

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-056.257-092:612.592]-07

Салтыкова М.М.¹, Титов В.Н.²

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ УВЕЛИЧЕНИЯ РАССЕЯНИЯ ЭНЕРГИИ *IN VIVO* КАК РЕАКЦИЯ КОМПЕНСАЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва;

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва

Представлен анализ основных путей физиологического увеличения затрат энергии в организме, которые, вероятно, можно использовать для профилактики ожирения. Это прежде всего увеличение физической нагрузки и активация продукции тепла при адаптации к холоду. Ведущая роль в обоих случаях принадлежит скелетным мышцам и состоит не только в реализации биологической функции локомоции, но и в регуляции метаболизма. При биологической реакции адаптации человека к низким температурам наиболее значимое увеличение рассеяния энергии в виде тепла обеспечивается поперечнополосатыми мышечными волокнами за счет сократительной функции (терморегуляторный мышечный тонус и дрожь) и увеличения разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях, а также повышения активности клеточных помп: Na⁺, K⁺-АТФазы и Са-АТФазы для компенсации возросшей пассивной «утечки» ионов. Это индуцировано действием норадреналина и тиреоидных гормонов и сопровождается активацией гидролиза триглицеридов и окисления освобожденных жирных кислот в митохондриях. Для развития биологической реакции адаптации к холоду, а также профилактики ожирения предложено использовать как традиционные процедуры закаливания, так и кратковременное воздействие ультранизкой температуры в условиях специализированной криосауны.

Ключевые слова: адаптация к холоду; физические нагрузки; скелетные мышцы; ожирение.

Для цитирования: Салтыкова М.М., Титов В.Н. Физико-химические и биохимические методы увеличения рассеяния энергии *in vivo* как реакция компенсации при ожирении. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (6): 324-329. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-324-329>

Saltykova M.M.¹, Titov V.N.²

THE PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL METHODS OF INCREASING OF ENERGY DIFFUSION *IN VIVO* AS A REACTION OF COMPENSATION UNDER OBESITY

¹The state research center of the Russian Federation - the institute of medical biological problems of the Russian academy of sciences, 123007 Moscow, Russia

²The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The article presents the analysis concerning main directions of physiological increasing of expenditure of energy in organism that probably can be used for prevention of obesity. First of all, it's increasing of physical load and activation of heat production at cold adaptation. In both cases the leading role belongs to skeletal muscles and consists in both implementation of biological function of locomotion and regulation of metabolism. At human biological reaction of adaptation to lower temperatures the most significant increasing of energy scattering in the form of heat is provided by cross-striated muscle fibers at the expense of contractile function (thermo-regulation muscle tone and tremble) and increasing of uncoupling of oxidation and phosphorylation in mitochondria and also increasing of activity of cellular pumps: Na⁺, K⁺-ATPase and Ca-ATPase for compensation of increased passive "leakage" of ions. This occurrence is induced by action of nor-adrenaline and thyroid hormones and is accompanied by activation of hydrolysis of triglycerides and oxidation of released fatty acids in mitochondria. To develop biological reaction of cold adaptation and also prevention of obesity a proposal is made to implement both common procedures of tempering and short-time impact of ultra-low temperature in the conditions of specialized cryo-sauna.

Key words: cold adaptation; physical loads; skeletal muscles; obesity.

For citation: Saltykova M.M., Titov V.N. The physiological and biochemical methods of increasing of energy diffusion *in vivo* as a reaction of compensation under obesity. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (6): 324-329. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-324-329>

For correspondence: Saltykova M.M., doctor of biological sciences, leading researcher of the laboratory of physiology of muscular activity. e-mail: marinams2002@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 14.06.2016
Accepted 28.06.2016

Ожирение развивается, когда в течение продолжительного времени потребление и депонирование энергетических субстратов в форме жирных кислот (ЖК) превосходит их расход – окисление ЖК в митохондриях при наработке аденозинтрифосфата (АТФ).

Чтобы освободить ЖК из адипоцитов в биологической реакции эндоэкологии, неполярную молекулу триглицеридов (ТГ) надо при действии гормонозависимой липазы гидролизовать с образованием 4 полярных молекул: 3 неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) и трехатомного спирта глицерина. В то же время пальмитиновые ТГ всегда являются неоптимальным субстратом для действия позиционно специфичной гормонозависимой липазы; возможны дефекты первичной структуры как самой липазы, так и ее кофермента; действие гуморальных медиаторов, гормонов, может быть разным по активности. Во всех приведенных ситуациях, если в жировых клетках липолиз ТГ не происходит, адипоциты продолжают накапливать ТГ с постепенным развитием ожирения – патологии инсулинозависимых подкожных адипоцитов (ИПА) и метаболического синдрома – патологии висцеральных жировых клеток (ВЖК).

