

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-056.257-092:612.014.1

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Салтыкова М.М.<sup>2</sup>

### СТАНОВЛЕНИЕ НА СТУПЕНЯХ ФИЛОГЕНЕЗА ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА ПОДКОЖНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫХ АДИПОЦИТОВ. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ КАК МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАНДЕМИИ

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552, Москва;

<sup>2</sup>Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва

*Висцеральные жировые клетки сальника и инсулинзависимые подкожные адипоциты (ИПА) реализуют одновременно три биологические реакции: а) биологическая реакция экзотрофии — поглощение жирных кислот (ЖК) в форме неполярных триглицеридов (ТГ); б) активное депонирование ЖК в ТГ и в) освобождение ЖК в плазму крови только в форме незэтерифицированных ЖК. Единый пул межклеточной среды — кусочек третьего мирового океана, который: а) приватизировала каждая особь при выходе на сушу и в котором б) как и миллионы лет в океане, продолжают жить клетки. На уровне паракринных сообществ клеток отработана регуляция: а) единого пула межклеточной среды; б) локальных пулов среды; в) размеров (число клеток) и органов. С увеличением числа ИПА, при ожирении: а) возрастает объем дистального отдела артериального русла; б) замедляется кровоток, нарушается биологическая реакция метаболизм ↔ микроциркуляция (М ↔ М), снижается клиренс O<sub>2</sub>, нарушена экскреция катаболитов; в) снижена кратность обмена крови в капиллярах; г) нарушена реализации биологических функции гомеостаза, трофологии, биологической функции эндоэкологии и адаптации. Компенсация in vivo биологической реакции М ↔ М при ожирении, включает: а) уменьшение числа ИПА; б) объема дистального отдела артериального русла и в) снижение объема циркулирующей крови. Уменьшение объема крови в артериолах мышечного типа происходит путем активации секреции раннего в филогенезе мозгового натрийуретического пептида (НУП), далее желудочкового и предсердного НУП. В биологической функции гомеостаза, НУП являются синергистами с действием гуморального медиатора альдостерона. Вместе они поддерживают постоянство параметров единого пула межклеточной среды: альдостерон призван не допускать его уменьшения, а НУП — увеличения его.*

**Ключевые слова:** ожирение, подкожные адипоциты, межклеточная среда, натрийуретические пептиды, альдостерон, обзор.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Салтыкова М.М. Становление на ступенях филогенеза функции и метаболизма подкожных инсулинзависимых адипоцитов. Этиологический фактор и патогенез ожирения как метаболической пандемии. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(1): 4-12. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-4-12>  
Titov V.N.<sup>1</sup>, Saltykova M.M.<sup>2</sup>

THE BECOMING OF FUNCTION AND METABOLISM OF SUBCUTANEOUS INSULIN-DEPENDENT ADIPOCYTES ON STAGES OF PHYLOGENESIS. THE ETIOLOGIC FACTOR AND PATHOGENESIS OF OBESITY AS A PANDEMIC

<sup>1</sup>The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

<sup>2</sup>The state research center of the Russian Federation - the institute of medical biological problems of the Russian academy of sciences, 123007 Moscow, Russia

*The visceral fatty cells of omentum and insulin-depended subcutaneous adipocytes implement simultaneously three reactions: a) biological reaction of exotrophy - absorption of fatty acids in the form of non-polar triglycerides; b) active depositing of fatty acids in non-polar triglycerides and c) releasing of fatty acids in blood plasma only in the form of unesterified fatty acids. The single pool of intercellular medium is a little bit of the third world ocean that: a) was privatized by every entity in the moment of going out to dry land and in which b) as millions years in ocean before, continue to live cells. At the level of paracrin cenosis of cells regulation is worked out related to: a) a single pool of intercellular medium; b) local pools of medium; c) size (number of cells) and organs. Under obesity, increasing of number of insulin-depended subcutaneous adipocytes results in: a) increasing of volume of distal part of arterial channel; b) slowing down of bloodstream, biological reaction metabolism-micro-circulation is disturbing, O<sub>2</sub> clearance decreases, excretion of catabolites is deranged; c) multiplicity of blood turnover in capillaries is decreased; d) implementation of biological functions of homeostasis, trophology, biological function of endoecology and adaptation are disordered. The compensation in vivo of biological reaction of metabolism-micro-circulation at obesity includes: a) decreasing of number of insulin-depended subcutaneous adipocytes; b) decreasing of volume of distal part of arterial channel and c) decreasing of volume of circulating blood. The decreasing of volume of blood in arterioles of muscular type occurs by means of activation of secretion of early in phylogenesis brain natriuretic peptide, then ventricle and atrium natriuretic peptide. In biological function of homeostasis, natriuretic peptides are synergists with action of humoral mediator of aldosterone. Jointly, they support constancy of parameters of single pool on intercellular medium: aldosterone is called to exclude pool's decreasing and natriuretic peptides to exclude its increasing.*

