

В.Я. Шварц

## Инфекция как фактор патогенеза ожирения

Клиника реабилитации «Бад Колберг», Parkallee 1, Rehabilitationsklinik Bad Colberg, D — 98663 Bad Colberg, Германия

В обзоре обсуждается роль аденовируса 36, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Trypanosoma cruzi* в развитии ожирения. Заражение указанными микроорганизмами ведет к развитию ожирения у животных; у людей с ожирением чаще обнаруживаются антитела к ним. В качестве причины развития ожирения обсуждается активация компонентами микроорганизмов рецепторов врожденного иммунитета — TLR2 и TLR4, локализующихся в жировой ткани. Насыщенные жирные кислоты, как и липополисахариды, входящие в состав микроорганизмов, являются лигандами TLR2 и TLR4. За счет активации TLR2 и TLR4 они способствуют развитию воспаления жировой ткани, и инсулинрезистентности, тем самым, развитию ожирения. Активация TLR2 и TLR4 при инфекции, угнетая чувствительность к инсулину жировых, печеночных и мышечных клеток, ведет к повышению уровня в крови глюкозы и жирных кислот, тем самым обеспечивая иммунные процессы энергетическими субстратами.

**Ключевые слова:** жировая ткань, воспаление, иммунная система, Toll-подобные рецепторы, ожирение

V.Я. Schwarz

## Infection as a obesity pathogenesis factor

Rehabilitationsklinik Bad Colberg, Parkallee 1, D-98663 Bad Colberg, Germany

В последние годы весьма оживленно обсуждается гипотеза об инфекционной природе ожирения. В настоящем обзоре приведены результаты клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие как в пользу, так и против представления об ожирении как инфекционном заболевании. Также дискутируются возможные патогенетические механизмы развития ожирения под влиянием микроорганизмов.

Основания для постановки вопроса взаимосвязи ожирения и инфекции являются:

- 1) эпидемиологический рост ожирения;
- 2) наличие компонентов иммунной системы в жировой ткани и феномена воспаления жировой ткани (ВЖТ) при ожирении;
- 3) необходимость кишечной микрофлоры для развития ожирения.

Установлено, что у животных, выращенных в стерильных условиях, высококалорийная диета не приводит к ожирению [1].

Регистр заболеваемости и исследования больших контингентов лиц показывают скачкообразный рост ожирения в индустриально развитых странах с начала 80-х годов прошлого столетия [2]. В период 1980—2000 гг. заболеваемость ожирением среди

взрослых возросла в 2 раза, среди детей и подростков — в 3 раза [3]. ВОЗ признала ожирение эпидемией современности [4]. Подобный рост заболеваемости ожирением в течение жизни одного поколения трудно объяснить генетическими факторами или простым увеличением калорийности употребляемой пищи. С позиций современных знаний эпидемиологический рост любого заболевания наилучшим образом объясняется его инфекционным началом. Чрезвычайно высокий темп увеличения заболеваемости ожирением в последние десятилетия послужил основой гипотезы инфекционной природы этого процесса [5]. Ее доказательством служит обнаружение в крови, различных органах, в том числе непосредственно в жировой ткани, антител к различным микроорганизмам, а также развитие ожирения у животных при их инфицировании. В качестве возбудителей ожирения дискутируются вирусы, в первую очередь, аденовирусы, микробы (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*), паразиты (*Trypanosoma cruzi*).

Развитие ожирения при вирусной инфекции впервые было описано Lyons с соавторами в 1982 г. [6], наблюдавшими массивное ожирение с гипертрофией и гиперплазией адипоцитов у мышей-альбиносов, которые были инфицированы CDV (Canine Distemper Virus). Этот вирус поражает центральную нервную систему и реплицируется в нейронах и клетках глии, вызывает функционально-морфологи-

Для корреспонденции: Шварц В.Я., д.м.н., проф., ведущий врач клиники реабилитации «Бад Кольберг», руководитель отделения «Сахарный диабет и гастроэнтерологические заболевания». E-mail: schwarzmedizin@web.de.

