

Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов

Ким О. Т., Драпкина О. М.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

В настоящее время ожирение стало одной из самых серьезных проблем общественного здоровья. Оно ежегодно уносит миллионы жизней во всем мире из-за его связи со многочисленными ассоциированными заболеваниями и приводит к значительным социальным и экономическим потерям. Общеизвестно, что ожирение является результатом взаимодействия генов и окружающей среды, и предрасположенность к нему лежит в нашем эволюционном прошлом. В настоящем обзоре обсуждается роль жировой ткани в процессе эволюции человека, факторы, определяющие склонность человека к ожирению, основные гипотезы происхождения ожирения и вытекающие из них потенциальные стратегии профилактики и лечения. Также рассматриваются эволюционное значение висцеральной жировой ткани и некоторые этнические и гендерные особенности, связанные с ее распределением.

Ключевые слова: ожирение, ожирение/эволюционная теория, гипотеза экономного генотипа, гипотеза экономного фенотипа, ги-

потеза экономного эпигенома, гипотеза дрейфа генов, гипотеза страхования, висцеральное ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность академику РАН Намазовой-Барановой Л. С. за ценные советы и замечания, высказанные в процессе написания статьи.

Поступила 29/10-2021

Рецензия получена 17/11-2021

Принята к публикации 25/11-2021



Для цитирования: Ким О. Т., Драпкина О. М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. doi:10.15829/1728-8800-2022-3109

Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes

Kim O. T., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Currently, obesity has become one of the most serious public health problems. It takes millions of lives worldwide every year due to its association with numerous diseases and leads to significant social and economic losses. It is generally accepted that obesity is the result of the interaction of genes and environment, and the predisposition to it lies in our evolutionary past. This review discusses the role of adipose tissue in human evolution, the factors specifying a person's predisposition to obesity, the main hypotheses for obesity origin, and potential prevention and treatment strategies arising from them. The evolutionary significance of visceral adipose tissue and some ethnic and sex characteristics associated with its distribution are also considered.

Keywords: obesity, obesity/evolutionary theory, thrifty gene hypothesis, thrifty phenotype hypothesis, thrifty epigenome hypothesis, drift gene hypothesis, insurance hypothesis, visceral obesity.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to Academician of RAS Namazova-Baranova L. S. for valuable advices and comments during the writing of this article.

Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: olgakimt06@gmail.com

Received: 29/10-2021

Revision Received: 17/11-2021

Accepted: 25/11-2021

For citation: Kim O. T., Drapkina O. M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):3109. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3109

ЖТ — жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, Ож — ожирение, СД — сахарный диабет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: +7 (901) 507-49-87

[Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

“Как бы нам ни хотелось верить, что все обстоит иначе, всеобщая любовь и благополучие вида как целого — концепции в эволюционном плане бессмысленные”

Ричард Докинз, британский этолог и эволюционный биолог.

Введение

С точки зрения эволюции рост показателей ожирения (Ож) в мире беспрецедентен. Возможно, это самое быстрое популяционное изменение антропометрического показателя человека из происходивших когда-либо. Впервые в истории на планете людей с ожирением и избыточным весом больше, чем страдающих от недоедания [1]. За период 1975–2016гг количество случаев Ож возросло примерно втрое. В 2016г 39% взрослых в возрасте ≥ 18 лет имели избыточный вес, а 13% страдали Ож [1]. При существующих тенденциях прогнозируется, что к 2050г избыточный вес будет у 45% населения земного шара, а 16% будут иметь Ож [2].

Ож является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД) 2 типа, а также усугубляет течение аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний. В 2019г Ож занимало 5-е место в структуре факторов риска преждевременной смерти во всем мире и ежегодно ~3 млн человек умирают из-за избыточного веса или Ож [1, 3].

Существует вероятность, что столь неблагоприятные тенденции могут нивелировать исторические достижения в области здравоохранения, обусловленные снижением бремени инфекционных болезней и улучшением питания. Это отчасти можно объяснить нечетким пониманием патогенеза Ож. Эпидемиологические исследования, показавшие, что Ож связано с многочисленными заболеваниями, привели к рассмотрению жировой ткани (ЖТ) как “токсичной”, и выводам, что чем меньше жира, тем лучше, по аналогии с патологией, вызванной инфекционными агентами. Только недавно ученые начали анализировать физиологическое значение ЖТ для организма и рассматривать ее как эндокринный орган, находящийся при Ож в патологическом состоянии [4].