На поздних ступенях филогенеза ВЖК и ИПА сформировали механизмы обратной связи; согласно этому, при избыточном наполнении ТГ каплей липидов и цитоплазмы ВЖК начинают секрецию полипептида лептина, а ИПА – адипонектина. Оба гуморальных медиатора, воздействуя на рецепторы клеток гипоталамических ядер, призваны блокировать чувство голода и выражено ингибировать аппетит. Однако, к сожалению, физиологичная система обратной связи не является эффективной на уровне организма и чувство голода приходится блокировать при использовании фармацевтических препаратов аноректиков.

Лекарственные препараты (аноректики) не отличаются высокой эффективностью и к тому же часто проявляют выраженное побочное действие [1]. Препараты, которые призваны подавлять аппетит и ускорять чувство насыщения, являются агонистами рецепторов к норадреналину и серотонину. Они не только увеличивают содержание норадреналина в ядрах гипоталамуса, но и увеличивают симпатический тонус, а также снижают обратное всасывание норадреналина и серотонина в синаптической щели. Это инициирует побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма сердца, повышение артериального давления (АД), нарушение мозгового кровообращения, поражение клапанов сердца), а также состояние депрессии и явления галлюцинации. Кроме того, для подавления аппетита используются препараты, которые блокируют эндогенные каннабиноидные рецепторы, что также способствует развитию депрессии.

Препараты, разработанные для снижения массы тела при ожирении путем снижения абсорбции ЖК в желудочно-кишечном тракте, которые ингибируют панкреатическую липазу, индуцируют явления стеатореи, стеатоза и вызывают недостаточность *in vivo* жирорастворимых витаминов при нарушении их всасывания. Вместе с тем снижение избыточной массы тела – процесс длительный, а фармакологические препараты рекомендуются для временного применения. При продолжительном использовании развиваются компенсаторные реакции, а также увеличивается вероятность нежелательного побочного действия.

Несмотря на это, как показали многолетние клини-

ческие наблюдения, достигнутое препаратами снижение массы тела не удается длительно сохранить без изменения образа жизни, увеличения физической активности и снижения количества и калорийности пищи [2]. *In vivo* функционируют биологические реакции гомеостаза. При этом потеря массы тела повышает эффективность использования субстратов для наработки энергии, понижая *in vivo* потребность в энергии при реализации реакций метаболизма; это затрудняет дальнейшее снижение массы тела [3]. В аспекте сказанного логично рассмотреть отработанные на ступенях филогенеза физиологичные пути увеличения расхода энергии в организме.

Анализ энергетических затрат in vivo. Энергетические затраты взрослого человека *in vivo* состоят в основном из трех частей. Во-первых, это энергия, необходимая для реализации основных процессов жизнеобеспечения, от активности клеточных помп на аутокринном уровне до процессов дыхания и кровообращения на третьем уровне регуляции метаболизма, на уровне организма. Во-вторых, это энергия, которую расходует организм на сокращение скелетных мышц при выполнении физической нагрузки. В-третьих, это энергия, которая рассеивается в виде тепла для поддержания внутренней температуры (температуры тела) без совершения механической работы. Источниками такого тепла являются как экзотермические реакции метаболизма, так и работа мембранных помп для компенсации регулируемых организмом трансмембранных «утечек» катионов (Na^+ и K^+ через клеточную мембрану, Ca^{2+} через мембрану саркоплазматического ретикула, H^+ через внутреннюю мембрану митохондрий) всегда по градиенту концентрации; эти процессы также сопровождаются выделением тепла. Доля этой энергии существенно возрастает при воздействии холодом и в меньшей мере при избыточном потреблении пищи. Это то, что называют адаптивным термогенезом.

Увеличение физической нагрузки и теплопродукции – это эволюционно отработанные пути возрастания расхода энергии, которая получается при метаболических реакциях потребления пищи. При этом физиологическая роль мышечной ткани скелетных мышц состоит не только в реализации биологической реакции локомоции, но и в поддержании всех параметров биологической функции гомеостаза *in vivo* [4].

