ефективно інгібувати ліполіз інсуліну не дозволяє ІР. Надлишок ВЖК знижує чутливість печінки та інших тканин до інсуліну вторинно, насамперед внаслідок порушень у пострецепторній передачі інсулінового сигналу, що обумовлює порочне коло в патогенезі МС. Як результат, ВЖК у печінці підвищують продукцію холестерину [29].

При ожирінні ліпоцити накопичують жир та гіпертрофуються, а щільність інсулінових рецепторів на поверхні ліпоцита знижується. За принципом зворотного зв'язку це є сигналом до збільшення продукції інсуліну в-клітинами ПЗ. Ці механізми пояснюють закономірність — чим більше гіпертрофічне ожиріння, тим вище гіперінсулінемія. Після встановлення ендокринологічної активності жирової тканини, основних позицій гіпоталамо-гіпофізарної теорії й ролі лептину ліпоцентрична теорія трансформувалась в адипокінову, [30, 31] згідно з якою не зміни енергетичного субстрату перебудови адипоцитів, а вплив на організм сигнальних молекул, що виробляються ліпоцитами, є основою формування дисметаболических порушень, компонентів МС, які є взаємобтяженими "порочними" ланками патологічного процесу [29].

## Висновки

Наявність системи ФМК пояснює динамічне адекватне забезпечення функції клітин, органів і систем шляхом метаболічної регуляції внутрішнього середовища. Отже, з'ясування ролі та механізмів ФМК можливо допоможе в майбутньому зрозуміти як функціональна адаптація до надлишку енергетичних субстратів, що викликає регуляторні перебудови стає стійкою, патологічною.

## Література

1. Гоженко А. И. Теория болезни. — Одесса: Феникс, 2017. — 142 с.
2. Гоженко А. И. Функционально-метаболический континуум / А.И. Гоженко // Журнал НАМН України. — 2016. — Т.22, №1. — С. 3-8.
3. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // J. Hypertens. — 2005. — 23, Suppl 1. — P. S9-S17.
4. Тарасенко К. В. Метаболические нарушения у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції: дис...доктора медичних наук: 14.01.01 / Тарасенко Костянтин Володимирович. — Полтава, 2016. — 364 с.
5. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская / Российский журнал гастроэнтерологии. Гепатологии, колопроктологии. — 2010. — Т.20, №1. — С. 4-13.
6. Расин А. М., Кайдашев И. П., Расин М. С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном бронхите // Укр. тер. журн. — 2006. — № 2. — С. 100–108.
7. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С. В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. — 2013. — № 5.

- С. 61-66.
8. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння і та її ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 2, ч. 1 (62). — С. 229-231.
  9. Серов В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В. Н. - Серов // Акушерство и гинекология (приложение). — 2006. — С. 9-10.
  10. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела. / В. Н. Покусаева, Н. К. Никифоровский, К. Б. Покусаева [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60, № 4. — С. 60-64.
  11. Шибанова Е. И. Современные представления об инсулинорезистентности вне и во время беременности / Е. И. Шибанова, Л. Е. Мурашко, Е. И. Дегтярева // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 6. — С. 6-9.
  12. Берштейн Л. М. (2010) «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? / Л. М. Берштейн, И. Г. Коваленко // Проблемы эндокринологии. — 2010. — №3, С. 47–51.
  13. Квачевская Ю. О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: Автореф. дис..... канд. мед. наук. Ст-Петербург 2000; 25.
  14. Косыгина А. В., Васюкова О. В. Жировая ткань и роль адипо- цитокинов. Пробл. эндокринологии. 2009; 1: 44—50.
  15. Романцова Т. И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Ожирение и метаболизм 2008; 4: 17: 2—10.
  16. Adult Treatment Panel III final report. Circulation 2002; 106: 10: 3143—3421.
  17. Aguilar-Salinas C. A., Garcia E. G., Robles L. et al. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 10: 4075—4079.
  18. Allan C. A, Strauss B. J., McLachlan R. I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. Int J Impot Res 2007; 19: 448—457.
  19. Karelis A. Metabolically healthy but obese individuals. Lancet 2008; 372: 9646: 1281—1283.
  20. Титов В. Н. Инсулин — гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — № 4. — С. 27-38.
  21. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 5. Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 6. — С. 64-70.
  22. Генес С. Г. Тучность и функции в-клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы / С. Г. Генес // Клиническая медицина. — 1974. — № 7. — С. 25-32.
  23. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции / Т. В. Талаева, Л. Л. Вавилова, В. В. Братусь // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 1. + С. 64-82.
  24. Эндокринно-генетические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний / Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, А. Ю. Ковалевский [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. + 2008. + № 1. + С. 12-18.
  25. Вавилова Л. Л. Моделювання інсулінорезистентності та комплексу супутніх метаболічних порушень за допомогою дексаметазону / Л. Л. Вавилова, Т. А. Крячок, Т. В. Талаєва // Фізіологічний журнал. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 56-58.
  26. Ткачук В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воротников // Сахарный диабет. — 2014. -№2. — С. 29-40.
  27. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad N. A, Patterson BW,