Цель обзорной статьи — анализ концептуальной роли ЖТ и вероятных эволюционных механизмов, лежащих в основе текущей глобальной эпидемии Ож. Принципы эволюционной биологии применимы к каждой биологической системе на всех уровнях и позволяют интерпретировать явления, часто кажущиеся несвязанными и непонятными [5]. Понимание эволюционных сил, сформировавших метаболический контроль человека, имеет важное значение для борьбы с современной эпидемией Ож.

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary, по ключевым словам: “evolution”, “adipose tissue”, “obesity”, “evolutionary origin of obesity” “висцеральное ожирение”, годы поиска — 2011–2021.

Эволюционное значение ЖТ

Адаптация — это ключевой эволюционный процесс, в результате которого организмы приспосабливаются для жизни и размножения в своей среде обитания. В течение многих тысячелетий человечество, как и все другие формы жизни, боролось за ограниченные пищевые ресурсы. В результате под давлением естественного отбора сформировалась метаболическая бережливость — адаптивная стратегия, позволяющая эффективно использовать энергию за счет ее накопления или снижения расхода [6]. Спячка, снижение репродукции, вариабельность скорости роста, размера тела и компромиссное распределение ресурсов между энергоемкими органами — это лишь некоторые из способов, которые биологические организмы используют для достижения метаболической бережливости. Среди этих стратегий накопление энергии является доминирующим механизмом, а ЖТ — ее парадигмой. Хранение энергии в виде липидов — это высококонсервативный механизм, сформированный биологическими организмами в процессе филогенеза. Он позволяет выживать и воспроизводить потомство в условиях дефицита пищи. Липиды обладают высокой энергетической емкостью (вдвое большей, чем углеводы), нерастворимы в воде, поэтому хранятся в клетке без нарушения осмотического градиента. Эти качества делают липиды универсальным средством накопления энергии во всем животном мире [7].

Прокариоты и одноклеточные эукариоты хранят липиды во внутриклеточных органеллах — липидных каплях, многоклеточные организмы развили специализированные клетки. У червей липиды откладываются в клетках кишечника и кожи, у рыб, амфибий, рептилий и млекопитающих — в клетках печени и адипоцитах ЖТ. Практически все клетки обладают способностью накапливать липиды. Но в адипоцитах энергетическая емкость достигает своего предела, обеспечивая долговременную защиту от колебаний периодов голода и изобилия [8]. Следовательно, запасы липидов необходимы для организма и, чем больше их объем, тем более длительный период нехватки энергии может компенсировать организм.

Человек в процессе эволюции сформировал несколько особенностей, для которых требуется большое количество энергии. Это большой головной мозг, составляющий ~2% от общей массы тела, но потребляющий до 20% общего объема энергии у взрослого человека и до 80% у ребенка. Большое

количество ЖТ у детей (~29% у мальчиков и ~32% у девочек) может гарантировать обеспечение мозга энергией за счет переключения на альтернативный путь кетоза в условиях быстрого роста и возможного дефицита энергии [9, 10].

Достаточное количество ЖТ важно для относительно долгого, по сравнению с другими млекопитающими, периода беременности и грудного вскармливания у человека. Известно, что в условиях нехватки пищи энергия направляется на процессы, способствующие выживанию, а не росту и репродукции. Состояния дефицита энергии, такие как недоедание и тяжелые физические нагрузки, связаны с нарушениями менструального цикла, зачатия и вынашивания беременности [11].

Будучи долгоживущим видом, человек выработал сложные механизмы иммунной защиты для выживания в условиях множества угроз окружающей среды. Активированная иммунная система нуждается в богатых энергией субстратах, которые должны поступать из внутренних и внешних запасов энергии (гликоген, белки, триглицериды или свободные жирные кислоты). В условиях острого воспаления эти требования значительно возрастают. К примеру, если расход энергии при базальном метаболизме, в среднем, составляет ~7000 кДж/день (~1600 ккал/день), при обычной активности ~10000 кДж/день (~2400 ккал/день), то при сепсисе и обширных ожогах возрастает до 15000 и 20000 кДж/день ~3600 и 4800 ккал/день, соответственно [12].

Кроме того, липиды являются компонентом клеточной стенки, а передача сигналов липидами модулирует множество жизненных функций клетки [13].

Тот факт, что ожирение широко распространено среди людей, а липодистрофические синдромы, сопровождающиеся потерей ЖТ — чрезвычайно редки, свидетельствует о том, что накопление жира обеспечивало избирательное преимущество, а состояния, характеризующиеся истощением, напротив, подвергались отрицательному отбору [14].