Физиологические и биохимические реакции метаболизма при физической нагрузке. Скелетные мышцы содержат несколько типов мышечных волокон; они различны по скорости сокращения, обеспечению субстратами и количеству митохондрий. Тип I – медленно сокращающиеся волокна с большим числом митохондрий и высокой скоростью окисления субстратов – ацетил-КоА. Тип II – это быстро сокращающиеся мышечные волокна, использующие как окислительный, так и гликолитический путь образования АТФ; содержание митохондрий в них существенно меньше. Поскольку при достаточно длительной аэробной нагрузке средней интенсивности (физической нагрузке с преимущественным вовлечением мышечных волокон типа I) основным энергетическим субстратом для образования АТФ являются ЖК, эта нагрузка индуцирует липолиз и при неизменном количестве потребляемых энергетических субстратов уменьшает количество жировой ткани в организме. Такой тип нагрузки приводит к ремоделированию скелетных мышц, увеличивая экспрессию генов, которые связаны с дыханием митохондрий, β -окислением ЖК и окисле-

нием ацетил-КоА в цикле Кребса; это способствует профилактике ожирения. Одновременно в миоцитах возрастает содержание окислительных ферментов, гликогена и число глюкозных транспортеров 4 на плазматической мембране (ГЛЮТ4). Они активируют поглощение миоцитами глюкозы всегда пассивно (активированно) и только по градиенту концентрации. Эти изменения увеличивают чувствительность мышечной ткани к инсулину, нормализуя *in vivo* биологическую функцию гомеостаза [4]. Взрослый человек массой тела 80 кг, бегая 40 мин со скоростью 10 км/ч, сжигает около 535 калорий (на 480 калорий больше величины основного обмена). При таких пробежках 3 раза в неделю без увеличения количества потребляемой пищи за год он потеряет 8,3 кг жировой ткани [3]. Помимо затрат в ходе реализации биологической функции локомоции, значительное количество энергии расходуется на увеличение теплопродукции во время и после физической нагрузки [5].

Физиологические и биохимические реакции адаптивного термогенеза. Внутренние органы (прежде всего печень) [6, 7]) теплокровных животных увеличивают теплопродукцию в условиях формирования биологической реакции адаптации к холоду. При этом основным генератором дополнительной теплопродукции являются как скелетные миоциты, так и бурые жировые клетки (БЖК), бурая жировая ткань [7]. Как показали исследования последнего времени, и БЖК, и скелетные миоциты развиваются из популяции клеток, которые экспрессируют тканевый фактор *myf5* [8]. Бурый жир – это специализированная ткань, основной функцией которой является регулируемая теплопродукция посредством частичного разобщения дыхания и фосфорилирования в митохондриях.

Уменьшение сопряжения окисления и фосфорилирования в митохондриях БЖК обеспечивается увеличением *in situ de novo* синтеза разобщающего белка термогенина (UCP-1) [9]. Белок локализован на внутренней мембране митохондрий адипоцитов БЖК и обеспечивает возврат ионов водорода H^+ , которые «откачивают» из митохондрий ферменты дыхательной цепи. Понижая разность концентрации протонов по обе стороны внутренней мембраны митохондрий, термогенин ускоряет дыхание при снижении обеспечения энергией АТФсинтазы, что уменьшает образование АТФ, но увеличивает рассеяние энергии в форме тепла, которая была аккумулирована в протонном потенциале. Относительно недавно обратили внимание на еще один вид термогенной ткани – бежевый жир, который развивается из предшественников белой жировой ткани, не экспрессирующих фактор *myf5*, клетки которого в ответ на холодовую стимуляцию увеличивает уровень термогенных маркеров.

У взрослого человека (в отличие от лабораторных грызунов – наиболее частого объекта при оценке терморегуляции) вклад несократительного термогенеза за счет БЖК и бежевых жировых клеток относительно невелик по причине небольшого их количества. Показано [10, 11], что даже у людей с наиболее значимой активностью БЖК вклад их в общий термогенез при охлаждении не превышает 2–4%. Однако БЖК и бежевые жировые клетки продолжают исследовать в качестве возможных мишеней фармакологического вмешательства с целью увеличить затраты энергии при лечении ожирения без изменения диеты и уровня физической активности [12]. У новорожденных детей доля бурого жира намного больше, чем у взрослых (5 – 8% массы тела).

Она вносит большой вклад в термогенез, что особенно важно вследствие слабого развития у них дрожательной реакции при охлаждении [13].