ческие изменения гипоталамуса [7]. CDV не патогенен для человека, однако человеческий вирус кори родственен CDV и относится к тому же семейству парамиксовирусов [6]. В последующие годы были выявлены вирусы, вызывающие ожирение у цыплят, крыс, мышей, обезьян. Среди этих вирусов SMAM-1 был первый, для которого найдена ассоциация с ожирением у человека [8]. Так как этот аденовирус животных может способствовать развитию ожирения у людей, то были детально исследованы аденовирусы человека. Оказалось, что среди 51 аденовируса (Ад) человека три способны вызывать ожирение у животных: Ад36 и Ад37 — у цыплят, Ад5 — у мышей, Ад36 — у цыплят, крыс, хомяков и обезьян [8, 9]. Ожирение у человека способен вызывать лишь Ад36, обладающий необычно высокой аффинностью к жировой ткани.

При исследовании антител к Ад36 у 502 жителей США было установлено, что 30 % лиц с ожирением и 11% с нормальным весом являются носителями вируса [10]. У людей с антителами к Ад36 был достоверно повышен индекс массы тела (ИМТ), а уровень холестерина и триглицеридов в крови был снижен [10]. Наличие антител к Ад2, Ад31, Ад7 в этой группе лиц не коррелировало с ИМТ или липидами крови. Исследование 89 пар близнецов, один из которых имел антитела к Ад36, а другой — нет, убедительно продемонстрировало, что наличие вируса в организме ассоциируется с развитием ожирения [10]. При наличии антител к Ад36 количество жира в организме и ИМТ были достоверно выше.

Экспериментальные исследования позволяют утверждать, что Ад36 реализует свои эффекты в жировой ткани. Заражение Ад36 вызывало у цыплят и мышей ожирение преимущественно за счет висцерального жира [11]. Несмотря на наличие ожирения, в этих экспериментах не находили повышение липидов в крови, что соответствует данным, полученным при исследовании людей. Спустя 4 дня интраназального или интраперитонеального введения культуры Ад36 масса эпидидимального жира у крыс увеличивалась на 23% и содержала вирусную мРНК [12]. Вирусная ДНК определялась в печени, мозге и жировой ткани. Причем количество ДНК Ад36 в жировой ткани коррелировало с массой жирового депо организма [5]. Неожиданным был факт снижения уровня цитокинов крови при заражении крыс вирусом. Кроме того, найдено, что Ад36 приводит к угнетению выработки лептина [13]. Возможно, что изменения секреции адипокинов и цитокинов лежат в основе повышения чувствительности к инсулину адипоцитов, выделенных у инфицированных крыс [13].

При заражении обезьян Ад36 прирост массы тела был в 4 раза выше, чем в контроле, а масса висцерального жира увеличивалась на 66%. У обезьян также найдено уменьшение содержания холестерина в крови. Вирус определялся в тканях мозга, легких, печени, мышц и жировой ткани даже спустя 7 месяцев после заражения. В опытах с переливанием крови было показано, что вирус может от больной обезьяны к здоровой передаваться через кровь.

Ад36 стимулировал дифференцировку преадипоцитов, полученных у человека и животных, с достоверно более быстрой выработкой ферментов, контролирующих накопление жиров и дифференцировку клеток [8, 9, 13, 14]. В другой серии исследований показано, что не только Ад36 ускоряет дифференцировку преадипоцитов, но и Ад31 и Ад37, в то время как Ад2 на этот процесс не влияет [14].

У крыс, инфицированных Ад36, уровень базального инсулина был ниже, а чувствительность тканей к инсулину выше в сравнении с неинфицированными [9]. Уровень норэпинефрина в паравентрикулярных ядрах и уровень кортикостерона в крови были ниже у инфицированных крыс. Авторы заключили, что развитие ожирения связано не только с влиянием Ад36 на жировую ткань, но и на ЦНС [9]. Насколько эти результаты можно экстраполировать на человеческий организм — неясно.

Следует отметить, что экспрессия генов Ад36 в культуре адипоцитов подавляется под действием противовирусного средства цидофавира [15]. Особенно уменьшается экспрессия генов фрагмента 1, ответственного за дифференцировку преадипоцитов и накопление триглицеридов [16].

Представленные данные указывают на возможную роль Ад36 в патогенезе ожирения у человека. Действие вируса, по-видимому, реализуется в жировой ткани, где он ускоряет образование зрелых адипоцитов и повышает их чувствительность к инсулину. Этот механизм, а также активация ферментов синтеза липидов [13], может лежать в основе стимуляции накопления жира в адипоцитах.