У человека ЖТ распределена по всему телу, главным образом в висцеральном и подкожном депо, а также в отдельных областях, связанных с различными тканями. В совокупности создается картина жирового органа, состоящего из множества анатомически обособленных депо с разнообразными и, как правило, узкоспециализированными функциями. ЖТ двунаправленно взаимодействует с близлежащими органами, модулируя их функцию и изменяясь в ответ. Она обеспечивает теплоизоляцию тела. В областях, прилегающих к скелету, ЖТ несет биомеханические амортизирующие функции (лицевое, суставное, подошвенное и ладонное депо), доставляет липиды к органам с высокой энергетической потребностью (сердце, лактирующая молочная железа, мышцы), регулирует кроветворение в костном мозге, выполняет иммунную роль

в органах, граничащих с внешней средой (подкожная и висцеральная ЖТ) [15].

Исходя из высокой энергетической ценности, фенотипической пластичности и множества депо ЖТ, ее можно считать универсальным соматическим капиталом, координирующим энергетические компромиссы между конкурирующими биологическими функциями с помощью сигнальных механизмов.

Однако у стратегии накопления липидов имеются и недостатки. С увеличением массы тела возрастают и потребности в энергии. При этом индивидуум, накопивший больше жира, увеличивает способность компенсировать периодический голод, но это будет происходить за счет увеличения потребления энергии для поддержания возросшей массы тела (МТ). Еще одно последствие увеличения МТ — снижение двигательной активности. Для добычи двигательные способности являются важными при побеге от хищников, тогда как для хищников они играют основную роль в получении достаточного количества пищи [16].

Таким образом, оптимальный уровень запаса жира зависит от того, как положительные аспекты Ож сочетаются с отрицательными, и форма этого компромисса будет зависеть от окружающей среды, с которой сталкивается организм [17].

Существует множество механизмов, регулирующих МТ и энергетический обмен. Структуры, ответственные за эти процессы, расположены не в коре головного мозга, ответственной за принятие сознательных решений, а в филогенетически более древних структурах среднего и промежуточного мозга и кишечнике. Хотя люди способны осознанно ограничивать потребление пищи на небольшие периоды времени, основные механизмы регуляции потребления пищи находятся вне сознательного контроля [18]. Этот факт дает ответ на вопрос, почему многим людям так сложно удержаться от переедания, несмотря на осознание его негативных последствий.

Эволюционные теории Ож

Высокая распространенность такого пагубного состояния как Ож, в сочетании с его неравномерным распределением среди различных популяций давно интересовала ученых-эволюционистов. К настоящему времени существует большое количество гипотез об эволюционном происхождении эпидемии Ож.

В 1962г генетик Neel J. выдвинул гипотезу экономного генотипа для объяснения, почему определенные популяции более склонны к развитию Ож и СД. Эта гипотеза основана на предположении, что в процессе эволюции люди постоянно подвергались периодам голода и изобилия. Во время голода люди, которые запасали больше энергии, имели больший шанс выжить и произвести потомство. Следовательно, путем естественного отбора в попу-

ляции закреплялись гены, способствующие более эффективному накоплению жира в периоды изобилия. Следование этой стратегии в современной пищевой среде, которую сравнивают с “непрерывным пиршеством”, привело к Ож [19].

Эта гипотеза стала достаточно популярной и частично подтверждается современными научными данными. Гипотеза экономного генотипа подразумевает наличие идентифицируемых генетических полиморфизмов. В 2018г с помощью полногеномного поиска ассоциаций было обнаружено ~300 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с Ож. Однако в совокупности они объясняют не >3-5% всех случаев Ож [20].

Основное критическое замечание заключается в том, что “гены бережливости” должны способствовать набору МТ во время изобилия у современных племен охотников-собирателей, живущих в досельскохозяйственных условиях. Однако установлено, что они не накапливают большого количества жировых отложений в промежутках между периодами голода [21]. Кроме того, эта гипотеза предсказывает, что люди, живущие в более холодном климате и с частыми эпизодами голода, подверглись бы более сильному давлению естественного отбора на “бережливые гены” и были бы более склонны к Ож. Но у жителей стран Европы, проживающих в условиях умеренного, а в некоторых регионах, и субарктического климата и имеющих богатую историю войн и эпидемий, наблюдается относительно низкая распространенность Ож и СД 2 типа. Напротив, жители тихоокеанских островов Науру, Островов Кука и Палау, проживающие в зоне тропиков и почти не страдавшие от голода, в настоящее время имеют самые высокие показатели Ож в мире [22].