У человека наибольший вклад в адаптивный термогенез вносят скелетные мышцы; они составляют 30–40% массы тела. Поэтому даже небольшое увеличение рассеяния энергии мышечной тканью дает ощутимый прирост продукции тепла. При этом не только разные группы мышц, но и разные мышечные волокна в одной мышце существенно различаются по способности продуцировать тепловую энергию. Наиболее высокий термогенез характерен для мышц головы и шеи; они первыми вовлекаются в биологическую реакцию термогенеза [14]. Красные мышцы (мышцы, в которых большинство волокон окислительные) принимают наиболее активное участие в теплообразовании [15]. Во многих исследованиях выявлено увеличение количества окислительных мышечных волокон при адаптации к холоду [16–18]. Кроме того, в результате адаптации организма к холоду, изменяется энергетика мышечного сокращения за счет уменьшения сопряженности окисления и фосфорилирования в митохондриях миоцитов. Этот процесс в мышечной ткани в значительной мере аналогичен тому, что происходит в БЖК. Однако в миоцитах не разобщающий белок термогенин, а возрастание концентрации НЭЖК является фактором, который при охлаждении повышает проницаемость внутренней мембраны митохондрий для протонов, что приводит к сокращению разности концентраций H^+ по обе ее стороны и уменьшению образования АТФ, но увеличивает рассеяние в форме тепла энергии, которая была аккумулирована в протонном потенциале [19]. На внешней поверхности внутренней митохондриальной мембраны анион ЖК присоединяет протон, который был откачан туда из матрикса митохондрии ферментами дыхательной цепи; модифицированная (протонированная) ЖК ($RCOOH$) проходит сквозь внутреннюю мембрану и диссоциирует на ее внутренней поверхности на протон (H^+) и анион ЖК ($RCOO^-$). При этом уменьшается протонный градиент (разность концентраций протонов на внешней и внутренней стороне внутренней мембраны митохондрий) и выделяется тепло, а анион ЖК возвращается в межмембранное пространство через АТФ/АДФ-антипортер. При этом снижение дыхательного контроля (т. е. разобщение окисления и фосфорилирования) исчезает при промывании митохондрий обезжиренным сывороточным альбумином [19]. На изолированной мышце диафрагмы крысы показано, что повышение сократительной теплопродукции у адаптированных к холоду животных слабо связано с усилением кровообращения в работающей мышце, но является специфическим адаптационным изменением энергетики сокращения миоцитов [20].

При остром холодовом воздействии наибольшая терморегуляционная лабильность сопряжения (способность к быстрому разобщению окисления и окислительного фосфорилирования) выявлена в митохондриях мышц; в митохондриях БЖК и особенно печени теплопродукция существенно меньше. Важно, что пальмитиновая насыщенная ЖК, вызывая разобщение окисления и фосфорилирования в скелетных мышцах, не вызывает его в клетках печени [21]. В печени митохондрии принимают участие в термогенезе при охлаждении иначе, чем в миоцитах и БЖК: на внешней мембране митохондрий гепатоцитов имеется путь свободного окисления, и образование тепла при этом минует стадию генерации и

рассеяния градиента протонов на внутренней мембране [19].

В процессе охлаждения ткани афферентный поток нервных импульсов с терморепцепторов кожи достигает ядер гипоталамуса. В ядрах формируются регулирующие эффекторные сигналы, которые, достигая исполнительных клеток, инициирует освобождение норадреналина в синапсах нервных окончаний. Увеличивается концентрация норадреналина в крови и за счет увеличения секреции его клетками мозгового слоя надпочечников. Норадреналин активирует гормонозависимую липазу в ВЖК и освобождает из депонированных ТГ все ЖК в форме полярных НЭЖК. Эти ЖК являются субстратами окисления, а также разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях.

При адаптации к холоду не только происходит стабильное повышение освобождения и окисления ЖК, но и активируются системы, способные быстро изменить скорость липидного обмена в соответствии с физиологическими потребностями [9]. В экспериментах показано, что у грызунов при адаптации к холоду происходит повышение секреции глюкагона и снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что способствует большей утилизации ЖК [7].

В процессе адаптации к холоду калоригенное действие норадреналина существенно возрастает [14]. Норадреналин практически не изменяет термогенез в покоящихся мышцах, но его влияние существенно увеличивается даже при незначительном сокращении скелетных мышц. По мере адаптации к холоду снижение интенсивности мышечной дрожи коррелирует с возрастанием способности норадреналина активировать тканевое дыхание в митохондриях [19].

