

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616.-008.9-018.26-018.1-092:612.39

Титов В.Н.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПИТАНИЯ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЭКЗОТРОФИИ, ДЕПОНИРОВАНИЯ И ЭНДОТРОФИИ. ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ЖИРОВЫЕ КЛЕТКИ И АДИПОЦИТЫ – ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ, ФУНКЦИОНАЛЬНО И РЕГУЛЯТОРНО РАЗНЫЕ ПУЛЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва

Миллионы лет *in vivo* сосуществует два филогенетически, функционально и регуляторно разных пула жировых клеток – висцеральные жировые клетки (ВЖК) и адипоциты. Становление их произошло на разных ступенях филогенеза: филогенетически ранний пул ВЖК предназначен для снабжения жирными кислотами (ЖК) – субстратами для наработки энергии тех клеток, которые реализуют биологические функции питания (трофологии), гомеостаза, эндоэкологии, биологической функции адаптации и продолжения вида: рецепторов к филогенетически позднему инсулину они не имеют. Поздние в филогенезе адипоциты реализуют одну биологическую функцию – функцию локомоции и являются инсулинозависимыми, как и скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты. Различия регуляции прослеживаются на всех уровнях “биологического совершенства”: на аутокринном (клеточном) уровне, в гуморально регулируемых паракринных сообществах (ПС) клеток и на уровне организма. Паракринные сообщества ВЖК и адипоцитов в биологической функции трофологии реализуют последовательно три биологические реакции: экзотрофии, депонирование ЖК и эндотрофии. В условиях гуморальной регуляции трех функционально разных биологических реакций потребовался синтез в ПС жировых клеток столь многих гуморальных медиаторов. Лептин ВЖК и адипонектин адипоцитов – гуморальные медиаторы механизма обратной связи на аутокринном уровне, в ПС и на уровне организма. Филогенетически ранние ПС жировых клеток на уровне организма регулирует эндокринная система, филогенетически поздние ПС – инсулин и ядра гипоталамуса мозга. Метаболический синдром – патология филогенетически ранних, не зависимых от инсулина ВЖК; ожирение – патология филогенетически позднего пула инсулинозависимых адипоцитов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: жирные кислоты; жировые клетки; метаболический синдром; лептин и адипонектин.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (8): 14–23.

Titov V.N.

THE BIOLOGICAL FUNCTION OF NUTRITION, BIOLOGICAL REACTION OF EXOTROPHY, DEPOSITING AND ENDOTROPHY. THE VISCERAL FATTY CELLS AND ADIPOCYTES - PHYLOGENETICALLY, FUNCTIONALLY AND REGULATORY DIFFERENT POOLS OF FATTY TISSUE

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

For billions years, two phylogenetically, functionally and regulatory different pools of fatty cells - visceral fatty acids and adipocytes -coexist *in vivo*. Their becoming occurred at different degrees of phylogenesis. The phylogenetically earlier pool of visceral fatty acids is meant to supply with fatty acids-substrates for gaining energy by those cells which implement biological function of nutrition (trophology), homeostasis, endoecology, biological function of adaptation and continuation of species. They have no receptors to phylogenetically later insulin. The adipocytes, later in phylogenesis, implement one biological function -the function of locomotion and they are as insulin-dependent as skeletal myocytes, cardiomyocytes, adipocytes and periportal hepatocytes. The difference in regulation is traced on all levels of “biological perfection” - autocrine (cellular) level, in humoral regulated paracrin cenosises of cells and on the level of organism. In biological function of trophology, paracrin cenosises of visceral fatty acids and adipocytes implement subsequently three biological reactions: exotrophy, deposit of fatty acids and endotrophy. In conditions of humoral regulation of three functionally different biological reactions in paracrin cenosises synthesis of so many humoral mediators is required. The humoral mediators of mechanism of feedback at autocrine level, in paracrin cenosises and at the level of organism are leptin of visceral fatty acids and adiponectin of adipocytes. At the level of organism, phylogenetically earlier paracrin cenosises of fatty cells are regulated by endocrine system. The phylogenetically later paracrin cenosises are regulated by insulin and nuclei of hypothalamus. The metabolic syndrome is a pathology of phylogenetically earlier insulin-independent visceral fatty acids. The obesity is a pathology of phylogenetically later pool of insulin-dependent adipocytes.

Key words: fatty acids; fatty cells; metabolic syndrome; leptin; adiponectin

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (8): 14–23. (in Russ.)

Во всех экономически развитых странах мира широкое распространение «метаболических пандемий», болезней цивилизации, к которым мы относим атеросклероз, эссенциальную артериальную (метаболическую) гипертонию, метаболический синдром, резистентность к инсулину (ИР), является следствием тех афизиологических процессов, о которых мы пока не имеем даже интуитивного представления. Мы не

ощущаем в этих нозологических формах заболевания единения патогенеза, не понимаем пока единого алгоритма происходящих нарушений и причинно-следственных связей. Это является результатом систематических ошибок, которых мы много совершили на протяжении последних 100 лет, включая и представления о сахарном диабете 2-го типа; все их надо начинать пересматривать. Непонимание патогенеза болезней цивилизации можно преодолеть в том случае, если мы сформируем иную теорию общей патологии. Основать ее надо на принципах физической химии, она должна быть филогенетически обоснованной, сохранить все методологические приемы общей биологии и предложить новые. Необходима

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn_titov@mail.ru

теория общей патологии – динамичная, последовательная, которая поэтапно объединит филогенетические представления о теории общей патологии. Прав Д. И. Менделеев, говоря: «нет ничего более практичного, чем хорошая теория».

Со времени публикации «теории клеточной патологии» Р. Вирхова прошло более полутора веков. Концепции «целлюлярной патологии» для объяснения патогенеза «болезней цивилизации» уже явно недостаточно. Предложенная нами филогенетическая теория общей патологии опубликована в статьях и книгах [1]; используя ее, мы этап за этапом начинаем понимать единение патогенеза метаболических пандемий: несмотря на многие частные различия, все они сформированы в филогенезе по единому алгоритму. Теория предусматривает формирование патологического процесса на разных, порой далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза. Миллионами лет параллельно становлению и совершенствованию биологических функций и биологических реакций проходило формирование тех нарушений, которые составили основу патогенеза метаболических пандемий [2]. Если онтогенез является своеобразным анамнезом особи, то филогенез – единый анамнез всех особей.

Мы предлагаем в параметры обсуждения становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций внести еще одно измерение – время и последовательность; общая продолжительность филогенетического развития приблизительно 4 млрд лет. Это дает возможность рассматривать последовательное становление в филогенезе *in vivo* отдельных биологических функций и биологических реакций. Между становлением *in vivo* органов, систем органов и способов регуляции (гуморальная, нейрогуморальная, вегетативная и нервная) проходили порой сотни миллионов лет.

Обратим внимание лишь на некоторые положения филогенетической теории общей патологии. Становление семи биологических функций происходило *in vivo* последовательно, путем реализации поэтапно многих, функционально разных биологических реакций: на клеточном (аутокринном) уровне; в гуморально паракринно регулируемых сообществах клеток – структурных, функциональных единицах органов и на уровне организма. На каждом из трех уровней достигнута определенная степень «биологического совершенства» регуляции метаболизма и функциональных процессов. Именно достижение «биологического совершенства», мы полагаем, явилось завершением одного и началом следующего, более совершенного уровня развития на последующих ступенях филогенеза.

Методологическими приемами формирования живых организмов являются: единение основных этапов филогенеза; единение структуры и функции; использование системного подхода общей биологии при выяснении этиологии и патогенеза заболеваний; единая технология становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций. К давно известным методологическим приемам мы добавили еще два: преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций и биологическую регуляторную «субординацию» [3].

Биологический прием преемственности означает, что совершенствование биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза происходит главным образом путем длительного, поэтапного, эволюционного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях филогенеза; революционные изменения, которые также реально происходят на ступенях филогенеза и имеют важное значение, являются результатом спонтанных генетических мутаций. Биологический прием методологической субординации означает: в филогенезе новая система регуляции биологических функций и реакций логично надстраивается над ранее существующей, тесно с ней взаимодействует, но отменить действие филогенетически более раннего гуморального медиатора более поздний медиатор, даже нервный электрический регулятор, не может. И если на трех уровнях

регуляции метаболизма удалось достигнуть реального «биологического совершенства», то между уровнями регуляции на ступенях филогенеза все еще остались «несогласованности», которые так и не были преодолены.