Другие исследователи объясняют эти факты “перевернутой” гипотезой экономного генотипа, утверждая, что гены, обеспечивающие устойчивость к Ож и другим метаболическим нарушениям, являются современной адаптацией. Гипотеза Baschetti R. (1998) о генетически неизвестных продуктах предполагает, что европейцы частично адаптировались к обесогенной (от англ. “obesity”) диете западного образца из-за более долгой истории ее потребления. У народов, недавно перешедших к диете западного образца, возник резкий контраст между традиционным и современным рационом, что привело к развитию метаболических нарушений [23].

Гипотеза экономного генотипа в контексте лечения Ож предполагает, что возвращение к образу жизни охотников-собирателей может стать полезным в профилактике метаболических нарушений. Очевидно, что это невыполнимо, однако увеличение физической активности и уменьшение количества калорий может имитировать досельскохозяйственный образ жизни. На этих принципах основаны современные рекомендации по профилактике

и лечению Ож. Эта стратегия действенна для некоторых пациентов, но в долгосрочной перспективе ее эффективность значительно варьирует [24].

Для устранения несоответствий в гипотезе экономного генотипа, а также для объяснения явления, при котором дети, рожденные с низкой массой тела, имеют склонность к развитию СД 2 типа и Ож в позднем возрасте, была предложена гипотеза экономного фенотипа (гипотеза Баркера). Она также основана на концепции бережливости, но иначе, чем гипотеза экономного генотипа. Согласно гипотезе Баркера, растущий плод, столкнувшись с дефицитом питательных веществ, должен тщательно распределять ресурсы для завершения пренатального развития и выживания. При недостатке энергии, она будет перенаправляться от поджелудочной железы и почек в пользу таких жизненно важных органов, как мозг и сердце, по аналогии с централизацией кровообращения при гиповолемическом шоке. Это разумный компромисс, если та питательная среда, в которой развивается плод, сохраняется в дальнейшем. Тогда у человека не будет потребности в хорошо развитом ответе на глюкозу. Но если питание станет обильным, у человека будет недостаточно развитые поджелудочная железа и почки для переработки глюкозы, к которой имеется доступ, что приведет к развитию метаболических заболеваний [25].

Выводы из гипотезы Баркера для профилактики метаболического синдрома очевидны: правильное питание матери до и во время беременности намного важнее, чем мероприятия по снижению массы тела во взрослой жизни. Если эта гипотеза верна, сосредоточение профилактических ресурсов общественного здравоохранения на женщинах детородного возраста и детях очень раннего периода развития (включая внутриутробный), окажет больший эффект в борьбе с Ож, чем лечение уже имеющегося заболевания у взрослых или даже детей.

На сегодняшний день недостаточно данных для оценки эффективности мероприятий, нацеленных на женщин, по сравнению с более традиционными вмешательствами, нацеленными на детей, подростков или взрослых. Однако результаты программ пренатальной нутритивной поддержки и консультативной помощи по вопросам питания продемонстрировали снижение риска рождения детей с низкой для гестационного возраста МТ — маркера внутриутробного неблагополучия. Подобные мероприятия представляются целесообразными в долгосрочной перспективе с точки зрения экономики и общественного здоровья [26, 27].

Гипотеза экономного эпигенома интегрирует две предыдущие гипотезы и утверждает, что метаболическая бережливость характерна для всех организмов, поскольку недостаток пищи был одной из ключевых движущих сил на протяжении всей исто-

рии жизни на Земле. Однако ее фенотипическая экспрессия может варьироваться путем эпигенетических модификаций в зависимости от воздействия окружающей среды. Таким образом, поколение, родившееся во время голода, может иметь эпигенетические изменения генома, которые позволяют более эффективно хранить энергию, и они могут передаваться через клетки зародышевой линии. Поколение, родившееся во времена избытка пищи, должно быть запрограммировано на это состояние окружающей среды и, следовательно, менее склонно к Ож [28]. Эта гипотеза предполагает, что эпидемия Ож, в конечном итоге, разрешится сама собой, если современная диета останется неизменной. Популяции, которые в настоящее время сталкиваются с проблемой Ож, когда-нибудь перейдут от экономного эпигенома к эпигеному “пиршества”. Последние эпидемиологические данные частично подтверждают эту гипотезу. Согласно концептуальной модели переходов, в настоящее время в большинстве европейских стран наблюдается плато Ож среди женщин с высоким социально-экономическим статусом и детей [29].

Исследования, показавшие, что генетические полиморфизмы в небольшой степени влияют на этиологию Ож, также подтверждают эту гипотезу [20]. Гораздо более ценным вкладом в борьбу с Ож будет исследование эпигенома и его взаимодействия с окружающей средой.