В экспериментах показано, что терморегуляторные реакции зависят от скорости падения температуры кожи: быстрое охлаждение обуславливает формирование терморегуляторного ответа с участием динамической активности кожных холодовых рецепторов. Это обеспечивает включение адаптивных метаболических реакций при меньшем снижении температуры кожи и внутренних органов [22].

При адаптации к холоду термогенез, который обеспечивается увеличением потребления кислорода и энергетических субстратов, осуществляется не только за счет возрастания разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях (при действии норадреналина), но отчасти и за счет снижения эффективности (увеличение доли энергии АТФ, которая рассеивается в виде тепла) мембранных ионных помп при действии тиреоидных гормонов [23]. При активации термогенеза норадреналин и тиреоидные гормоны действуют как синергисты. Установлено [24], что при действии низкой температуры норадреналин индуцирует увеличение секреции трийодтиронина в периферических тканях (при действии 5' дейодиназы II типа); в свою очередь трийодтиронин потенцирует термогенное действие норадреналина [25].

Кроме того, под действием тиреоидных гормонов увеличивается утечка катионов через клеточные мембраны (Na^+ , K^+) и мембрану саркоплазматического ретикула (Ca^{2+}). Вместе с тем компенсаторно увеличивается активность ионных насосов (Ca^{2+} -АТФазы и Na^+/K^+ -АТФазы) [25]. При этом трийодтиронин стимулирует в мышечных клетках существенное увеличение экспрессии генов, кодирующих белки Ca^{2+} -АТФазы (SERCA)

[26]. Тиреоидэктомия и анти тиреоидные препараты снижают чувствительность животных к норадреналину и тормозят симпатозависимый термогенез. У адаптированных к холоду животных подобное торможение выражено в большей степени. Кроме того, в мембране саркоплазматического ретикула миоцитов был выделен белок сарколепин, который регулирует эффективность Ca^{2+} -АТФазы, увеличивая долю энергии, которая рассеивается в форме тепла в процессе охлаждения [27]. АТФ-зависимый транспорт через мембрану катионов затрагивает все клетки организма, при этом значительная часть энергии рассеивается в форме тепловой энергии, являясь одним из важных источников теплопродукции.

При адаптации к холоду увеличивается доля ненасыщенных ЖК (линолевая и линоленовая) в составе фосфатидилхолинов плазматической мембраны клеток. Это приводит к снижению степени их вязкости и влияет на интенсивность обменных процессов. Показано [28], что при длительной адаптации к холоду у белых крыс в скелетных мышцах уменьшается количество неполярных липидов и увеличивается концентрация НЭЖК на 30%; в большей мере при этом возрастает доля мононенасыщенной олеиновой, ненасыщенной линолевой и полиеновой арахидоновой ЖК. Олеиновая кислота увеличивает кальциевую проницаемость мембран, что приводит к снижению эффективности кальциевого насоса более чем в 2 раза. При этом возрастают потребление кислорода и активность F0-F1-АТФазы. Следовательно, формирование оптимального градиента концентраций ионов кальция происходит с меньшей эффективностью, и большее количество энергии рассеивается в форме тепла. Таким образом, в скелетных мышцах ЖК не только способствуют разобщению окисления и фосфорилирования в митохондриях, но, как и тиреоидные гормоны, влияют на увеличение теплопродукции через увеличение проницаемости мембраны саркоплазматического ретикула и снижение эффективности (КПД) кальциевых насосов.

Вследствие адаптации к холоду с увеличением мышечной теплопродукции у адаптированных животных увеличивается скорость дыхания мышечных митохондрий и наблюдается комплекс структурных изменений в мышцах, обеспечивающий ускоренный транспорт кислорода. Отмечены увеличение содержания миоглобина, повышение числа капилляров в мышечной ткани, рост числа митохондрий в красных мышечных волокнах у разных видов животных: мышей, крыс и голубей. При этом не обнаружено морфологических проявлений гипертрофии мышц адаптированных животных. Напротив, выявлено некоторое снижение (на 25–30%) массы отдельных волокон [7].