«Несогласованности» регуляции между уровнями «биологического совершенства» в филогенезе удалось «сгладить» путем ограничения интервала «нормы» для всех физиологических анализов (ионы, субстраты, метаболиты, параметры активности ферментов, физико-химические параметры мембран) в межклеточной среде. Достигнуть этого удалось путем совершенствования и регуляции биологических функций гомеостаза и эндоэкологии – «чистоты» межклеточной среды *in vivo*. Однако когда афизиологические влияния внешней среды инициируют выраженные нарушения физиологических параметров, содержания в биологических средах отдельных анализов, скрытые регуляторные «несоответствия» становятся явно различимы. Они-то и являются этиологической основой «метаболических пандемий», болезней «цивилизации»: развиваются они в большинстве случаев в результате афизиологического влияния факторов внешней среды, афизиологических действий *Homo sapiens*.

Два филогенетически, функционально и регуляторно разных пула жировых клеток *in vivo*

Если мы с позиций филогенетической теории общей патологии рассмотрим жировую ткань человека и большой пул жировых клеток, который физиологически составляет более четверти массы тела и который мы функционально разделим только на «жир белый» и «жир бурый», то получится следующее. Миллионы лет *in vivo* сосуществует два филогенетически, функционально и регуляторно разных пула жировых клеток.

1. Становление функции двух пулов жировых клеток произошло на разных ступенях филогенеза: филогенетически ранний и филогенетически поздний пулы.

2. Два пула функционально предназначены для снабжения субстратами (насыщенные (НЖК) + мононенасыщенные (МЖК) жирные кислоты – ЖК) энергии клеток, которые призваны реализовать *in vivo* разные биологические функции и биологические реакции.

3. Разная регуляция пулов на всех уровнях «биологического совершенства», на аутокринном (клеточном) уровне, в гуморально регулируемых паракринных сообществах (ПС) клеток и на уровне организма.

Каждая из клеток *in vivo*, *in vitro* поглощает ЖК и сохраняет их определенное время в цитозоле, в «липидных каплях» в форме неполярных триглицеридов (ТГ) – эфиров ЖК с трехатомным спиртом глицерином; это обычная функция каждой из клеток [4]. Жировой клеткой, мы полагаем, является та, которая: а) поглощает насыщенные и мононенасыщенные ЖК с одной двойной связью $-C=C-$ (НЖК+МЖК) в форме неполярных ТГ; б) депонирует их в ТГ определенное время; в) гидролизует неполярные ТГ и освобождает ЖК в гидрофильную (водную), межклеточную среду *in vivo*, в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). В межклеточной среде к клеткам их переносит липидпереносящий белок альбумин. Каждая молекула белка специфично физико-химически связывает две НЖК или МЖК с длиной С16 и С18.

Скорость метаболизма НЭЖК в организме в физиологических условиях высокая. Содержание НЭЖК в плазме крови только относительно отражает различие между высокой скоростью освобождения НЭЖК жировыми клетками и столь же быстрым поглощением их каждой из клеток [5]. Скорость пассивного и активированного (неактивного) поглощения клетками НЭЖК из межклеточной среды во много раз выше скорости поглощения глюкозы. Это определено и тем, что содержание НЭЖК в плазме крови в ассоциации с альбумином составляет 0,5–1,5 ммоль/л; в цитозоле НЭЖК практически нет, лишь следовые количества. Это определено высокой скоростью поглощения ЖК митохондриями. В то же время содержание глюкозы в цитозоле клеток лишь немного

ниже, чем в плазме крови. Из цитозоля НЭЖК поглощают только митохондрии; скорость поглощения клетками НЭЖК высока и оно происходит в один этап. Филогенетически это одна из наиболее ранних биохимических реакций; становление поглощения архебактериями кетоновых тел и НЭЖК произошло на ступенях филогенеза, когда животные клетки *in vivo*, вероятно, еще не начали синтезировать глюкозу. Даже активированное поглощение клетками глюкозы при малом градиенте концентрации внеклеточная среда → цитозоль является более длительным. В эксперименте в течение 1 мин клетки *in vivo* могут поглотить и окислить в митохондриях 20–40% НЭЖК, которые содержатся в межклеточной среде. Скорость поглощения НЭЖК определена типом клеток, концентрацией НЭЖК во внеклеточной жидкости и интенсивностью метаболизма. В состоянии физиологического покоя НЭЖК поглощают и окисляют главным образом кардиомиоциты, скелетные миоциты и гепатоциты; при физических нагрузках 60% НЭЖК плазмы крови окисляют в первую очередь скелетные миоциты.

Освобождение жировыми клетками ЖК в полярных НЭЖК в межклеточную среду нет основания называть секрецией. Секреция – освобождение в межклеточную среду субстратов, гуморальных медиаторов, метаболитов, ферментов, которые клетки синтезировали *in situ de novo*. Большинство ЖК жировые клетки поглотили в форме неполярных ТГ в составе первичных и вторичных хиломикрон и апоВ-100 липопротеинов (ЛП); основное количество ЖК жировые клетки только освобождают [6]. Депонирование ЖК в «липидных каплях» в цитозоле жировых клеток сопряжено с регуляцией активности многих биохимических реакций. В них задействовано более 200 специфических протеинов, в первую очередь семейства перилипинов [7]. Функциональная дифференцировка специализированных жировых клеток *in vivo* привела к формированию ими еще одной биологической реакции – реакции депонирования [8]. Исполнение реакции депонирования ЖК в форме неполярных ТГ сопряжено с реализацией многих биохимических и физико-химических реакций. Анализируя сказанное с позиций филогенетической теории общей патологии, можно обоснованно говорить, что *in vivo* миллионы лет функционирует два анатомически, функционально и регуляторно разных пула жировых клеток.

Ранний в филогенезе пул висцеральных жировых клеток; обеспечение субстратами энергии реализации пяти биологических функций

Филогенетически ранний, ограниченный по массе, постоянный по числу клеток, но не по их размерам пул внутрибрюшинного сальника и забрюшинного пространства – пул висцеральных жировых клеток (ВЖК). Будучи ранними в филогенезе, ВЖК не имеют на мембране филогенетически поздних рецепторов к инсулину и глюкозных транспортеров ГЛЮТ-4. Сформирован пул ВЖК из клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) в функциональном, паракринно регулируемом сообществе энтероцитов; на ранних ступенях филогенеза энтероциты+жировые клетки сальника были одним ПС. Если энтероциты всасывали НЖК+МЖК в форме полярных НЭЖК, то ВЖК сальника поглощают ЖК в форме неполярных ТГ в первичных хиломикронах. В энтероцитах, в каналах эндоплазматической сети первичные хиломикроны из ТГ в форме «липидных капель» [9], в микросомах эндоплазматической сети – микросомальный белок, переносчик триглицериды (МБПТ) [10].

Первичные хиломикроны из эндоплазматической сети энтероцитов переходят в эндоплазматическую сеть иных клеток – жировых клеток сальника; происходит это вначале в рамках одного ПС, а позже и в разных ПС. Когда жировые клетки не могут депонировать все количество первичных хиломикрон, ассоциаты ТГ+МБПТ оказываются в лимфе. Далее они оттекают от ПС энтероцитов по лимфатическим путям [11]. На последующих ступенях филогенеза ПС энтероцитов и ВЖК сформировались как отдельные ПС; сальник стал функционировать как отдельное ПС, а далее и как

отдельный орган для реализации биологической функции питания, биологической реакции депонирования и реакции эндотрофии – внутреннего питания при отсутствии приема пищи [3].

В силу ограниченного объема внутрибрюшинного пространства количество ВЖК в онтогенезе является постоянным; размеры ВЖК тоже регулированы. Липолиз ТГ в ВЖК активируют гуморальные, гормональные медиаторы, которые на уровне ПС клеток за миллионы лет до формирования желез внутренней секреции секретируют клетки РСТ; нечувствительны ВЖК только к инсулину. На мембране ВЖК функционируют филогенетически ранние ГЛЮТ-3. ВЖК с ранних ступеней филогенеза обеспечивают субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию трофологии (питания). В биологической функции трофологии последовательно сформированы биологическая реакция экзотрофии, реакция депонирования и биологическая реакция эндотрофии. ВЖК в филогенезе обеспечивают субстратами энергии (НЖК+МЖК) реализации пяти биологических функций: питания – экзотрофии, гомеостаза, эндозкологии, адаптации и размножения, продолжения вида.