Наряду с вирусами развитию ожирения могут способствовать бактериальные патогены. При наличии метаболического синдрома у 1791 жителя Ирана старше 25 лет найдено достоверное увеличение содержания в крови IgG-антител к *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, CMV (Cytomegalovirus), herpes simplex virus type 1 [17]. Титр антител к указанным микроорганизмам в этой группе коррелировал с уровнем С-реактивного белка (С-РБ). Хотя повышение уровня С-РБ неспецифический показатель воспаления, эти результаты могут служить указанием на то, что ВЖТ при ожирении коррелирует с бактериальным и вирусным инфицированием организма.

Почти аналогичное исследование проведено у 985 жителей Швеции, Эстонии и Исландии (средний возраст 42 года, ИМТ 25,6 кг/м<sup>2</sup>). В этом исследовании определяли антитела к *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, CMV, herpes simplex virus type 1, *Toxoplasma gondii*, вирусу гепатита А, Эбштейн—Бар вирусу [18]. Среди этих микроорганизмов лишь содержание в крови антител к *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* коррелировало с ожирением. В этой работе не установлено связи между титром антител и величиной С-РБ. Авторы делают вывод, что ожирение, ассоциированное с *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori*-инфекцией, не сопровождается системным воспалением. При исследовании 174 больных с различными проявлениями атеросклероза найдено, что титр антител (IgA, IgG) к *Chlamydia pneumoniae* прямо коррелировал с ИМТ и уровнем С-РБ в крови [19]. Авторы заключили, что инфицирование *Chlamydia pneumoniae* может иметь значение в развитии ожирения и атеросклероза, а также характерных для этих заболеваний воспалительных реакций. Механизм развития ожирения под действием *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* остается неясным. Одним из возможных механизмов может быть инсулинрезистентность (ИР). Установлено, что у мышей с ожирением при заражении *Chlamydia pneumoniae* развиваются ИР и диабет [20].

Указывается на роль бактерий полости рта в развитии ожирения. Исследование 313 женщин с ожирением и 232 с нормальным весом показало у первых достоверное повышение бактериальной заселенности полости рта, в первую очередь за счет *Streptococcus pneumoniae* [21]. Высказана гипотеза, что при увеличении количества бактерий в полости рта ожирение может быть обусловлено стимуляцией аппетита и/или повышением секреции фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) с последующим развитием ИР и угнетением образования адипонектина.

Особое место занимает внутриклеточный паразит *Typhlozoon cruzi*, который вызывает болезнь Шагаса, эндемичную в Латинской Америке. Установлена ассоциация между болезнью Шагаса и ожирением и сахарным диабетом 2-типа (СД2). Заболеваемость СД2 достоверно выше при поражении *T. cruzi* по сравнению с общей популяцией [22, 23]. Интересно, что у мышей с моделью диабета или ожирением при заражении *T. cruzi* наблюдается более высокая смертность. Также найдено накопление паразита в адипоцитах зараженных мышей, сохранявшееся практически у животного всю жизнь [24]. Это указывает на то, что жировые клетки являются резервуаром паразита. Заражение адипоцитов паразитом обуславливает накопление макрофагов в жировой ткани [25], указывающее на развитие ВЖТ. Механизм развития

ожирения и диабета при болезни Шагаса неясен. Если у части людей при болезни Шагаса диагностируется диабет, то у мышей при заражении паразитом выявляется снижение уровня глюкозы в крови [24]. Возможно это результат повреждения гепатоцитов вследствие инвазии печени. Хотя  $\beta$ -клетки поджелудочной железы при заражении *T. cruzi* не изменены, у пораженных животных уровень инсулина крови снижен, что согласуется с достоверным снижением секреции инсулина при болезни Шагаса у людей [23].

В эксперименте при заражении *T. cruzi* найдено изменение секреции адипокинов и цитокинов. Образование адипонектина уменьшено, несмотря на пониженный уровень гликемии. Уровень лептина также снижался, резистина и ингибитора активатора плазминогена-1 — не менялся, а интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО $\alpha$  — повышался [24].

Изолированные адипоциты также удалось инфицировать паразитом. При этом, зараженные клетки изолированной культуры в сравнении с контрольными клетками продуцировали меньше адипонектина и больше ФНО $\beta$ , интерферона- $\gamma$ , ИЛ-1- $\beta$  [17]. Остается неясным являются изменения образования адипокинов и цитокинов следствием инфицирования *T. cruzi* или отражением неспецифической слабо выраженной воспалительной реакции, характерной для ожирения.