В то время как большинство гипотез основываются на том, что Ож когда-то было адаптивным механизмом эволюционного прошлого человека, Speakman J (2008) в гипотезе дрейфующих генов утверждает, что показатели Ож поднялись в результате освобождения от хищников. Он утверждает, что, если бы цикл пир/голод был движущей силой человеческой эволюции, то за длительный срок существования людей метаболическая бережливость зафиксировалась бы у всех особей и сейчас все бы страдали Ож. Как отмечено выше, излишнее накопление жира повышает риск нападения хищников за счет увеличения размера тела и снижения подвижности. В условиях, где у человека не осталось врагов в естественной среде, на людей перестало действовать избирательное давление для необходимости оставаться худым. Из-за этого гены, контролирующие верхний предел МТ, были освобождены от ограничений и подверглись генетическому дрейфу, т.е. случайному изменению частоты. Иными словами, все люди, которые могли страдать Ож, уже страдают им. Этим он объяснял, почему одни люди предрасположены к полноте, а другие без особых усилий остаются худыми [30].

Гипотеза дрейфующих генов подверглась критике из-за того, что не было учтено глубокое влияние голода на рождаемость. Отмечено, что при жестоком голоде имело место почти полное пода-

вление рождаемости, а в обычные голодные сезоны она снижалась на 30-50% и сильное влияние голода на женскую фертильность привело к отбору метаболической бережливости [31].

Несмотря на разногласия, эта гипотеза имеет значение для изучения Ож у людей. Если у человека когда-то существовали механизмы, подавляющие прибавку МТ, то их обнаружение может привести к идентификации генов, ответственных за контроль МТ и ее вариаций, наблюдаемых в популяциях. С точки зрения клинического применения, знание генетических механизмов, регулирующих предельную МТ, позволило бы проводить терапию Ож на основе индивидуального генетического профиля.

В то время как Ож и метаболический синдром часто рассматриваются только с точки зрения физиологических процессов и основных механизмов выживания, некоторые исследователи рассматривают эти нарушения в социальном контексте. К примеру, Wells JC (2006) утверждает, что ожирение до недавней поры было признаком обилия еды и, следовательно, более высокого социального статуса. Это позволяло человеку с Ож привлекать больше партнеров и воспроизводить больше потомства, что закрепляло признак в популяции [32]. Некоторые исследователи объясняют рост Ож повышением доступности вкусных и высококалорийных продуктов и обилием пищевых сигналов в окружающей среде [33]. Выводы из гипотез доступности говорят, что чем больше у людей финансовых ресурсов, тем проще они смогут удовлетворить свои пищевые потребности и будут тучнее. Однако эти гипотезы не объясняют, почему даже между странами с высоким уровнем дохода наблюдаются столь значимые различия в распространенности Ож. В таких странах, как Франция, Италия, Испания, Австрия, Канада и Южная Корея, большинство людей имеют индекс МТ (ИМТ) ниже порогового значения, классифицируемого как избыточный вес. Даже в США, где очень высок уровень Ож, около трети взрослых имеют нормальный ИМТ. Также сложно утверждать, что в Японии, стране с одним из самых низких показателей Ож, люди не имеют доступа к высококалорийным продуктам [34].

На самом деле, эпидемиологические исследования демонстрируют обратное: именно те социальные группы, у которых есть наибольшие ограничения финансов, больше всех страдают от Ож. Гипотеза страхования указывает, что высокие показатели Ож следует искать не среди лиц, у которых гарантирован доступ к пище, а среди тех, у кого он непредсказуем. Чем больше продовольственная нестабильность, тем больше отложения жира, для страхования от возможных издержек голода [35].

Гипотеза страхования пришла из поведенческой экологии и хорошо изучена на птицах. Множество исследований показали, что у птиц увели-

чиваются запасы жира в те времена, когда вероятно отсутствие продовольственной стабильности [36]. Особи, находящиеся в подчиненном состоянии в стае, имели большую МТ, чем доминанты, и снижали ее, когда доминанты удалялись из их группы. Подчиненные птицы по определению подвержены вытеснению или исключению из имеющихся ресурсов. Таким образом, любая нестабильность в доступе к продуктам питания особенно сильно повлияет на них, что вынуждает иметь определенный запас на случай голода [37].

Гипотеза страхования называет воздействие сигналов, указывающих на нестабильность доступа к пище основным фактором ожирения среди современных людей. Воздействие этих сигналов задействует подсознательные механизмы принятия решений и приводит к увеличению потребления пищи по сравнению с расходами и большому накоплению жира. Эта гипотеза смещает акценты с индивидуума на общество и требует в первую очередь экономических, социальных и политических изменений. Для борьбы с Ож требуется больше пищи, финансов и меньше неопределенности в жизни.