Количество ТГ, депонированных в ВЖК, определяют величина индукции субстратом (количество пищи) [12] и биологическая реакция гипертрофии клеток [13]. ПС энтероцитов вначале реализовали только биологическую реакцию экзотрофии (всасывание НЖК+МЖК, синтез ТГ и перенос в ВЖК сальника) и биологическую функцию эндотрофии – гидролиз ТГ, освобождение НЖК+МЖК в межклеточную среду в форме полярных НЭЖК. Позже на ступенях филогенеза при становлении в жировых клетках сальника еще одной биологической реакции – реакции депонирования ЖК, ВЖК сформировали новые ПС с целью последовательного исполнения трех биологических реакций с автономной паракринной гуморальной регуляцией. В более поздние сформированных паракринных сообществах ВЖК липолиз стали активировать гормональные медиаторы клеток РСТ, которые на более поздних ступенях филогенеза образовали систему желез внутренней секреции.

Паракринные сообщества ВЖК, которые реализуют биологические реакции депонирования и эндотрофии, как и все ПС, состоят из трех пулов функционально разных клеток: специализированные ВЖК для запасаания НЖК+МЖК в ТГ и освобождения НЖК+МЖК в межклеточную среду в полярных НЭЖК; клетки локального перистальтического насоса, которые осуществляют перфузию клеток ПС, биологическую функцию эндозкологии и пул регуляторных клеток РСТ. Последние, располагаясь по ходу артериолы мышечного типа – локального перистальтического насоса, регулируют реакцию синтеза NO и биологическую реакцию эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации. Они же регулируют реализацию биологических функций эндозкологии (биологические реакции экскреции и воспаления) и адаптации (биологические реакции стресса и компенсации).

Паракринные сообщества ВЖК на «средних» ступенях филогенеза в пуле РСТ не сформировали пул оседлых макрофагов. Вместо этого они отработали биологическую реакцию хемотаксиса и стали «зывать» в ПС, в очаг реализации биологической реакции воспаления, пул мигрирующих моноцитов; последние постоянно циркулируют в межклеточной среде. Для преодоления монослоя эндотелия *per diapedesis* моноциты используют факторы межклеточных взаимодействий. Моноциты инфильтрируют ПС висцеральной жировой ткани; далее, при действии локальных факторов роста, которые секретируют клетки РСТ, моноциты превращаются в макрофаги – функционально специализированные фагоциты. При постоянном числе ВЖК, которое сформировано в ранние сроки онтогенеза, размеры ВЖК регулирует (ограничивает) гуморальный медиатор механизма обратной связи лептин; действует он только в паракринных сообществах ВЖК. Одновременно в каждом из ПС осуществляют

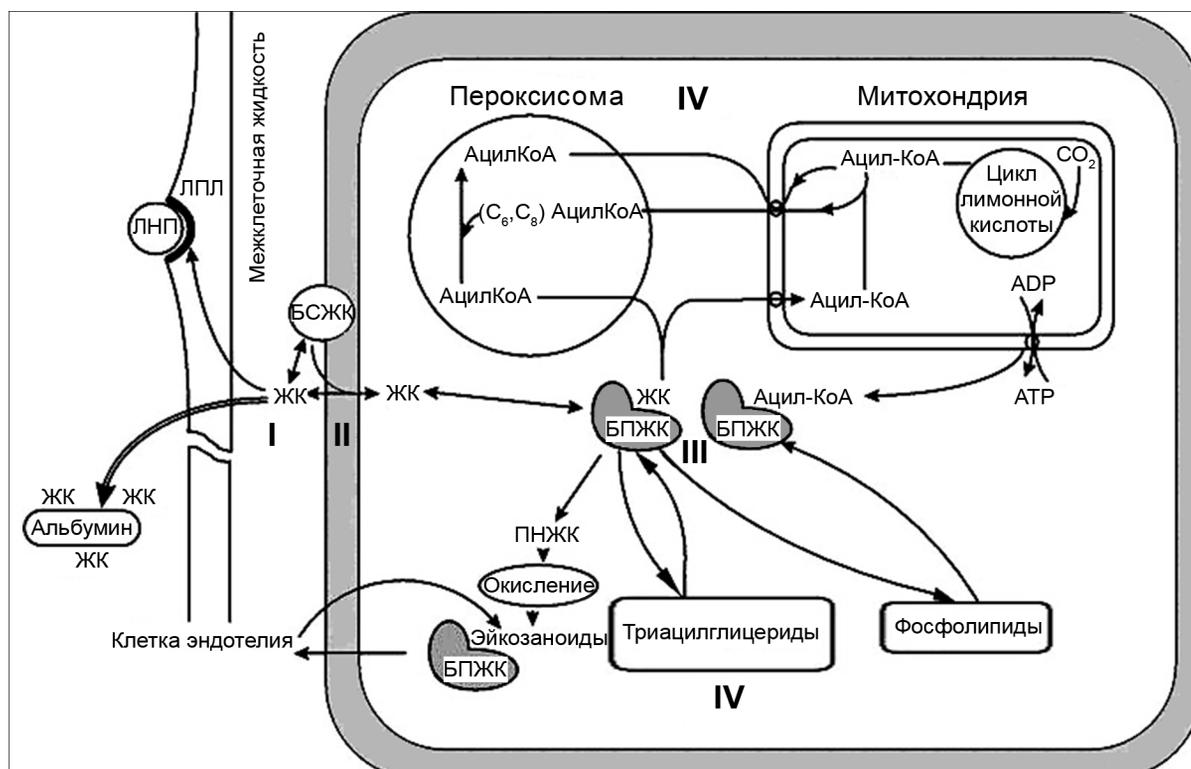


Рис. 1. Роль белка цитозоля, связывающего ЖК; метаболические превращения поглощенных клеткой НЖК и МЖК в форме полярных НЭЖК + альбумин.

функцию гуморальные медиаторы механизма обратной связи, которые реализуют биологическую функцию гомеостаза и адаптации в каждом из ПС; инициируют их локальные гуморальные медиаторы ангиотензин-1 и альдостерон [14].

Поздний в филогенезе пул подкожных адипоцитов и обеспечение субстратами энергии реализации биологической функции локомоции

Филогенетически поздний не ограниченный в числе клеток, но лимитированный в их размерах пул подкожных адипоцитов с большим числом преадипоцитов; размер пула адипоцитов анатомически не ограничен. Все клетки пула подкожных адипоцитов имеют на мембране рецепторы к инсулину и ГЛЮТ-4. Инсулинозависимыми клетками *in vivo* являются скелетные поперечно-полосатые миоциты, кардиомиоциты, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и клетки (макрофаги) Купфера [15]. Все они в совокупности с системой инсулина призваны реализовать одну филогенетически позднюю биологическую функцию – функцию локомоции. Это движение организма за счет сокращения поперечно-полосатых, электровозбудимых, скелетных миоцитов; погоня при добывании пищи и бегство, чтобы этой пищей не стать (реализация биологической функции экзотрофии); сезонные миграции для поисков пищи и длительные (тысячи километров) перелеты при реализации функции продолжения вида.

Филогенетически поздний пул жировых клеток адипоцитов сформирован за счет реализации новых биологических реакций, становление которых произошло столь же поздно, как и самих ПС адипоцитов. В период, когда все ЖК в форме полярных липидов (фосфолипидов и диглицеридов) переносили к клеткам только апоА-1 ЛПП высокой плотности (ЛПВП), специализированных жировых клеток еще не было. Каждая из клеток запасала НЖК+МЖК в форме ТГ сама. Во всех паракринных сообществах НЖК+МЖК в форме неполярных ТГ запасали многофункциональные клетки РСТ, но только для «своего» ПС. Когда на смену переносу ЖК в полярных липидах в ЛПВП пришел более поздний перенос

НЖК+МЖК в ТГ в ассоциации с апоВ-100 в ЛПП низкой плотности (ЛПНП), а клетки стали рецепторного поглощать их путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза, специализированных подкожных адипоцитов тоже еще не было. НЖК+МЖК в ЛПНП в форме ТГ поглощали все клетки, которые выставляли на плазматическую мембрану апоВ-100-рецепторы (рис. 1) [16].