**Для корреспонденции:** Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**Key words:** *obesity; subcutaneous adipocytes; intercellular medium; natriuretic peptides; aldosterone; review*

**For citation:** Titov V.N., Saltykova M.M. The becoming of function and metabolism of subcutaneous insulin-dependent adipocytes on stages of phylogenesis. The etiologic factor and pathogenesis of obesity as a pandemic. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (1): 4-12. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-4-12>*

**For correspondence:** Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of Institute of clinical cardiology of the Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia. e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

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

**Financing.** The study had no sponsor support

Received 20.05.2016  
Accepted 01.06.2016

Секрецию клетками жировой ткани гуморальных медиаторов авторы оценивают как что-то из ряда вон выходящее; именуют адипокинами, говоря чуть ли не об эндокринной функции жировых клеток. Согласно же филогенетической теории общей патологии [1], паракриния — биологический процесс локальной, гуморальной регуляции метаболизма, синтеза и секреции гуморальных медиаторов на втором уровне филогенеза, на уровне паракринно регулируемых сообществ (ПС) функционально разных клеток, на уровне органов, систем органов. Гуморальные медиаторы, которые регулируют метаболизм в ПС, мы полагаем, обоснованно называть паракринами: это десятки гуморальных, локальных медиаторов, регуляторов метаболизма.

Согласно филогенетической теории общей патологии, единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, количество гуморальных медиаторов, которые синтезирует пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) в каждом ПС *in vivo* является единым. И если отдельные медиаторы оказывают действие за пределами ПС клеток, это те, которые связывают регуляцию метаболизма в ПС с более поздней, более совершенной биологической реакцией метаболизм ↔ микроциркуляция (М ↔ М) на уровне организма. Медиаторы, которые регулируют метаболизм в ПС, инициируют постепенное превращение их в функциональные, структурные единицы органов. И если какой-то гуморальный медиатор характеризует короткий период действия (в течение секунд), он является гуморальным медиатором ПС клеток, паракрином.

На ступенях филогенеза, регуляция метаболизма *in vivo* сформировалась последовательно, на принципе преемственности, но все-таки раздельно на трех уровнях относительно биологического совершенства: а) на аутокринном уровне, в клетках; б) на уровне ПС клеток, позже в органах, системах органов и в) на уровне организма. В ПС, клетки РСТ отработали синтез всех гормонов — паракринов; происходило это за миллионы лет до становления единой системы желез внутренней секреции. В ПС клетки РСТ начали синтез всех гормонов, включая инсулиноподобный фактор роста; миллионы лет в филогенезе не было только синтеза инсулина. Инсулиноподобный же фактор роста проявлял, главным образом, анаболическое действие. Из всех гормонов в ПС клетки не синтезируют только инсулин; становление биологической функции локомоции и экспрессия инсулина началась миллионами лет позже [2].

Становление в филогенезе функционально разных пулов жировой ткани; пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов. Все жировые клетки — производные РСТ, мезодермы. Увеличение их числа происходит за счет повышения митотической активности клеток предшественников. Зрелые инсулиннезависимые висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника, инсулинзависимые подкожные адипоциты (ИПА), бурые жировые клетки (БЖК) имеют свои клетки — предшественники и не реализуют биологическую функцию митоза. Образуются жировые клетки из предшественников, из

бластных клеток [3]. Это стволовые клетки, которые дифференцируются с образованием специфичных белых и бурых жировых клеток. Это клетки, в отличие от плюрипотентных стволовых клеток имеют биологические маркеры; они позволяют отличить дифференцированные клетки от иных пулов *in vivo*. Стволовые клетки *in vivo* пополняют пул специализированных белых и бурых жировых клеток [4].

Все жировые клетки запасают жирные кислоты (ЖК) в каплях липидов цитоплазмы в форме неполярных триглицеридов (ТГ) — эфиров ЖК с трехатомным спиртом глицерином; размеры жировых клеток увеличиваются за счет реализации биологической реакции гипертрофии. У крыс первые 4 нед эмбриональной жизни, число ВЖК и ИПА возрастает за счет деления предшественников. Взрослые особи при переедании быстро прибавляют в весе, в первую очередь, при активации биологической реакции гипертрофии, за счет увеличения размера клеток. В сроки 4—14 нед, повышение массы жировой ткани определено увеличением как числа ВЖК и ИПА (гиперплазия), так и размеров при реализации биологической реакции гипертрофии. После рождения увеличение ВЖК происходит только при реализации биологической реакции гипертрофии. Одновременно ИПА сохраняют способность увеличивать число клеток за счет дифференцировки бластных клеток — предшественников [5].