Висцеральное Ож: конфликт или компромисс?

ЖТ находится во многих депо человеческого организма, но особое внимание врачей привлекает именно висцеральное Ож из-за его прочной связи с развитием сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также риском преждевременной смерти [38]. Закономерно возникает вопрос — с какой целью в популяции так широко представлен признак, на первый взгляд, не обладающий селективным преимуществом в эволюционном процессе?

Чтобы разобраться в феномене висцерального Ож, необходимо изучить функцию структуры, исторически именуемой “абдоминальным полицейским” — сальника. Большой сальник — это складка брюшины, спускающаяся в виде фартука перед желудком и кишечником, малый сальник простирается от печени к малой кривизне желудка и к передней части двенадцатиперстной кишки. Сальники, как свидетельствует название, способны накапливать большее количество жира. Сальник обеспечивает защиту брюшной полости от внутрибрюшинных патогенов и инородных тел. Фагоциты поглощают бактерии и твердые инородные тела, попавшие в брюшную полость и переносят их к сальнику. Сам сальник инкапсулирует более крупные очаги инфекции и закрывает микроперфорации коллагеном, тем самым ограничивая распространение инфекции и одновременно стимулируя реваскуляризацию и регенерацию тканей [39].

Мощные иммунные функции сальника обусловлены многочисленными скоплениями лимфоидных тканей, называемых молочными пятнами.

Их плотность различается в зависимости от ткани, причем сальник содержит самое большое количество молочных пятен, за ним следуют перикардальная, медиастинальная и брыжеечная ЖТ [40]. При Ож также происходит сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа в иммунных клетках кишечника [41].

На основе понимания висцеральной ЖТ как ключевого иммунометаболического органа и гипотезы Баркера, West-Eberhard MJ (2018) выдвинула гипотезу приоритизации висцеральной ЖТ. Она предположила, что естественный отбор в условиях недостатка питательных веществ способствовал компромиссному перераспределению ЖТ к сальнику из-за его важности в борьбе с инфекциями. При несоответствии адаптивного прогноза плода о длительном дефиците питания, подобное распределение ЖТ способствует абдоминальному Ож [42]. Адипоциты висцерального депо меньше по размеру и склонны к гипертрофии — увеличению размера клетки и потере ее буферной способности при избытке питательных веществ, в отличие от метаболически более благоприятной гиперплазии (увеличению количества) адипоцитов подкожного депо [43]. Нарушение функции адипоцитов вкупе с богатым иммунным пейзажем висцерального депо ЖТ и кишечника приводит к хроническому воспалению слабой степени, лежащего в основе многих неинфекционных заболеваний [42, 43]. Примечательно, что в опыте на крысах с Ож, индуцированным диетой, оментэктомия (удаление сальника) снизила скорость набора МТ, уровни провоспалительных маркеров (С-реактивного белка и интерлейкина-6) и предотвратила развитие метаболического синдрома и стеатоза печени [44].

Эта гипотеза может помочь объяснить несколько феноменов, связанных с Ож. К примеру, известно, что среди жителей Юго-Восточной Азии чаще встречается фенотип TOFI (thin-outside-fat-inside, парадокс Y-Y, метаболически нездоровый при нормальном весе), при котором увеличено количество висцерального жира при нормальном ИМТ и значительно повышен кардиометаболический риск по сравнению с представителями европейских стран [45, 46]. Согласно гипотезе о приоритизации висцеральной ЖТ, перераспределение ЖТ у народов, долгое время проживавших в странах с низким или средним уровнем дохода и низким уровнем санитарии, может иметь защитный эффект от многочисленных кишечных инфекций. Однако с усилением экономического роста произошел быстрый переход от традиционного образа жизни к западному, приведший к изменению рациона питания и висцеральному Ож.

Есть вероятность, что увеличение риска метаболического синдрома при более низком ИМТ у некоторых этносов или рас только имитирует эт-

нические или генетические особенности, на самом деле являясь последствием резкого изменения образа жизни.

В отношении полового диморфизма отложения жира, можно предположить, что перераспределение жира в область сальника у женщин может вызвать чрезмерно активный иммунологический ответ, что приводит к неблагоприятным исходам для матери и ребенка во время беременности [47]. Из-за этого висцеральное Ож у женщин подвергалось отрицательному отбору, а альтернативное бедренно-ягодичное отложение не оказывало губительного действия на репродуктивную функцию и зафиксировалось в популяции. Также вероятно, что частая встречаемость висцерального Ож среди мужчин обусловлена меньшим родительским вкладом и, как следствие, более низким давлением отбора по данному признаку. В то же время, перераспределение жира в висцеральное депо у мужчин могло иметь адаптивное преимущество как у группы, которая исторически несла более тяжелое бремя голода, инфекционных болезней и физического труда (охота, войны).