Образование специализированных жировых клеток из многофункциональной РСТ произошло на поздних ступенях филогенеза одновременно с превращением гладкомышечных клеток в поперечно-полосатые миоциты и образованием синцитий кардиомиоцитов. Специализированный пул адипоцитов для реализации биологической функции локомоции расположился под кожей; при таких размерах, какие этот пул имеет в организме морских животных, иного места *in vivo* нет. Филогенетически поздние жировые клетки мы именуем адипоцитами. Несмотря на то что к этому моменту на ступенях филогенеза уже функционировал перенос всех ЖК в форме неполярных липидов в ЛПНП путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза, он тоже не сформировал поглощение ЖК специализированными адипоцитами. Первый вариант переноса к клеткам всех ЖК в полярных липидах сформировали ЛПВП.

В филогенезе второй вариант переноса НЖК+МЖК от ПС энтероцитов до апоВ-100-рецепторов инсулинозависимых клеток включал следующие этапы.

1. Всасывание экзогенных ЖК в энтероцитах, этерификация их со спиртом глицерином в ТГ, структурирование в первичные хиломикроны (ассоциаты «липидные капли»+МБПТ) и отток по лимфатическим путям. Задействованы в поглощении НЖК+МЖК энтероцитами и рецепторы плазматической мембраны CD36-клеток; сформированы они в филогенезе из скевенджер-рецепторов (рецепторов-мусорщиков) [17].

2. Формирование в кровотоке вторичных хиломикронов при действии апоВ-48 и апоЕ и образование кооперативного апоЕ/В-48-лиганда [18]; поглощение хиломикронов гепатоцитами путем апоЕ/В-48-эндоцитоза [19], гидролиз ТГ,

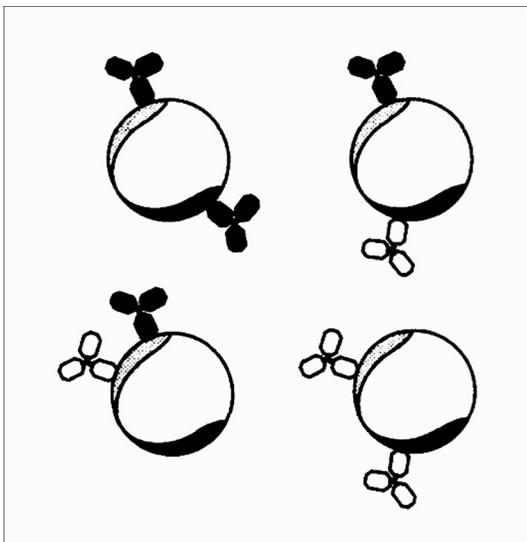


Рис. 2. Образование в крови вторичных хиломикронов из "липидных капель" ТГ, образованных в энтероцитах при действии МБПТ. ApoB-48 образует комплексы, оставаясь на поверхности, как и apoE.

окисление в пероксисомах афизиологических ЖК, ресинтез пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ. ApoB-100 разделяет структурирует ТГ в одноименные ЛПОНП очень низкой плотности (ЛПОНП); все четыре вида ЛПОНП гепатоциты секретируют в кровь.

3. В крови при действии постгепариновой липопротеинлипазы на пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП и печеночной липазы на линолевые и линоленовые ЛПОНП все ЛПОНП превращаются в одноименные ЛПНП; далее клетки поглощали ЛПНП путем apoB-100-эндоцитоза.

Несмотря на формирование на ступенях филогенеза первого варианта переноса к клеткам НЖК+МЖК ЖК в полярных липидах в ЛПВП, второго варианта переноса НЖК+МЖК в неполярных ТГ в ЛПНП, для избирательного поглощения адипоцитами большого количества НЖК+МЖК (вместе они составляют более 80% всех ЖК) произошло формирование третьего варианта переноса НЖК+МЖК в ЛПОНП и поглощение только адипоцитами [20]. Для этого в крови с пальмитиновыми и олеиновыми apoB-100 ЛПОНП ассоциируется apoE; при гидролизе части ТГ apoE и apoB-48 формируют кооперативный apoE/B-100-лиганд. Далее только зависимые от инсулина адипоциты выставляют на плазматическую мембрану apoE/B-48-рецепторы. Только адипоциты поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем apoE/B-100-эндоцитоза. НЖК+МЖК в пальмитиновых, олеиновых ТГ в одноименных ЛПОНП становятся субстратом реализации биологической функции локомоции. Гуморальным медиатором механизма обратной связи в ПС адипоцитов является адипонектин [21].

Филогенетическая теория общей патологии позволяет понять, что *in vivo* функционирует филогенетически, функционально, регуляторно два разные пула жировых клеток, метаболические и функциональные превращения которых рационально рассматривать отдельно. Адипоцитами следует именовать только поздние в филогенезе, функционально зависимые от инсулина клетки подкожной жировой клетчатки. Одновременно клетки филогенетически раннего сальника более правильно рационально именовать ВЖК. Мы полагаем, что метаболический синдром – патология филогенетически раннего пула ВЖК, в то время как ожирение – патология филогенетически позднего пула адипоцитов и биологической функции локомоции.

Биологическая функция питания, биологические реакции экзотрофии, депонирования и эндотрофии

Согласно филогенетической теории общей патологии,

становление одной из семи биологических функций (функция трофологии, гомеостаза, эндоэкологии, адаптации, продолжения вида, локомоции и когнитивная функция интеллекта) – функции трофологии – произошло на самых ранних ступенях. Все клетки животных экзотрофы; им необходимо потреблять пищу как источник пластического материала для построения структур клеток и субстратов для выработки энергии. Биологическую функцию трофологии реализуют три биологические реакции: экзотрофии, депонирования и эндотрофии [22]. В биологической реакции экзотрофии *in vivo* усвоение клетками гидрофобных ЖК, аминокислот и гидрофильных моносахаров происходит раздельно. Мы рассмотрим только ЖК и липиды; ими являются ЖК и все соединения в состав которых они входят.

В биологической реакции внешнего питания происходит следующее.

1. Гидролиз субстратов (липиды, белки, полисахариды) в желудке и тонкой кишке.

2. Всасывание ЖК в форме НЭЖК, глюкозы, аминокислот, моносахаров в ПС энтероцитов.

3. Этерификация в энтероцитах ненасыщенных ЖК с двумя – тремя двойными связями (ННЖК) и полиеновых ЖК с четырьмя – шестью двойными связями в цепи (ПНЖК) с глицерином в полярные фосфолипиды; все их apoA-I структурирует в ЛПВП. Далее следуют секреция ЛПВП в кровотоки и пассивное поглощение клетками НЖК, МЖК, ННЖК и ПНЖК при реэтерификации между ЛПВП и фосфолипидами плазматической мембраны клеток.

4. Этерификация НЖК+МЖК в неполярные ТГ, перенос их в ПС энтероцитов от клеток эпителия к жировым клеткам РСТ и депонирование в ТГ. Далее следует секреция их в лимфо- и кровотоки в форме филогенетически ранних, первичных хиломикронов.

5. В лимфо- и кровотоке формируются вторичные хиломикроны; происходит это при действии apoB-48 и apoE (рис. 2). Все хиломикроны путем apoE/B-48-эндоцитоза поглощают только гепатоциты.

6. Гепатоциты гидролизуют ТГ, оптимизируют ЖК (утилизируют афизиологические экзогенные ЖК), реэтерифицируют ЖК в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ; из них apoB-100 формирует 4 одноименных субкласса ЛПОНП, которые секретируют в кровотоки.

7. Поглощение жировыми клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП (НЖК+МЖК) путем apoE/B-100-эндоцитоза. Этим биологическая реакция экзотрофии заканчивается и начинается реакция депонирования [23].

В биологической реакции депонирования ЖК в ходе физико-химических и биохимических превращений происходит следующее.