Совокупность результатов исследования лиц с болезнью Шагаса, инфицированных животных и изолированной культуры адипоцитов свидетельствует, что жировые клетки являются мишенью для *T. cruzi* и служат резервуаром для паразита. При заражении меняется функциональное состояние адипоцитов, а также развивается ВЖТ. В итоге меняется спектр продуцируемых жировой тканью адипокинов, цитокинов, протеинов. По-видимому, они ответственны, по крайней мере частично, за развитие ожирения и СД-2 при болезни Шагаса.

Таким образом, при ожирении чаще, чем у лиц с нормальным весом, обнаруживаются в крови антитела к ряду микроорганизмов. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что инфицирование животных приводит к развитию ожирения. Полученные данные демонстрируют, что только определенные виды микроорганизмов способствуют ожирению у людей и животных. По-видимому, это обусловлено аффинностью к жировой ткани, а также способностью активировать в последней воспалительные процессы.

На основании представленных данных обосновывается гипотеза об инфекционном происхождении ожирения. Однако полученные результаты свидетельствуют не только в пользу, но и против этой гипо-

тезы. С одной стороны, у большинства больных ожирением не обнаруживаются антитела к микроорганизмам, в частности, антитела к Ад36 выявляются не более чем у трети исследованных лиц с ожирением [10]. С другой стороны, наличие антител, т.е. инфицирование, далеко не всегда сопровождается ожирением.

Признавая возможность развития ожирения при заражении микроорганизмами следует указать, что в клинической практике более существенны инфекционные воспалительные процессы и высокая частота осложнений при инфицировании лиц с повышенным весом. Например, после хирургических вмешательств у больных с ожирением чаще развиваются нозокомиальные инфекции, кожные инфекции, инфекции органов дыхания, хуже заживают послеоперационные раны [26]. Лица с предиабетом и СД-2, также страдающие ожирением, чаще и дольше болеют туберкулезом в сравнении с больными без превышения веса. Одной из причин повышенной чувствительности к инфекции при ожирении является снижение функциональной деятельности макрофагов жировой ткани: они теряют способность к фагоцитозу, а также демонстрируют нарушение окислительного потенциала [27]. Следовательно, высокая частота обнаружения антител к микроорганизмам в крови лиц с ожирением может быть отражением не столько патогенетической роли инфекции, сколько свидетельством дисфункции иммунной системы и нарушения защитных свойств макроорганизма. Наконец следует подчеркнуть, что до настоящего времени при применении самых различных противовирусных и антибактериальных средств у лиц с ожирением не наблюдалось снижения веса. Впрочем, данный довод как свидетельство против инфекционной природы ожирения имеет лишь относительное значение. В этих исследованиях динамика веса регистрировалась лишь как сопутствующий параметр. Возможность и эффективность применения антимикробной терапии для лечения ожирения специально не исследовалась. По крайней мере, при селективном поиске с помощью информационных систем в англо- и немецкоязычной литературе мы не выявили публикаций о применении противовирусных и антибактериальных средств с целью лечения ожирения.

В качестве аргумента, свидетельствующего об инфекционном происхождении ожирения, дискутируется наличие в составе жировых клеток компонентов иммунной системы и развитие воспалительной реакции в жировой ткани при ожирении. ВЖТ установлено при ожирении в эксперименте и клинике и характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, гипоксией, сдвигом секреции адипокинов и нарушениями метаболизма жировой ткани, а также повышением уровня в крови таких неспецифических маркеров воспаления, как С-РБ,

фибриноген, лейкоциты, коррелирующих с выраженностью процесса [28]. ВЖТ не имеет клинических проявлений. Его диагностика основывается на основании результатов гистологического исследования биоптата жировой ткани.

Морфологические изменения при ВЖТ достаточно типичны и в то же время имеют признаки, которые присущи воспалению других органов и тканей. Наиболее характерным является инфильтрация макрофагами, преимущественно локализующимися вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов. Инфильтрация макрофагами висцерального жира существенно больше, чем подкожного, прямо коррелирует со степенью ожирения и значительно увеличивается в период накопления жира с бурным повышением веса. При этом макрофаги могут составлять до 40% всех клеток жировой ткани. Снижение веса сопровождается уменьшением числа макрофагов в жировой ткани.