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены несколько наиболее важных гипотез эволюционного происхождения Ож. Некоторые из них кажутся конкурирующими, но не обязательно несовместимыми, и каждая гипотеза может вносить долю в объяснение современной эпидемии Ож. Знание этих эволюционных механизмов может иметь большое значение для мероприятий общественного здравоохранения.

Литература/References

1. WHO. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (29.10.2021).
2. Bodirsky BL, Dietrich JP, Martinelli E, et al. The ongoing nutrition transition thwarts long-term targets for food security, public health and environmental protection. *Sci Rep.* 2020;10(1):19778. doi:10.1038/s41598-020-75213-3.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
4. Wells JC. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis Model Mech.* 2012;5(5):595-607. doi:10.1242/dmm.009613.
5. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Making evolutionary biology a basic science for medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(Suppl 1):1800-7. doi:10.1073/pnas.0906224106.
6. Piaggi P, Vinales KL, Basolo A, et al. Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):83-9. doi:10.1007/s40618-017-0732-9.
7. Birsoy K, Festuccia WT, Laplante M. A comparative perspective on lipid storage in animals. *J Cell Sci.* 2013;126(Pt 7):1541-52. doi:10.1242/jcs.104992.
8. O'Rourke RW. Metabolic thrift and the genetic basis of human obesity. *Ann Surg.* 2014;259(4):642-8. doi:10.1097/SLA.0000000000000361.
9. Butte NF, Hopkins JM, Wong WW, et al. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res.* 2000;47(5):578-85. doi:10.1203/00006450-200005000-00004.
10. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8767. doi:10.3390/ijms21228767.
11. Fontana R, Della Torre S. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients.* 2016;8(2):87. doi:10.3390/nu8020087.
12. Straub RH. Evolutionary medicine and chronic inflammatory state—known and new concepts in pathophysiology. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(5):523-34. doi:10.1007/s00109-012-0861-8.
13. Manna M, Nieminen T, Vattulainen I. Understanding the Role of Lipids in Signaling Through Atomistic and Multiscale Simulations

Гипотеза экономного генотипа предполагает, что увеличение физической активности и диета помогут в борьбе с Ож. Однако текущие результаты показывают, что эту стратегию проще провозгласить, чем выполнить [1, 24, 47].

Гипотезы экономного фенотипа, экономного эпигенома и дрейфа генов подразумевают сосредоточение ресурсов государства на женщинах репродуктивного возраста и детях. Они предоставляют надежду на то, что когда-то Ож выйдет на плато, но следует учитывать, что цель эволюции — адаптация, а не долголетие вида и, скорее всего потребуются не одна смена поколений, чтобы развивающиеся страны адаптировались к современному питанию и снизили показатели распространенности Ож и смертности от него. И наконец, гипотеза страхования предполагает, что социальные и экономические реформы уменьшат основные причины эпидемии Ож и остановят ее рост. Действительно, многочисленные исследования показывают, что социальные детерминанты вносят от 30 до 55% вклада в здоровье человека [48].

В будущем требуются исследования, нацеленные на поиск основного эволюционного механизма, лежащего в основе современной эпидемии Ож, которые позволят разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность академику РАН Намазовой-Барановой Л. С. за ценные советы и замечания, высказанные в процессе написания статьи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего разрешения в данной статье.