1. Гуморальные медиаторы биологической реакции депонирования на аутокринном и паракринном уровне, используя механизмы обратной связи, физиологично ограничивают накопление ТГ в соматических клетках, депонируя ТГ только в жировых клетках. Гуморальные медиаторы обратной связи на аутокринном, паракринном уровне не допускают накопления ТГ в клетках, которые для этого не предназначены. Гуморальные медиаторы ограничивают размеры «липидных капель»; если же они превышают оптимальные параметры, возникает опасность формирования «эндоплазматического стресса». Гуморальные медиаторы регулируют аутокринно и в ПС клеток биологическую реакцию депонирования при реализации реакций гипертрофии и гиперплазии.

3. Если все-таки жировые клетки перегружены ТГ и развился «эндоплазматический стресс» [24], гуморальные медиаторы в ПС жировых клеток активизируют удаление из цитозоля избытка ТГ (рис. 3).

4. Гуморальные медиаторы обратной связи регулируют и количество клеток, которые депонируют НЖК+МЖК путем регуляции биологической реакции гиперплазии.

5. Гуморальные медиаторы активизируют гидролиз ранее депонированных ТГ; длительность депонирования ТГ в жи-

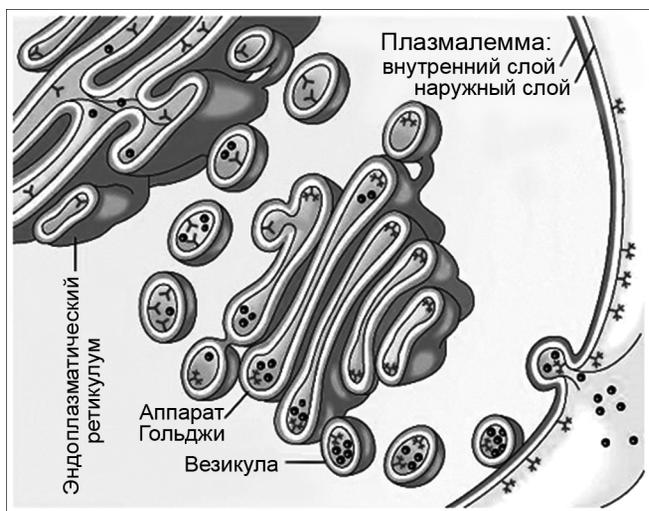


Рис. 3. Образование первичных хиломикронов в эндоплазматической сети энтероцитов и секрция их в кровь в форме "липидных капель" TG+ apoB-48+ apoE.

ровых клетках.

6. На ранних ступенях филогенеза в ВЖК депонирование ЖК в TG реализуют многие гуморальные медиаторы; именуют их адипокинами.

В биологической реакции депонирования ЖК в ВЖК участвует более 200 функционально разных протеинов.

Реализуя биологическую реакцию эндотрофии, клетки осуществляют:

- гидролиз депонированных в «липидных каплях» TG при действии гормонозависимой липазы жировых клеток с освобождением трех НЭЖК и спирта глицерина. Жировые клетки освобождают в межклеточную среду НЖК+МЖК в форме полярных НЭЖК;

- превращение больших «капель» липидов в цитоплазме в мелкие, увеличение площади монослойной мембраны на поверхности, в которой на границе фаз (гидрофильная цитоплазма: гидрофобные TG) и происходят реакции липолиза;

- липидпереносящие белки цитозоля переносят освобожденные НЭЖК на плазматическую мембрану;

- в межклеточной среде С16 и С18 НЖК+МЖК в форме полярных НЭЖК связывает липидпереносящий белок альбумин; специфично он связывает две НЭЖК. Содержание альбумина в плазме крови составляет 0,5–1,5 ммоль/л и увеличено быть не может [25];

- по градиенту гидрофобности НЭЖК из комплексов с альбумином извлекает более гидрофобные липидсвязывающие белки в клатриновых ямках на плазматической мембране клеток [26]. Далее клетки пассивно и активированно поглощают НЭЖК путем жидкостного эндоцитоза (рис. 4).

Эти реакции сформировались на ранних ступенях филогенеза; поглощение клетками ЖК происходит пассивно или активированно. Биологическая реакция эндотрофии предназначена для обеспечения субстратами наработки энергии соматических клеток в состоянии относительного покоя, когда в течение миллионов лет биологической функции локомоции не было. Становление функции локомоции на поздних ступенях филогенеза «потребовало» более эффективного переноса НЖК+МЖК как субстрата для наработки энергии скелетными миоцитами и активного, рецепторного поглощения их клетками.

Обсуждая биологическую реакцию депонирования ЖК в полярных и неполярных эфирах ЖК со спиртами (глицерин, холестерин, сфингозин, долихол), промежуточную между реакциями экзотрофии и эндотрофии в биологической функции трофологии, резонно спросить, как охарактеризовать клетки

РСТ, которые реализуют специфическую реакцию депонирования ЖК, каковы специфические особенности функции жировых клеток. Каждая из клеток *in vivo* на аутокринном уровне, в том числе и жировые клетки, синтезируют пальмитиновую НЖК *in situ de novo* из глюкозы, из ацетил-КоА. Но только инсулинозависимые адипоциты при действии инсулина, при активации пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы могут синтезированную *de novo* из глюкозы пищи С16:0 пальмитиновую НЖК превратить вначале в С18:0 стеариновую НЖК и далее в С18:1 олеиновую МЖК [27]. Филогенетически ранние ВЖК осуществить подобные превращения не могут; сколько пальмитиновой НЖК содержит триглицериды ВЖК сальника.

Индукция субстратом – основной регулятор функции трофологии, биологических реакций экзотрофии и депонирования

Среди всех биологических функций *in vivo* функция питания (трофологии) является единственной функцией, реализация которой полностью определена влиянием внешней среды – количеством и качеством пищи. Индукция количеством и качеством субстрата определяет все параметры сопряженных биологических реакций трофологии, депонирования субстратов и эндотрофии. Количественно индукция субстратом варьирует в широких пределах: отсутствие пищи (субстрата биохимических реакций) является причиной афизиологично низкого содержания аналитов в межклеточной среде и плазме крови, нарушения биологической функции гомеостаза [28]; поддержание физиологического взаимоотношения с внешней средой – состояния физиологической (оптимальной) индукции субстратом; избыточное потребление пищи с ощущением явного удовольствия или чувства переедания [29]. Нередко физиологическое потребление пищи сочетается с афизиологично низким уровнем физической активности, реализацией функции локомоции; это также может приводить к накоплению *in vivo* большого, порой, афизиологического количества субстратов, чаще TG, в жировых клетках РСТ.

Полагаем, что на ступенях филогенеза в течение миллио-

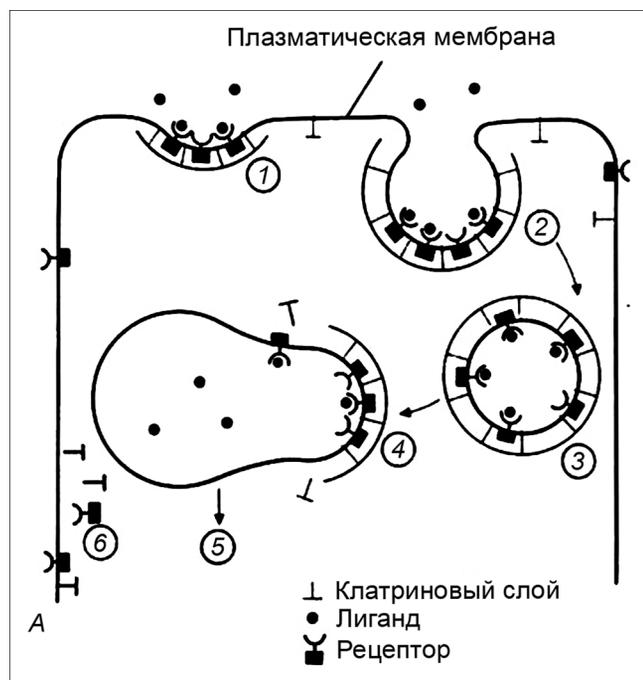


Рис. 4. Поглощение клетками НЭЖК из межклеточной среды, из ассоциатов с альбумином путем клатринового эндоцитоза.