Следует указать, что проведенные многочисленные морфологические исследования жировой ткани при ожирении убедительно свидетельствуют о наличии воспалительных изменений. Однако все эти исследования микроорганизмы, за исключением *T. Sugi*, в жировой ткани не выявили. ВЖТ обычно рассматривается как процесс асептический.

Особый интерес к ВЖТ обусловлен открытием в мембране жировых клеток ведущих компонентов врожденного иммунитета — Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLRs), в первую очередь TLR4 [29]. Определенную роль играют также TLR2, хотя их количество и значение уступают TLR4. При ожирении увеличивается число TLR4, TLR2, TLR1 и TLR6 в мембранах адипоцитов. [30]. TLRs распознают молекулярные компоненты бактерий, вирусов, грибов и др. патогенов и активируют провоспалительные сигнальные пути в ответ на микробные патогены. Естественными лигандами TLRs являются составные компоненты микроорганизмов (бактериальные липопротейны, липополисахариды, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, вирусная двуспиральная РНК, вирусная ДНК). Следует указать, что насыщенные, но не ненасыщенные жирные кислоты, также как и липополисахариды (ЛПС) способны активировать TLR4 [31, 32]. TLRs рассматриваются как носители эволюционной памяти многоклеточных организмов о том, что такое «свое» и как оно отличается от «чужого». Они играют решающую роль в протекции против инфекции, а также обеспечении нормальной флоры кишечника.

Роль TLR4 в развитии ожирения следует из данных исследований грызунов, у которых генетически методами эти рецепторы были удалены. Оказалось, что высококалорийная пища, закономерно при-

водившая к ожирению, у животных без TLR4 этот эффект не вызывала [33]. При отсутствии кишечной флоры у животных, выращенных в стерильных условиях, также невозможно вызвать ожирение путем избыточного кормления [1]. Причина заключается в отсутствии ЛПС. Источником ЛПС является микрофлора кишечника: при гибели грамотрицательных бактерий компонент их мембраны транслоцируется в капилляры кишечника и затем в циркулирующую кровь. Связывание ЛПС с TLR4 ведет в адипоцитах к активированию различных внутриклеточных киназ, что приводит к транслокации нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки [31, 34], где он стимулирует транскрипцию многих генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины и другие компоненты врожденного иммунитета. Активация TLRs ведет в адипоцитах к синтезу провоспалительных факторов: ИЛ-6, ФНО-α, а также хемокинов [35, 36], влияет на секрецию таких адипокинов, как лептин, резистин, адипонектин [37, 38]. Развивающиеся в ответ на активацию TLRs внутриклеточные реакции, изменение секреции многочисленных регуляторных субстанций приводят паракринным и эндокринным путем к изменению процессов метаболизма и воспалению как в жировой, так и в других тканях и органах. Наибольшее значение для наблюдающихся сдвигов метаболических процессов имеет развитие ИР, которая особенно выражена в мышечных, печеночных и жировых клетках. В частности, активация TLR4 вызывает ИР адипоцитов [39], мышечных клеток [40], гепатоцитов [41].

В результате ИР в адипоцитах активируются процессы липолиза и высвобождение свободных насыщенных жирных кислот и триглицеридов, в гепатоцитах усиливается гликогенолиз. Наиболее важным следствием ИР является угнетение усвоения глюкозы в мышечных клетках, а также в гепатоцитах и адипоцитах. Вследствие указанных реакций в крови повышаются уровень глюкозы и липидов, которые в качестве энергетических и пластических субстратов эссенциальны для функциональной деятельности клеток иммунной системы. Глюкоза является основным поставщиком энергии для иммунной системы [24, 42]. Роль липидов сложнее: они составляют большую и функционально наиболее важную часть клеточных мембран, определяя особенности рецепторов клеток и внутриклеточных структур [43]. О роли липидов свидетельствует уже то, что жировая клетчатка всегда окружает лимфоузлы [33]. Этим соседством созданы анатомические предпосылки обеспечения иммунных клеток липидами. При активации локальной иммунной реакции наблюдается усиление липолиза в адипоцитах, окружающих лимфоузлы. Именно этим можно

объяснить то, что при болезни Крона, сопровождающейся генерализованным уменьшением массы жировой ткани, содержание жира в мезентериальных лимфатических узлах повышается [44]. В свете этого неудивительно, что структура липидов в дендритных и лимфоидных клетках лимфоузлов коррелирует со структурой липидов окружающих их адипоцитов [45]. С другой стороны установлено, что активированные иммунные клетки располагают механизмами, способствующими повышенному усвоению ими глюкозы и липидов [43, 46, 47].