В последние годы активно изучается семейство ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), регулирующих экспрессию большинства генов, вовлеченных в жировой и углеводный обмен. Установлено, что важнейшую роль в энергообеспечении скелетных мышц, миокарда и жировой ткани играет один из общих коактиваторов семейства PPAR – 1-альфа-коактиватор PPAR γ (PGC-1 α). Он является ключевым регулятором биогенеза митохондрий и окислительного метаболизма в скелетных мышцах, миокарде, бурой жировой ткани и других типах клеток [17]. При адаптации к холоду выявлено увеличение экспрессии PGC-1 α и доли окислительных мышечных волокон [19]. В эксперименте на мышце подошвенной части стопы

крысы, которая не задействована в реакции мышечной дрожи при воздействии холода, было показано, что при адаптации к холоду достоверно возрастает экспрессия PGC-1 α (на 50%) и активность цитратсинтазы, что свидетельствует о значительном росте митохондрий. Кроме того, зарегистрировано увеличение концентрации свободного кальция в цитоплазме ([Ca²⁺]_i) как в покое (на 50%), так и при вызванном электростимуляцией сокращения (на 40%), а также 4-кратное возрастание проницаемости мембраны саркоплазматического ретикулума для ионов кальция.

Исследования последних лет показали, что [Ca²⁺]_i является одним из ключевых элементов сигнального пути активации PGC-1 α . Полагают, что PGC-1 α играет ключевую роль в митохондриальном биогенезе и окислительном метаболизме во многих тканях, таких как скелетные мышцы и бурый жир, и связывает митохондриальный биогенез и внеклеточные и внеорганизменные условия. Кроме того, именно PGC-1 α является принципиальным фактором, регулирующим детерминацию мышечных волокон [29].

Физиологические и биохимические реакции термогенеза, индуцированного диетой. Кроме холодного воздействия, адаптивный термогенез индуцируется систематическим избыточным потреблением пищи.

Однократный прием пищи увеличивает теплопродукцию на 25–40%, это так называемое термогенное действие пищи. Оно обусловлено индуцируемыми экзотермическими реакциями и АТФ-зависимыми процессами (поскольку их КПД намного меньше единицы, значительная часть энергии рассеивается в форме тепла). Величина его, как и при термогенезе, который индуцирован холодом, зависит от норадреналина и тиреоидных гормонов [5]. Введение β -блокаторов уменьшает термогенное действие пищи.

Индукцированный диетой термогенез (ИДТ) зависит от типа съеденной пищи. При углеводной диете превращение углеводов в жиры, липогенез *in situ de novo* требует 23% энергии, которая получена при потреблении углеводов; часть этой энергии рассеивается в форме тепла; для запасаания углеводов в виде гликогена надо затратить только 7% полученной с пищей энергии. При жировой диете для запасаания ЖК в форме ТГ требуется затратить не более 3% [5]. Кроме того, в экспериментах на животных показано, что ИДТ зависит от структуры потребляемых ЖК: при употреблении диеты, богатой полиненасыщенными ЖК, ИДТ выше, чем при употреблении насыщенных [30]. Кроме того, эффективность ИДТ существенно зависит от генетических факторов. Более половины вариации прироста массы тела при избыточном питании обусловлено генетическими факторами [31]. В экспериментах с избыточным питанием наблюдают [32] высокую вариабельность термогенеза, который не связан с физическими нагрузками. При этом по данным непрямой калориметрии прирост массы тела не коррелирует ни с изменением базального метаболизма, ни с изменением постпрандиального. Высокую отрицательную корреляционную зависимость наблюдали лишь с увеличением уровня физической активности.

Таким образом, в организме для реализации биологической функции гомеостаза в условиях избыточного потребления энергетических субстратов имеется несколько различных механизмов. Наиболее универсальными являются механизмы, связанные с увеличением мышечной активности при физических нагрузках или

охлаждении. Исследователи рассматривают возможность создания лекарственных препаратов, которые были бы способны заменить физические нагрузки; пока таких препаратов нет [4]. Вместе с тем традиционные закаливающие процедуры и криосауна позволяют использовать охлаждение для борьбы с ожирением, в том числе у пациентов, возможности которых выполнять физические упражнения ограничены.