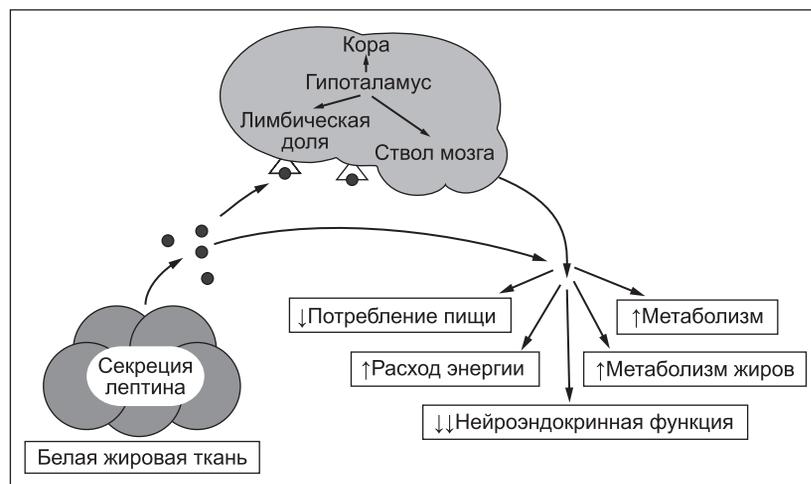


Рис. 5. Механизмы обратной связи (афферентная сигнализация и эфферентная реакция) в действии лептина и адипонектина на уровне организма.

нов лет *in vivo* на уровне клеток (аутокринно), в ПС клеток и на уровне организма сформировались механизмы адаптации к избыточной индукции субстратом [12, 30]. При этом адаптивные, компенсаторные реакции, сформированные на ступенях филогенеза, являются разными; они соответствуют частоте и выраженности в филогенезе нарушений индукции субстратом. Обоснованно говорить, что наиболее частым нарушением биологической реакции экзотрофии являлись периоды недоедания и голода, невозможность индукции субстратом по причине отсутствия пищи.

Согласно филогенетической теории общей патологии, все паракринно регулируемые сообщества, в том числе ВЖК и адипоцитов, состоят из трех пулов клеток: а) клетки, которые определяют специфическую функцию ПС; б) локальный перистальтический насос – артериола мышечного типа и в) пул РСТ, который реализует все функции жизнеобеспечения ПС, в том числе и регуляторные. Наиболее важной филогенетически ранней биологической реакцией адаптации к нарушениям биологической функции трофологии, к отсутствию пищи, к голоду явилось формирование в пуле РСТ всех ПС жировых клеток; призваны они депонировать субстраты – ЖК в неполярных ТГ. Для этого сформировалась биологическая реакция депонирования с экспрессией синтеза всех протеинов, которые реализуют биологические реакции экзотрофии и реакцию депонирования ЖК. Согласно теории «экономных генов», на уровне ПС и организма экспрессия генов в биологической реакции экзотрофии обеспечивает поглощение и депонирование клетками максимального количества субстратов после каждого приема пищи [31]. *In vivo* нет физиологических ингибиторов, которые бы ограничивали биологическую реакцию экзотрофии и депонирование субстратов; эту функцию (без достаточных оснований) приписывают апоС-III [32].

В постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии экспрессия генов *in vivo* активирована максимально; организм не знает, будет ли вообще следующий прием пищи; к каждому приему пищи отношение, как к последнему. И это можно понять; голод, нарушение биологической реакции экзотрофии – одна из основных причин гибели в филогенезе популяций видов животных особенно во времена природных катастроф [33]. Стремлению организма накопить, депонировать возможно большее количество ЖК способствует и желание особей вида *Homo sapiens* хорошо и вкусно поесть, вплоть до хронического переедания. В настоящее время это является основной проблемой нарушения биологической функции трофологии, основой патогенеза метаболического синдрома.

Состояние «биологического совершенства», которое дости-

жимо на трех уровнях регуляции метаболизма (на аутокринном, уровне ПС и в организме), омрачают не преодоленные в филогенезе функциональные несогласованности между уровнями регуляции метаболизма *in vivo*. Можно понять стремление *in vivo* запастись субстратами для наработки энергии. Понятно и то, что жировые клетки могут депонировать не все количество ЖК в ТГ, которое может быть съедено. Человек имеет биологическое право – есть что хочет и сколько хочет; но у него есть и биологическая обязанность – все съеденное истратить. В силу этого между первым и третьим уровнем регуляции метаболизма *in vivo* возникают функциональные несоответствия; организм часто «настроен» запасти больше ЖК в ТГ, чем способен это сделать жировые клетки.

В этих условиях *in vivo* физиологично функционируют механизмы обратной связи на уровне ПС и организма; они позволяют количество поглощенной пищи привести в соответствие с количеством субстрата, который жировые клетки могут депонировать. Гуморальным медиатором реализации механизма обратной связи в

ВЖК является лептин [34], в адипоцитах – адипонектин [35]. В биологических реакциях экзотрофии и депонирования, в биологической функции питания они «стараяются» ограничить количество запаасаемых ЖК в ТГ. Если механизмы обратной связи на трех уровнях регуляции депонирования субстратов (НЖК+МЖК) не срабатывают, количество ТГ в жировых клетках становится избыточным.

Результатом неэффективных механизмов обратной связи являются:

- активация биологической функции адаптации, биологических реакций компенсации и стресса – эндоплазматического стресса;
- формирование вначале комплекса адаптивных изменений, которые снижают в жировых клетках содержание ТГ;
- при «эндоплазматическом стрессе» нарушен синтез (фолдинг) белков как в ВЖК, так и в адипоцитах при афизиологическом формировании третичной и четвертичной структуры при синтезе функционально неактивных белков, гибелью клеток по типу апоптоза с развитием биологической реакции воспаления [36];
- гибель клеток по типу апоптоза, образование биологического «мусора» больших размеров – «телец апоптоза» и активация биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления – утилизации биологического «мусора» специализированными фагоцитами – макрофагами *in situ* [37];
- развитие хронической, субклинической биологической реакции воспаления в ВЖК и адипоцитах.

Согласно нашему мнению, лептин и адипонектин являются гуморальными медиаторами механизма обратной связи в биологической функции питания (трофологии), биологических реакциях экзотрофии и депонирования [38]. Механизмы обратной связи функционируют в каждом ПС; в нефроне, как ПС, гуморальным медиатором обратной связи является ангиотензин-II. Действует ангиотензин-II и в каждом из ПС как ВЖК, так и адипоцитов. Ангиотензин-II – визитная карточка каждого паракринно регулируемого сообщества клеток [39].

Особенности ПС висцеральных жировых клеток и адипоцитов; сравнение с клетками эндокринных органов

Реализация в паракринных сообществах ВЖК и адипоцитов трех функционально разных реакций биологической функции питания (реакция экзотрофии, реакция депонирования и биологическая реакция эндочитоза); регуляция трех биологических реакций на трех филогенетически разных уровнях (аутокринном, в ПС клеток и на уровне организма) и филогенетически ранняя только гуморальная регуляция определяют то, что количество секретируемых ВЖК и адипоцитами гуморальных

(отчасти гормональных) медиаторов является необычно большим. Большое число гуморальных медиаторов дает авторам основание сопоставлять функциональную активность ВЖК и адипоцитов с железами внутренней секреции [40]. Однако большинство гуморальных медиаторов в паракринных сообществах ВЖК и адипоцитов действует на паракринном уровне, в пределах функционального ПС жировых клеток. И только два медиатора – лептин, секретированный ВЖК, и адипонектин из адипоцитов реализуют действие на трех уровнях регуляции: в клетках, аутокринно, в ПС клеток и на уровне организма [41]. При этом лептин и адипонектин связываются со специфическими рецепторами на мембране клеток ядер гипоталамической области мозга (рис. 5).

Полагаем, что лептин ВЖК и адипонектин, секретированный адипоцитами, – филогенетически ранние гуморальные медиаторы в каждом из ПС; реализуют они в паракринных сообществах ВЖК и адипоцитов механизмы обратной связи. Все они реализуют механизмы обратной связи в ПС; действие лептина, адипонектина и ангиотензина-II в функционально специализированных ПС как филогенетически ранних регуляторов осуществлено по единому алгоритму. Важно понять, что ангиотензиноген → ренин → ангиотензин-II синтезируют клетки РСТ в каждом ПС, в том числе ВЖК и адипоциты. Если каждый из трех уровней регуляции метаболизма есть относительное «биологическое совершенство», то регуляция биологической функции гомеостаза и сохранение параметров локального пула межклеточной среды регулировано в каждом ПС клеток; все они сформированы согласно единой технологии становления в филогенезе биологических структур, биологических функций и реакций. Для реализации всего этого при действии только гуморальной регуляции каждое ПС синтезирует сравнимо большое количество гуморальных медиаторов; регулировать приходится и биологическую функцию эндозологии [42], биологические реакции экскреции и воспаления [43]. Основной уровень регуляции *in vivo* метаболизма сосредоточен на уровне функционально разных ПС клеток, органов и систем органов.