Представленные результаты позволяют высказать мнение о том, что физиологическое значение описанных процессов (активация TLRs клеток жировой ткани, а также, возможно, печеночных и мышечных клеток, последующее повышение выделения глюкозы и липидов) заключается в адекватном обеспечении иммунных реакций энергетическим и пластическим материалом. То, что потребность в липидах и глюкозе повышается при активации иммунной системы хорошо документировано. При сепсисе (состоянии, максимально мобилизирующем иммунитет) наблюдается увеличение выделения эндогенных энергетических субстанций: уровень триглицеридов и глюкозы в крови достоверно повышается [24]. Эти клинические наблюдения подтверждены экспериментальными исследованиями. При бактериальном воспалении у крыс в жировых клетках усиливается липолиз и высвобождение жирных кислот в кровь, а в печеночных клетках угнетается окисление жирных кислот и кетогенез [48]. Примечательно, что активация TLR4 адипоцитов стимулирует в них высвобождение насыщенных жирных кислот, которые в свою очередь способны связываться с TLR4 и вызывать в адипоцитах те же процессы, что и ЛПС. Эта реакция, обуславливая активацию TLR4 после элиминации возбудителя, обеспечивает повышение уровня глюкозы и липидов в крови и, тем самым, процессы выздоровления в постинфекционном периоде.

Описанная физиологическая реакция может приобрести черты патологического процесса и обусловить развитие различных заболеваний. Одной из наиболее важных причин нарушения указанной схемы является недостаточный энергетический баланс. В результате избыточного питания у современного человека возникает непредусмотренное эволюцией состояние, когда к поступившим с пищей глюкозе и липидам присоединяются эти же субстанции из печени и адипоцитов вследствие активации TLRs насыщенными жирными кислотами и развития ИР жировых, печеночных и мышечных клеток. В итоге растет уровень гликемии, аккумулируются жиры и повышается уровень насыщенных жирных кислот и триглицеридов в крови. В условиях нево-

стребованности энергетических субстратов стимуляция TLRs нарастает, развивается дисфункция иммунной системы, локальные и системные процессы воспаления. Надо полагать, что именно в этом заключается ключевой механизм развития ВЖТ.

Внедрение ряда микроорганизмов может эти реакции усугублять. Накопленные данные указывают на определенное сходство действия микроорганизмов и избытка пищи: оба фактора активируют врожденную иммунную систему, TLRs, повышают выделение энергетических субстратов и вызывают воспалительный процесс. При инфекции эти реакции являются компонентом защиты организма и обеспечивают его выживание. При переедании эти же реакции неадекватны и ведут к развитию ожирения. С нашей точки зрения, нельзя утверждать, что ожирение есть результат инфекции. Однако то обстоятельство, что насыщенные жирные кислоты и компоненты структур микроорганизмов являются лигандами рецепторов врожденной иммунной системы и вызывают идентичные физиологические и патофизиологические реакции, свидетельствует о возможности кумулятивного действия диетических излишеств и некоторых видов микроорганизмов.

Как на TLRs влияют микроорганизмы, которые, возможно, играют роль в развитии ожирения, не изучалось. Однако факт повышения уровня ЛПС при инфицировании *Chlamydia pneumoniae* [19] свидетельствует о возможности активации этих рецепторов. Каким именно путем различные виды микроорганизмов способствуют ожирению остается неясным. Несомненно, что пути и механизмы воздействия вирусов, микробов и паразитов на метаболизм и функционально-морфологическое состояние жировой ткани весьма различны.

Какими бы убедительными и привлекательными не были гипотезы, объясняющие развитие ожирения под действием микроорганизмов, результатами соответствующих исследований они еще окончательно не доказаны. Не вызывает сомнений, что ожирение сопровождается ВЖТ. Однако его инфекционное происхождение не может считаться установленным. На современном этапе развития науки ведущим фактором развития ВЖТ следует признать избыток поступления энергетических субстратов и ожирение. Пока не будет установлена роль микроорганизмов в этих процессах и проведены соответствующие клинические исследования нельзя рекомендовать такие терапевтические мероприятия как вакцинацию или применение противовирусных и антибактериальных препаратов для лечения и предупреждения ожирения. Ни в коем случае не следует отказываться от доказанных и проверенных практикой принципов профилактики и лечения ожирения. Физически активный

образ жизни, рациональное питание, предусматривающее избегание переедания, ограничение калорийности, уменьшение количества насыщенных жирных кислот (животных жиров), относительное увеличение ненасыщенных жирных кислот (растительных жиров) и продуктов с повышенным содержанием балластных веществ остаются краеугольными в профилактике и лечении ожирения.