Постепенная адаптация к холоду приводит к активации метаболизма ЖК и липидов и возрастанию рассеяния *in vivo* энергии в форме тепла, не вызывая при этом негативного побочного действия. Одним из способов выработки адаптации к холоду является систематическое кратковременное (до 4 мин) охлаждение в криосауне при температуре от -70 до -140°C. При этом различие в температуре кожи и окружающего воздуха на 100°C и более обеспечивает высокую скорость снижения температуры кожных покровов и обуславливает формирование терморегуляторного ответа с участием динамической активности кожных холодových рецепторов. Это обеспечивает включение адаптивных метаболических реакций при меньшем снижении температуры кожи и внутренних органов [22]. Именно этим объясняется клиническая эффективность при использовании криосауны в лечении воспалительных заболеваний суставов, восстановлении после спортивных травм и интенсивных тренировок [33, 34].

Достоинством криосауны является возможность точно контролировать степень охлаждения, изменяя продолжительность экспозиции. Поскольку в отличие от водных процедур кожа постоянно остается сухой, выход из криокамеры сразу прекращает воздействие холода.

В заключение отметим, что вне зависимости от используемой методики охлаждения адаптивный метаболический ответ индуцирует увеличение количества энергии, рассеиваемой в форме тепла, самым физиологичным, отработанным на ступенях филогенеза способом и при постепенном, не форсированном формировании адаптации не вызывает негативных побочных эффектов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–6, 8, 10–12, 16–18, 21, 23–27, 29–34 см. REFERENCES)

7. Барабаш Н.А., Двуреченская Г.Я. Адаптация к холоду. Глава 5. В кн.: *Физиология адаптационных процессов*. М.; 1986.
9. Хаскин В.В. Биохимические механизмы адаптации к холоду. Глава 9. В кн.: *Физиология терморегуляции*. Ленинград: Наука; 1984.
13. Иванов Д.О. Нарушения теплового баланса у новорожденных детей. СПб.: Издательство Н-Л; 2012.
14. Иванов К.П. *Основы энергетики организма: теоретические и практические аспекты. Том 1. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция*. Ленинград: Наука; 1990.
15. Баженов Ю.И. *Термогенез и мышечная деятельность при адаптации к холоду*. Ленинград: Наука; 1981.
19. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. *Мембранная биоэнергетика*. М.: Издательство Московского университета; 2010.
20. Иванов К.П. Возвращение к жизни после холодовой остановки дыхания физиологическими методами без отогревания тела. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; (7–8): 5–9.

22. Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Симонова Т.Г. Функциональные изменения при адаптации к холоду. *Успехи физиологических наук*. 2003; 34 (2): 76–84.
28. Баженов Ю.И., Горбачева Л.Р., Ритов В.Б. Влияние адаптации к холоду на липидный обмен и транспортные функции мембран скелетных мышц белых крыс. *Российский физиологический журнал имени Сеченова И.М.* 1998; 84 (1–2): 96–102.