Эндокринная система *in vivo* – это централизованная на уровне организма филогенетически ранняя система регуляции; анатомически изолированные железы внутренней секреции регулируются, естественно, гуморальными медиаторами. Железы внутренней секреции синтезируют, мы полагаем, все те гормоны, которые в течение миллионов лет децентрализованно синтезировали клетки РСТ в каждом из ПС, включая инсулиноподобный фактор роста [44]. Содержание его можно определить и в плазме крови человека. Это короткий одноцепочечный пептид, который активностью инсулина не обладает [45].

Когда на более поздних ступенях филогенеза сформировались новые ПС: паракринные сообщества ВЖК, ПС адипоцитов, ПС фенотипически измененных кардиомиоцитов правого предсердия, которые синтезируют медиатор как предсердный натрийуретический пептид, да и специфичные ПС эндокринных желез – афферентную сигнализацию воспринимают гуморальные медиаторы клеток ядер гипоталамической области головного мозга. Филогенетически поздний инсулин прямого отношения к филогенетически ранней эндокринной системе не имеет. Не может поздний в филогенезе инсулин непосредственно регулировать и рано сформированный в филогенезе метаболизм глюкозы. Инсулин на поздних ступенях филогенеза реально регулирует метаболизм глюкозы [46], однако происходит это опосредованно: инсулин прямо регулирует метаболизм жирных кислот. ЖК опосредованно при активном участии митохондрий регулируют метаболические превращения глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.

2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 2: 3–12.
3. Проссер Л. *Сравнительная физиология животных*. М.: Изд-во «Мир»; 1977.
4. Zechner R., Kienesberger P.C., Haemmerle G. et al. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J. Lipid. Res.* 2009; 50: 3–21.
5. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В. Модификация состава липидов эритроцитов крыс в условиях алиментарного стресса. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011; 97 (7): 718–24.
6. Ducharme N.A., Bickel P.E. Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology*. 2008; 149 (3): 942–9.
7. Brasaemle D.L. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J. Lipid. Res.* 2007; 28 (12): 2547–59.
8. Demignot S., Beilstein F., Morel E. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie*. 2014; 96: 48–55.
9. Tran T.T., Poirier H., Clement L. et al. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (28): 25 201–10.
10. Hussain M.M., Rava P. Walsh M. et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab.* 2012; 9: 14–9.
11. Wolins N.E., Brasaemle D.L., Bickel P.E. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. *FEBS Lett.* 2006; 580 (23): 5484–91.
12. Караман Ю.К. Влияние высокожировой диеты на метаболизм жирных кислот в лечении крыс. *Российский журнал гастроэнтерологической гепатологии*. 2010; 20 (1): 63–9.
13. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секреторируемых факторов. *Биохимия*. 2013; 78 (1): 14–26.
14. Cassis L.A., Police S.B., Yiannikouris F. et al. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008; 10 (2): 93–8.
15. Tchoukalola Y.D., Koutsari C., Karpyak M.V. et al. Subcutaneous adipocyte size and body fat distribution. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 57–63.
16. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 2: 4–15.
17. Masuda D., Hirano K., Oku H. et al. Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CB36 deficiency. *J. Lipid. Res.* 2009; 50 (5): 999–1011.
18. Lo C.M., Nordskod B.K., Nauli A.M. et al. Why does the gut choose apolipoprotein B48 but not B100 for chylomicron formation? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2008; 294 (1): G344–52.
19. Buttet M., Traynard V., Ran T.T. et al. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins. *Biochimie*. 2014; 96: 37–47.
20. Peinado J.R., Pardo M., de la Rosa O., Malagon M.M. Proteomic characterization of adipose tissue constituents, a necessary step for understanding adipose tissue complexity. *Proteomics*. 2012; 12 (4–5): 607–20.
21. Таянский Д.А. Адипонектин в генезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме: Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2009.
22. Hariri N., Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23 (2): 270–99.
23. Kim S., Moustaid Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J. Nutr.* 2000; 130 (12): 3110S–5S.
24. Back S.H., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu. Rev. Biochem.* 2012; 81: 767–93.
25. Sarich V.M., Wilson A.C. Rates of albumin evolution in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1967; 58 (1): 142–8.
26. Siddigi S., Sheth A., Patel F. Et al. Intestinal caveolin-1 is important for dietary fatty acid absorption. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831 (8): 1311–21.

27. Miyazaki M., Sampath H., Liu X. et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency attenuates obesity and insulin resistance in leptin-resistant obese mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380 (4): 818–22.
28. Коломойцева И.К. Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих. *Биохимия.* 2011; 76 (12): 1604–14.
29. Vafeiadou K., Weech M., Sharma V. et al. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. *Br. J. Nutr.* 2012; 107 (3): 303–24.
30. Rochette N.C., Brochier-Armanet C., Gouy M. Phylogenomic test of the hypotheses for the evolutionary origin of eukaryotes. *Mol. Biol. Evol.* 2014; 31 (4): 832–45.
31. Mochler P.J., Zhu M.Y., Blade A.M. et al. Identification of a novel isoform of microsomal triglyceride transfer protein. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (37): 26 981–8.
32. Mann C.J., Troussard A.A., Yen F.T. et al. Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 31 348–54.
33. Qin B., Dawson H., Anderson R.A. Elevation of tumor necrosis factor- α induces the overproduction of postprandial intestinal apolipoprotein B48-containing very low-density lipoprotein particles: evidence for related gene expression of inflammatory, insulin and lipoprotein signaling in enterocytes. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2010; 235 (2): 199–205.
34. Cohen P., Friedman J.M. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J. Nutr.* 2004; 134: 2455S–63S.
35. Gable D.R., Hurel S.J., Humphries S.E. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 231–44.
36. Veilleux A., Caron-Jobin M., Noel S. et al. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. *Diabetes.* 2011; 60: 1504–11.
37. Henson P.M., Bratton D.L. Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 22 773–7.
38. Nakamura Y., Ueshima H., Okuda N. et al. Relation of Serum Leptin and Adiponectin Level to Serum C-Reactive Protein: The INTER-LIPID Study. *Int. J. Vasc. Med.* 2013; 2013: 601364.
39. Frigolet M.E., Torres N., Tovar A.R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24 (12): 2003–15.
40. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Alonso-Vale M.I., Lima F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr.* 2007; 83 (5): S192–203.
41. Robinson K., Prins J., Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critic. Care.* 2011; 15: 221–30.
42. Gonzalez S., Lopez P., Margolles A. et al. Fatty acids intake and immune parameters in the elderly. *Nutr. Hops.* 2013; 28 (2): 474–8.
43. Парахонский А.П. Паракринная и аутокринная цитокиновая регуляция иммунного ответа. *Современные наукоемкие технологии.* 2007; 8: 57–8.
44. Дильман В.М. *Большие биологические часы (введение в интегральную медицину)*. М.: Знание; 1982.
45. Анисимов В.И. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. Санкт-Петербург: Наука; 2008.
46. Hellmuth C., Demmelmair H., Schmitt I. et al. Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLOS One.* 2013; 8 (10): e74927.
5. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Gvozdenko T.A., Gukova N.V. Modification of lipid composition of red blood cells in rats under conditions of nutritional stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal.* 2011; 97 (7): 718–24. (in Russian)
6. Ducharme N.A., Bickel P.E. Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology.* 2008; 149 (3): 942–9.
7. Brasaemle D.L. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J. Lipid. Res.* 2007; 28 (12): 2547–59.
8. Demignot S., Beilstein F., Morel E. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie.* 2014; 96: 48–55.
9. Tran T.T., Poirier H., Clement L. et al. Luminal lipid regulates CD36 levels and downstream signaling to stimulate chylomicron synthesis. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (28): 25 201–10.
10. Hussain M.M., Rava P., Walsh M. et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab.* 2012; 9: 14–9.
11. Wolins N.E., Brasaemle D.L., Bickel P.E. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. *FEBS Lett.* 2006; 580 (23): 5484–91.
12. Karaman Yu.K. Effect of high-fat diet on the metabolism of fatty acids in the treatment of rats. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologicheskoy gepatologii.* 2010; 20 (1): 63–9. (in Russian)
13. Pen'kov D.N., Egorov A.D., Mozgovaya M.N., Tkachuk V.A. Contact insulin resistance with adipogenesis: role of transcription and secreted factors. *Biokhimiya.* 2013; 78 (1): 14–26. (in Russian)
14. Cassis L.A., Police S.B., Yiannikouris F. et al. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008; 10 (2): 93–8.
15. Tchoukalola Y.D., Koutsari C., Karpayak M.V. et al. Subcutaneous adipocyte size and body fat distribution. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 57–63.
16. Titov V.N. Clinical biochemistry of lipid-lowering therapy and mechanisms of action of statins. Fatty acids, statins, and diabetes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 2: 4–15. (in Russian)
17. Masuda D., Hirano K., Oku H. et al. Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CB36 deficiency. *J. Lipid. Res.* 2009; 50 (5): 999–1011.
18. Lo C.M., Nordskod B.K., Nauli A.M. et al. Why does the gut choose apolipoprotein B48 but not B100 for chylomicron formation? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2008; 294 (1): G344–52.
19. Buttet M., Traynard V., Ran T.T. et al. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins. *Biochimie.* 2014; 96: 37–47.
20. Peinado J.R., Pardo M., de la Rosa O., Malagon M.M. Proteomic characterization of adipose tissue constituents, a necessary step for understanding adipose tissue complexity. *Proteomics.* 2012; 12 (4–5): 607–20.
21. Tanyanskiy D.A. Adiponectin in the genesis of atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome: Diss. Sankt-Peterburg. 2009. (in Russian)
22. Hariri N., Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr. Res. Rev.* 2010; 23 (2): 270–99.
23. Kim S., Moustaid Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J. Nutr.* 2000; 130 (12): 3110S–5S.
24. Back S.H., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu. Rev. Biochem.* 2012; 81: 767–93.
25. Sarich V.M., Wilson A.C. Rates of albumin evolution in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1967; 58 (1): 142–8.
26. Siddigi S., Sheth A., Patel F. et al. Intestinal caveolin-1 is important for dietary fatty acid absorption. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831 (8): 1311–21.
27. Miyazaki M., Sampath H., Liu X. et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency attenuates obesity and insulin resistance in leptin-resistant obese mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380 (4): 818–22.
28. Kolomyitseva I.K. Lipids in hibernation and artificial hibernation in mammals. *Biokhimiya.* 2011; 76 (12): 1604–14. (in Russian)
29. Vafeiadou K., Weech M., Sharma V. et al. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. *Br. J. Nutr.* 2012; 107 (3): 303–24.
30. Rochette N.C., Brochier-Armanet C., Gouy M. Phylogenomic test of the hypotheses for the evolutionary origin of eukaryotes. *Mol. Biol. Evol.* 2014; 31 (4): 832–45.