### Список литературы

1. *Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — Vol. 104. — P. 979–984.
2. *Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Johnson C.L.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 // JAMA. — 2002. — Vol. 288(14). — P. 1723–1727.
3. *Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L.* et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002 // JAMA. — 2004. — Vol. 291(23). — P. 2847–2850.
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing a global epidemic: report of a WHO consultation on obesity // World Health. Organ. Tech. Rep. Ser. — 2000. — Vol. 894. — P. i-xii 1–253.
5. *Atkinson R.L.* Could viruses contribute to the worldwide epidemic of obesity? // Int. J. Pediatr. Obes. — 2008. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 37–43.
6. *Lyons M.J., Faust I.M., Hennes R.B.* et al. A virally induced obesity syndrome in mice // Science. — 1982. — Vol. 216(4541). — P. 82–85.
7. *Griffond B., Verlaeten O., Belin M.F., Risold P.Y., Bernard A.* Specific alteration of the expression of selected hypothalamic neuropeptides during acute and late mouse brain infection using a morbillivirus: relevance to the late-onset obesity? // Brain Res. — 2004. — Vol. 1022(1–2). — P. 173–181.
8. *Dhurandhar N.V., Israel B.A., Kolesar J.M.* et al. Increased adiposity in animals due to a human virus // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — Vol. 24(8). — P. 989–996.
9. *Pasarica M., Shin A.C., Yu M.* et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats // Obesity (Silver Spring). — 2006. — Vol. 14(11). — P. 1905–1913.
10. *Atkinson R.L., Dhurandhar N.V., Allison D.B.* et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids // Int. J. Obes. (Lond.). — 2005. — Vol. 29(3). — P. 281–286.
11. *Dhurandhar N.V., Israel B.A., Kolesar J.M.* et al. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25(7). — P. 990–996.
12. *Pasarica M., Loiler S., Dhurandhar N.V.* Acute effect of infection by adipogenic human adenovirus Ad36 // Arch. Virol. — 2008. — Vol. 153. — P. 2097–2102.
13. *Vangipuram S.D., Yu M., Tian J.* et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells // Int. J. Obes. (Lond.). — 2007. — Vol. 31(1). — P. 87–96.
14. *Whigham L.D., Israel B.A., Atkinson R.L.* Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2006. — Vol. 290(1). — P. R190–R194.