- et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106 (36): 15430–15435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
28. Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*. 2010; 375 (9733): 2267-2277. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60408-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4)
  29. Амбросова Т. М. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу / Т. М. Амбросова // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013. — Т. 13, вип. 4, С. 215-220.
  30. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* — 2003. — V. 60. — P. 56-59.
  31. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* — 2002. — V. 3. — P. 85-101.
- References**
1. Gozhenko A. I. Disease theory. — Odessa: Fenix, 2017. — 142 с.
  2. Gozhenko A. I. Functional-metabolic continuum / A. I. Gozhenko // *Journal of the NAMS of Ukraine*. — 2016. — Vol.22, №1. — P. 3-8.
  3. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // *J. Hypertens.* — 2005. — 23, Suppl 1. — P. S9-S17.
  4. Tarasenko K. V. Metabolic disorders in pregnant women with obesity of varying degrees, their association with obstetric complications and justification of pathogenetic correction: dis. Doctor of medicine: 14.01.01 / Tarasenko Konstantin Volodymyrovich. — Poltava, 2016. — 364 p.
  5. V. T. Ivashkin, M. V. Maevskaya Lipotoxicity and metabolic disturbances in obesity / Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, coloproctology*. — 2010. — T.20, №1. — P. 4-13.
  6. Rasin A M, Kaidashev I. P, Rasin M. S. Peroxis proliferator-activating receptors and their role in systemic inflammation, atherogenesis, arterial hypertension and chronic obstructive bronchitis // *Ukr. ter. journal*. — 2006. — No. 2. — P. 100-108.
  7. Gordyunina S. V. Insulin resistance in pregnancy (review of literature) / S. V. Gordyunina // *Problems of endocrinology*. — 2013. — No. 5. — P. 61-66.
  8. Tarasenko K. V. Progressive development of insulin resistance in vaginous wives for engaging in fatigue and suffering from severe stress in the production of leptin and C-reactive protein / K. V. Tarasenko // *Tavrishesky mediko-biologicheskyy vestnik*. -2013. -T. 16, No. 2, part 1 (62). — P. 229-231.
  9. Serov V. N. Metabolic syndrom: gynecological problems / V. N. Serov // *Obstetrics and gynecology (application)*. — 2006. — P. 9-10.
  10. Carbohydrate and fat metabolism with different gestational increase in body weight. / V. N. Pokusaeva, N. K. Nikiforovsky, K. B. Pokusaeva [and others] // *Problems of endocrinology*. — 2014.- Vol. 60, No. 4.- P. 60-64.
  11. Shibanova E. I. Modern ideas about insulin resistance outside and during pregnancy / E. I. Shibanova, LE Murashko, EI Degtyareva // *Obstetrics and Gynecology*. — 2009. — No. 6. — P. 6-9.
  12. Bernshtein L.M. (2010) “Metabolically healthy” individuals with obesity and metabolic signs of obesity in individuals with normal body weight: what is behind this? / LM Bershtein, I.G. Kovalenko // *Problems of endocrinology*. — 2010. — № 3, P. 47-51.
  13. Kvachevskaya Yu.O. Features of endometrial cancer in insulin resistance syndrome: Abstract. dis.... cand. honey. sciences. St. Petersburg 2000; 25.
  14. Kosygina AV., Vasiukova O.V. Fat tissue and the role of adipocytes. *Probl endocrinol* 2009; 1: 44-50.
  15. Romantsova T.I. Pathogenetic approach

- to the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism* 2008; 4: 17: 2-10.
16. Adult Treatment Panel III final report. *Circulation* 2002; 106: 10: 3143—3421.
  17. Aguilar-Salinas C. A., Garcés E. G., Robles L. et al. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 10: 4075—4079.
  18. Allan C. A., Strauss B. J., McLachlan R. I. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res* 2007; 19: 448—457.
  19. Karelis A. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008; 372: 9646: 1281—1283.
  20. Titov V. N. Insulin — humoral factor of energy supply to the biological function of locomotion / V. N. Titov // *Clinical laboratory diagnostics*. — 2014. — No. 4. — P. 27-38.
  21. Svartz V. Ya. Inflammation of adipose tissue. Part 5. Interrelation with physiological insulin resistance / V. Ya. Shvarts // *Problems of endocrinology*. — 2011. — No. 6. — P. 64-70.
  22. Genes S. G. Obesity and functions of  $\beta$ -cells of the insulin pancreas apparatus / SG Genes // *Clinical medicine*. — 1974. — No. 7. — P. 25-32.
  23. Talaeva T. V. Insulin resistance: pathogenetic significance and possibilities of pharmacological correction / T. V. Talaeva, L. L. Vavilova, V. V. Bratus // *Ukrainian Cardiological Journal*. — 2009. — No. 1. — P. 64-82.
  24. Endocrine-genetic switching as a promoter of major non-infectious diseases / L. M. Bershtein, E. V. Tsirlina, A Yu. Kovalevsky [and others] // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. — 2008. — No. 1. — P. 12-18.
  25. Vavilova L. L. Modeling of insulin resistance and a complex of accompanying metabolic disorders using dexamethasone / L. L. Vavilova, T. A. Kryachok, T. V. Talaeva // *Physiological journal*. — 2009. — Vol. 55, No. 3. — P. 56-58.
  26. Tkachuk V. A. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development / V. A. Tkachuk, A.V.Vorotnikov // *Diabetes mellitus* — 2014. -№2. -P. 29-40.
  27. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed B. S, Pietka T, Abumrad N. A, Patterson B.W., et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; 106 (36): 15430–15435. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904944106>
  28. Samuel V. T., Petersen K. F., Shulman G. I. Lipid-induced insulinresistance: unravelling the mechanism. *The Lancet*. 2010; 375 (9733): 2267-2277. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60408-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60408-4)
  29. Ambrosova T. M. Adipokines in metabolic syndrome: theory of pathogenesis / T. M. Ambrosova // *Actual problems of modern medicine*. 2013. — V. 13, №. 4, P. 215-220.
  30. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* — 2003. — V. 60. — P. 56-59.
  31. Mertens I. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* — 2002. — V. 3. — P. 85-101.

*Впервые поступила в редакцию 22.12.2018 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*