REFERENCES

1. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *J.A.M.A.* 2014; 311 (1): 74–86.
2. Rodgers R.J., Tschop M.H., Wilding J.P. Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis. Model. Mech.* 2012; 5 (5): 621–6.
3. Tseng Y.H., Cypess A.M., Kahn C.R. Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9 (6): 465–82.
4. Goodyear L.J. The exercise pill-too good to be true? *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (17): 1842–4.
5. Sims E.A., Danforth E. Expenditure and storage of energy in man. *J. Chin. Invest.* 1987; 79: 1019–25.
6. Villarin J.J., Schaeffer P.J., Markle R.A., Lindstedt S.L. Chronic cold exposure increases liver oxidative capacity in the marsupial monodelphis domestica. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2003; 136 (3): 621–30.
7. Barabash N.A., Dvurechenskaya G.Ya. Adapting to the cold. Chapter 5. In: *Physiology of Adaptation Processes [Fiziologiya adaptatsionnykh protsessov]*. Moscow; 1986. (in Russian)
8. Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 2013; 19 (10): 1252–63.
9. Khaskin V.V. The biochemical mechanisms of adaptation to the cold. Chapter 9. In: *Physiology of Thermoregulation [Fiziologiya termoregulyatsii]*. Leningrad: Nauka; 1984. (in Russian)
10. Van Marken Lichtenbelt W.D., Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 301 (2): R285–96.
11. Muzik O. ¹⁵O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 523–31.
12. Van der Lans A.A., Hoeks J., Brans B., Vijgen G.H., Visser M.G., Vosselman M.J. et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (8): 3395–403.
13. Ivanov D.O. *Violations of the Heat Balance in Newborns [Narusheeniya teplovogo balansa u novorozhdennykh detey]*. St. Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2012. (in Russian)
14. Ivanov K.P. *Fundamentals of the Body's Energy: Theoretical and Practical Aspects. Volume 1. The Total Energy, Heat and Thermoregulation [Osnovy energetiki organizma: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Tom 1. Obshchaya energetika, teploobmen i termoregulyatsiya]*. Leningrad: Nauka; 1990. (in Russian)
15. Bazhenov Yu.I. *Thermogenesis and Muscle Activity During Adaptation to Cold [Termogenez i myshechnaya deyatel'nost' pri adaptatsii k kholodu]*. Leningrad: Nauka; 1981. (in Russian)
16. Bruton J.D., Aydin J., Yamada T., Shabalina I.G., Ivarsson N., Zhang S.J. et al. Westerblad H. Increased fatigue resistance linked to Ca²⁺-stimulated mitochondrial biogenesis in muscle fibres of cold-acclimated mice. *J. Physiol.* 2010; 588 (Pt. 21): 4275–88.
17. Lee J.H., Han E.Y., Kang M.S., Kawano F., Kim H.J., Ohira Y. et al. Effects of 20-week intermittent cold-water-immersion on phenotype and myonuclei in single fibers of rat hindlimb muscles. *Jpn. J. Physiol.* 2004; 54 (4): 331–7.
18. Oliveira R.L., Ueno M., de Souza C.T., Pereira-da-Silva M., Gasparetti A.L., Bezzera R.M. et al. Cold-induced PGC-1 α expression modulates muscle glucose uptake through an insulin receptor/akt-independent, AMPK-dependent pathway. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E686–95.
19. Skulachev V.P., Bogachev A.V., Kasparinskiy F.O. *Membrane Bioenergetics [Membrannaya bioenergetika]*. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2010. (in Russian)
20. Ivanov K.P. Returning to life after stop breathing cold physiological methods without warming the body. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; (7–8): 5–9. (in Russian)
21. Mollica M.P., Lionetti L., Crescenzo R., Tasso R., Barletta A., Liverini G. et al. Cold exposure differently influences mitochondrial energy efficiency in rat liver and skeletal muscle. *FEBS Lett.* 2005; 579 (9): 1978–82.
22. Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ya., Simonova T.G. Functional changes in the adaptation to the cold. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34 (2): 76–84. (in Russian)
23. Arruda A.P., Ketzler L.A., Nigro M., Galina A., Carvalho D.P., de Meis L. Cold tolerance in hypothyroid rabbits: role of skeletal muscle mitochondria and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase isoform 1 heat production. *Endocrinology*. 2008; 149 (12): 6262–71.
24. Silva J.E. The Thermogenic Effect of thyroid hormone and its clinical Implications. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (3): 205–13.
25. Clarke R.J., Catauro M., Rasmussen H.H., Apell H.J. Quantitative calculation of the role of the Na⁺, K⁺-ATPase in thermogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1827 (10): 1205–12.
26. De Meis, Arruda A.P., Carvalho D.P. Role of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in thermogenesis. *Biosci. Rep.* 2005; 25 (3–4): 181–90.
27. Bal N.C., Maurya S.K., Sopariwala D.H., Sahoo S.K., Gupta S.C., Shaikh S.A. et al. Sarcopilin is a newly identified regulator of muscle-based thermogenesis in mammals. *Nat. Med.* 2012; 18 (10): 1575–80.
28. Bazhenov Yu.I., Gorbacheva L.R., Ritov V.B. Effect of cold adaptation on lipid metabolism and membrane transport functions of skeletal muscles of white rats. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Sechenova I.M.* 1998; 84 (1–2): 96–102. (in Russian)
29. Lin J., Wu H., Tarr P.T., Zhang C.Y., Wu Z., Boss O. et al. Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002; 418 (6899): 797–801.
30. Rosqvist F., Iggman D., Kullberg J., Cedernaes J., Johansson H.E., Larsson A. et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes*. 2014; 63: 2356–68.
31. Maes H.H., Neale M.C., Eaves L.J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav. Genet.* 1997; 27 (4): 325–51.
32. Levine J.A., Eberhardt N.L., Jensen M.D. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*. 1999; 283: 212–4.
33. Guillot X., Tordi N., Mourot L., Demougeot C., Dugué B., Prati C. et al. Cryotherapy in inflammatory rheumatic diseases: a systematic review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014; 10 (2): 281–94.
34. Costello J.T., Baker P.R., Minnett G.M., Bieuzen F., Stewart I.B., Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 18 (9): CD010789.

Поступила 14.06.16

Принята к печати 28.06.16