15. **Rathod M., Vangipuram S.D., Krishnan B.** et al. Viral mRNA expression but not DNA replication is required for lipogenic effect of human adenovirus Ad-36 in preadipocytes // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2007. — Vol. 31(1). — P. 78–86.
16. **Rogers P.M., Fusinski K.A., Rathod M.A.** et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2008. — Vol. 32. — P. 397–406.
17. **Nabipour I., Vahdat K., Jafari S.M.** et al. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: The Persian Gulf Healthy Study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 25–39.
18. **Thjodleifsson B., Olafsson I., Gislason D.** et al. Infections and obesity: A multinational epidemiological study // *Scand. J. Infect.* — 2008. — Vol. 40. — P. 381–386.
19. **Lajunen T., Vikatmaa P., Bloigu A.** et al. Chlamydial LPS and high-sensitivity CRP levels in serum are associated with an elevated body mass index in patients with cardiovascular disease // *Innate Immun.* — 2008. — Vol. 14(6). — P. 375–382.
20. **Wang C., Gao D., Kaltenboeck B.** Acute Chlamydia pneumoniae reinfection accelerates the development of insulin resistance and diabetes in obese C57BL/6 mice // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 200(2). — P. 279–287.
21. **Goodson J.M., Groppo F.C., Halem S., Carpino E.** Is obesity an oral bacterial disease? // *J. Dent. Res.* — 2009. — Vol. 88(6). — P. 519–523.
22. **dos Santos V.M., da Cunha S.F., Teixeira Vde P.** et al. Frequency of diabetes mellitus and hyperglycemia in chagasic and non-chagasic women // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* — 1999. — Vol. 32. — P. 489–496.
23. **Guariento M.E., Saad M.J., Muscelli E.O., Gontijo J.A.** Heterogenous insulin response to an oral glucose load by patients with the indeterminate clinical form of Chagas' disease // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1993. — Vol. 26. — P. 491–495.
24. **Desruisseaux M.S., Nagajoythi, Trujillo M.E.** et al. Adipocyte, Adipose Tissue, and Infectious Disease // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75. — P. 1066–1078.
25. **Combs T.P., Nagajoythi S., Mukherjee** et al. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 24085–24094.
26. **Dowsey M.M., Choong P.F.** Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2009. — Vol. 467(6). — P. 1577–1581.
27. **Neels J.G., Olefsky J.M., Desai M.** et al. Inflamed Fat: what starts the fire? // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 33–35.
28. **Шварц В.** Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55, №4. — С. 44–49.
29. **Шварц В.** Жировая ткань как орган иммунной системы // *Цитокины и воспаление*. — 2009. — Т. 8, №4. — С. 3–10.
30. **Poulain-Godefroy O., Le Bacquer O., Plancq P., Lecoeur C., Pattou F., Fruhbeck G., Froguel P.** Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue // *Mediators Inflamm.* — 2010; 2010:823486. Epub 2010 Mar. 22.
31. **Brikos C., O'Neill L.A.** Signaling of toll-like receptors // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 183. — P. 21–50.
32. **Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J.** et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 84–91.
33. **Davis J.E., Gabler N.K., Walker-Daniels J., Spurlock M.E.** Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — Vol. 16(6). — P. 1248–1255.
34. **Bes-Houtmann S., Roche R., Hoareau L.** et al. Presence of functional TLR2 and TLR4 on human adipocytes // *Histochemistry and Cell Biology*. — 2007. — Vol. 127(2). — P. 131–137.
35. **Chen J.X., Stinnett A.** Critical role of the NADPH oxidase subunit p47phox on vascular TLR expression and neointimal lesion formation in high-fat diet-induced obesity // *Lab. Invest.* — 2008. — Vol. 88(12). — P. 1316–1328.
36. **Poulain-Godefroy O., Froguel P.** Preadipocyte response and impairment of differentiation in an inflammatory environment // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2007. — Vol. 3. — P. 662–667.
37. **Schaeffler A., Gross P., Buettner R.** et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity // *Immunology*. — 2009. — Vol. 126. — P. 233–245.
38. **Anderson P.D., Mehta N.N., Wolfe M.L.** et al. Innate immunity modulates adipokines in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92(6). — P. 2272–2279.
39. **Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K.** et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // *Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — Vol. 116(11). — P. 3015–3025.
40. **Reyna S.M., Ghosh S., Tantiwong P.** et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57(10). — P. 2595–2602.
41. **Cai Dongsheng, Yuan Minsheng, Frantz Daniel F.** et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B // *Nature medicine*. — 2006. — Vol. 11(2). — P. 183–190.
42. **Ciofani M., Zuniga-Pflucker J.C.** Notch promotes survival of pre-T cells at the b-selection checkpoint by regulating cellular metabolism // *Nat. Immunol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 881–888.
43. **Alonso M.A., Millan J.** The role of lipid rafts in signaling and membrane trafficking in T lymphocytes // *Journal of Cell Science*. — 2001. — Vol. 114(22). — P. 3957–3965.
44. **Pond C.M.** Paracrine relationships between adipose and lymphoid tissues: implications for the mechanism of HIV-associated adipose redistribution syndrome // *Tr. Immun.* — 2003. — Vol. 24. — P. 13–18.
45. **Schaeffler A., Schoelmerich J., Buechler C.** Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in intestinal and mesenteric diseases // *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. — 2005. — Vol. 2(2). — P. 103–111.
46. **Mattacks C.A., Sadler D., Pond C.M.** The effects of dietary lipids on dendritic cells in perinodal adipose tissue during chronic mild inflammation // *Br. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 91. — P. 883–892.
47. **Magee T., Pirinen N., Adler J., Pagakis S.N., Parmryd I.** Lipid rafts: cell surface platforms for T cell signaling // *Biological Research*. — 2002. — Vol. 35(2). — P. 127–131.
48. **Igarashi M., Yamatani K., Fukase M.** et al. Sepsis inhibits insulin-stimulated glucose transport in isolated rat adipocytes // *Nature medicine*. — 1992. — P. 87–90.

Поступила 10.05.13