- of Cell Membranes. *Annu Rev Biophys.* 2019;48:421-39. doi:10.1146/annurev-biophys-052118-115553.
14. Huang-Doran I, Sleight A, Rochford JJ, et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol.* 2010;207(3):245-55. doi:10.1677/JOE-10-0272.
 15. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, et al. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab.* 2018;27(1):68-83. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.002.
 16. Higginson AD, McNamara JM, Houston AI. Fatness and fitness: exposing the logic of evolutionary explanations for obesity. *Proc Biol Sci.* 2016;283(1822):20152443. doi:10.1098/rspb.2015.2443.
 17. Genné-Bacon EA. Thinking evolutionarily about obesity. *Yale J Biol Med.* 2014;87(2):99-112.
 18. Coccarello R, Maccarrone M. Hedonic Eating and the "Delicious Circle": From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back. *Front Neurosci.* 2018;12:271. doi:10.3389/fnins.2018.00271.
 19. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14(4):353-62.
 20. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):223-36. doi:10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
 21. Pontzer H, Wood BM, Raichlen DA. Hunter-gatherers as models in public health. *Obes Rev.* 2018;19(Suppl 1):24-35. doi:10.1111/obr.12785.
 22. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
 23. Baschetti R. Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med.* 1998;91(12):622-5. doi:10.1177/014107689809101203.
 24. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g2646. doi:10.1136/bmj.g2646.
 25. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601. doi:10.1007/BF00400248.
 26. Shaheen R, Persson LÅ, Ahmed S, et al. Cost-effectiveness of invitation to food supplementation early in pregnancy combined with multiple micronutrients on infant survival: analysis of data from MINIMat randomized trial, Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:125. doi:10.1186/s12884-015-0551-y.
 27. Garmendia ML, Corvalan C, Araya M, et al. Effectiveness of a normative nutrition intervention in Chilean pregnant women on maternal and neonatal outcomes: the CHiMINCs study. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(4):991-1001. doi:10.1093/ajcn/nqaa185.
 28. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays.* 2008;30(2):156-66. doi:10.1002/bies.20700.
 29. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):231-40. doi:10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
 30. Speakman JR. Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1611-7. doi:10.1038/ijo.2008.161.
 31. Prentice AM, Hennig BJ, Fulford AJ. Evolutionary origins of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1607-10. doi:10.1038/ijo.2008.147.
 32. Wells JC. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006;81(2):183-205. doi:10.1017/S1464793105006974.
 33. Elliston KG, Ferguson SG, Schüz N, et al. Situational cues and momentary food environment predict everyday eating behavior in adults with overweight and obesity. *Health Psychol.* 2017;36(4):337-45. doi:10.1037/hea0000439.
 34. Global Obesity Observatory. <https://data.worldobesity.org/>. (29.10.2021).
 35. Nettle D, Andrews C, Bateson M. Food insecurity as a driver of obesity in humans: The insurance hypothesis. *Behav Brain Sci.* 2017;40:e105. doi:10.1017/S0140525X16000947.
 36. Rogers CM. Testing optimal body mass theory: Evidence for cost of fat in wintering birds. *Ecosphere.* 2015;6:1-12.
 37. Mark S. Witter, John P. Swaddle, Dominance, competition, and energetic reserves in the European starling, *Sturnus vulgaris*. *Behavioral Ecology* 1995;6(Issue 3):343-8. doi:10.1093/beheco/6.3.343.
 38. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(3):177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.
 39. Wang AW, Prieto JM, Cauvi DM, et al. The Greater Omentum-A Vibrant and Enigmatic Immunologic Organ Involved in Injury and Infection Resolution. *Shock.* 2020;53(4):384-90. doi:10.1097/SHK.0000000000001428.
 40. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526-36. doi:10.1016/j.it.2017.03.002.
 41. Khan S, Luck H, Winer S, et al. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):2598. doi:10.1038/s41467-021-22727-7.
 42. West-Eberhard MJ. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(3):723-31. doi:10.1073/pnas.1809046116.
 43. Suárez-Cuenca JA, De La Peña-Sosa G, De La Vega-Moreno K, et al. Enlarged adipocytes from subcutaneous vs. visceral adipose tissue differentially contribute to metabolic dysfunction and atherogenic risk of patients with obesity. *Sci Rep.* 2021;11(1):1831. doi:10.1038/s41598-021-81289-2.
 44. García-Ruiz I, Solís-Muñoz P, Fernández-Moreira D, et al. Omentectomy Prevents Metabolic Syndrome By Reducing Appetite and Body Weight In A Diet-Induced Obesity Rat Model. *Sci Rep.* 2018;8(1):1540. doi:10.1038/s41598-018-19973-z.
 45. Williams R, Periasamy M. Genetic and Environmental Factors Contributing to Visceral Adiposity in Asian Populations. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(4):681-95. doi:10.3803/EnM.2020.772.
 46. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, Fortmann SP, Lauderdale DS. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(3):393-400. doi:10.1038/ijo.2010.152.
 47. Contreras RE, Schriever SC, Pfluger PT. Physiological and Epigenetic Features of Yoyo Dieting and Weight Control. *Front Genet.* 2019;10:1015. doi:10.3389/fgene.2019.01015.
 48. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(12):1723-34. doi:10.1038/s41430-021-00914-5.
 49. WHO. Social determinants of health. https://www.who.int/health-topics/social-determinants-of-health#tab=tab_1. (29.10.2021).