Поступила 24.06.14

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Titov V.N. Theory humoral pathology K Rokitansky, cellular pathology R Virchow and new phylogenetic theory disease development. Ethology and pathogenesis of metabolic pandemics. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2013; 2: 3–12. (in Russian)
3. Prosser L. *Comparative animal physiology.* Moscow: Izd-vo "Mir"; 1977. (in Russian)
4. Zechner R., Kienesberger P.C., Haemmerle G. et al. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J. Lipid. Res.* 2009; 50: 3–21.

31. Mochler P.J., Zhu M.Y., Blade A.M. et al. Identification of a novel isoform of microsomal triglyceride transfer protein. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (37): 26 981–8.
32. Mann C.J., Troussard A.A., Yen F.T. et al. Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 31 348–54.
33. Qin B., Dawson H., Anderson R.A. Elevation of tumor necrosis factor- α induces the overproduction of postprandial intestinal apolipoprotein B48-containing very low-density lipoprotein particles: evidence for related gene expression of inflammatory, insulin and lipoprotein signaling in enterocytes. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2010; 235 (2): 199–205.
34. Cohen P., Friedman J.M. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J. Nutr.* 2004; 134: 2455S–63S.
35. Gable D.R., Hurel S.J., Humphries S.E. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006; 188: 231–44.
36. Veilleux A., Caron-Jobin M., Noel S. et al. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. *Diabetes*. 2011; 60: 1504–11.
37. Henson P.M., Bratton D.L. Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 22 773–7.
38. Nakamura Y., Ueshima H., Okuda N. et al. Relation of Serum Leptin and Adiponectin Level to Serum C-Reactive Protein: The INTER-LIPID Study. *Int. J. Vasc. Med.* 2013; 2013: 601364.
39. Frigolet M.E., Torres N., Tovar A.R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24 (12): 2003–15.
40. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Alonso-Vale M.I., Lima F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr.* 2007; 83 (5): S192–203.
41. Robinson K., Prins J., Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critic. Care*. 2011; 15: 221–30.
42. Gonzalez S., Lopez P., Margolles A. et al. Fatty acids intake and immune parameters in the elderly. *Nutr. Hops.* 2013; 28 (2): 474–8.
43. Parakhonskiy A.P. Autocrine and paracrine cytokine regulation of immune response. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2007; 8: 57–8. (in Russian)
44. Dilman V.M. *Large biological clock (an introduction to integrative medicine)*. Moscow: Znanie; 1982. (in Russian)
45. Anisimov V.I. *Molecular and physiological mechanisms of aging*. Sankt-Peterburg: Nauka; 2008. (in Russian)
46. Hellmuth C., Demmelair H., Schmitt I. et al. Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLOS One*. 2013; 8 (10): e74927.

Received 24.06.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.633-074:543.544.45

Дутов А.А., Никитин Д.А., Терешков П.П., Мартынова А.В., Сверкунова А.В., Ермолина А.В., Лукьянова Ю.Л.

ОДНОВРЕМЕННЫЙ АНАЛИЗ СВОБОДНЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ И МЕТАНЕФРИНОВ В МОЧЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ И ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИЕЙ НА ПОЛИМЕРНОМ СОРБЕНТЕ (PUROSEP-200)

Лаборатория экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672090, г. Чита

Предложен метод одновременного определения свободных катехоламинов и свободных метанефринов в моче с помощью обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической детекцией. Твердофазная экстракция выполнялась на картриджах с 30 мг сверхсшитого полистирола (Purosep-200). Простота, воспроизводимость и достаточная чувствительность метода позволяют использовать его в клинической практике для диагностики феохромоцитом.

Ключевые слова: свободные катехоламины; метанефрин; норметанефрин; твердофазная экстракция; сверхсшитый полистирол; высокоэффективная жидкостная хроматография.

Для цитирования: *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (8): 23–25.

Dutov A.A., Nikitin D.A., Tereshkov P.P., Martynova A.V., Sverkunova A.V., Ermolina A.V., Lukyanova Yu.L.

THE SIMULTANEOUS ANALYSIS OF FREE CATECHOLAMINES AND METANEPHRINES IN URINE USING TECHNIQUE OF HIGHLY EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH FLUORIMETRIC DETECTION AND SOLID PHASE EXTRACTION ON POLYMERIC SORBENT (PUROSEP-200)

The laboratory of experimental and clinical biochemistry and immunology of the research institute of molecular medicine of the Chita state medical academy of Minzdrav of Russia, 672090 Chita, Russia

The article considers the technique of simultaneous detection of free catecholamines and free metanephrines in urine using inverse phase highly effective liquid chromatography with fluorimetric detection. The solid phase extraction was implemented on cartridges with 30 mg of hyper cross-linked polystyrene (Purosep-200). The simplicity, reproducibility and sufficient sensitivity of technique permit applying it in clinical practice to diagnose pheochromocytoma.

Key words: free catecholamines; metanephrine; normetanephrine; solid phase extraction; hyper cross-linked polystyrene; highly effective liquid chromatography

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (8): 23–25. (in Russ.)

Для корреспонденции: Дутов Алексей Александрович, dutovaa@yandex.ru

For correspondence: Dutov A.A., dutovaa@yandex.ru