Очертить периоды увеличения числа и параметров жировых клеток у человека сложнее. В отличие от многих видов животных, ребенок рождается: а) имея запас ЖК в специализированных жировых клетках в форме ТГ; б) определено это активацией биологических реакции гипертрофии и в) гиперплазии ИПА в третьем триместре беременности. В этот период внутриутробное перекармливание плода увеличивает число ИПА, определяя этим склонность особи к полноте. Число ВЖК после рождения ребенка практически не меняется. Одновременно все клетки сохраняют филогенетически раннюю (с аутокринного уровня) биологическую реакцию наполнения «капель» липидов, формируя депо ЖК [6].

Все жировые клетки (ВЖК, ИПА и БЖК) реализуют одновременно три биологических реакции:

а) биологическая реакция экзотрофии — поглощения ЖК в форме ТГ в составе липопротеинов (ЛП), вначале в филогенезе в ЛП низкой плотности (ЛПНП) путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза, позже в филогенезе — в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) путем апоЕ/В-100 эндоцитоза;

б) активное депонирование ЖК в форме, главным образом, олеиновых, пальмитиновых и стеариновых ТГ последовательно в малых → больших → малых каплях неполярных липидов при действии специфичных белков перилипинов; активно реакции метаболизма ЖК происходят в малых каплях ТГ и в) биологическая реакция эндотрофии — пассивное (по градиенту концентрации) освобождение ЖК из жировых клеток в кровотоке, в межклеточную среду в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) [7].

Второй период активного увеличения числа ИПА приходится на пубертатный период; в это время происходит опти-

мальное распределение *in vivo* жировой ткани, которое характерно для взрослых особей. Перекармливание подростков в это время формирует повышение числа гипертрофированных ВЖК. Активация биологической реакции гиперплазии ИПА всегда нежелательна; это может быть следствием:

а) нарушения функции желез внутренней секреции на втором уровне регуляции метаболизма, на уровне органов и систем (синдром Иценко—Кушинга — локальная гиперсекреция глюкокортикоидов в корковом слое надпочечников) или

б) на третьем уровне — активация нейросекреторных ядер гипоталамуса (болезнь Иценко—Кушинга — гиперсекреция адренокортикотропного гормона базофилами аденогипофиза.

Согласно филогенетической теории общей патологии, для понимания биологической роли ИПА и их регуляции *in vivo*, важно проследить становление регуляции на ступенях филогенеза. Это важно сделать в условиях: а) афизиологичности воздействия факторов внешней среды, нарушения состава ЖК в пище, преобладании насыщенных ЖК (НЖК), главным образом С16:0 пальмитиновой; б) усиленной индукции экзогенными субстратами (при перекармлении); в) формирования нарушения биологической функции гомеостаза, биологической реакции экзотрофии и г) активной пролиферации ИПА. Важно понять какие механизмы, начиная с ПС, могут противостоять накоплению в цитоплазме ТГ, которое приводит к постоянному увеличению числа ИПА. Каковы же механизмы, которые ограничивают накопления *in vivo* ЖК, ТГ в каплях липидов, противостоят афизиологичному увеличению числа ИПА на уровне ПС, органов, систем органов и в организме?

В филогенезе образование специализированных жировых клеток, депонирование ЖК произошло, мы полагаем, в ПС энтероцитов. ПС энтероцитов реализуют: а) гидролиз ТГ пищи, пассивное всасывание НЭЖК, ди-, моноглицеридов и спиртов (ХС и глицерин), ресинтез экзогенных ТГ при сохранении количества олеиновых, пальмитиновых, линолевых и линоленовых ТГ таким, как оно было в пище; б) этерификацию ненасыщенных ЖК (ННЖК) с двумя-тремя двойными связями (ДС), полиеновых ЖК (ПНЖК) с четырьмя-шестью ДС со спиртом глицерином с образованием полярных фосфолипидов (ФЛ); в) этерификацию основной массы НЖК + мононенасыщенной ЖК (МЖК) с одной ДС пищи с глицерином и образование ТГ. В энтероцитах полярные ФЛ связывает ранний в филогенезе аполипопротеин (апо) — апоА-I, образуя липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Клетки всех ПС поглощают ФЛ из ЛПВП, пассивно, по градиенту концентрации (ННЖК и ПНЖК) путем переэтерификации ЖК между ФЛ в ЛПВП и ФЛ наружного монослоя мембраны клеток.

В канальцах эндоплазматической сети энтероцитов, неполярные ТГ (экзогенные и эндогенные) связывает микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБПТ); он формирует, мы полагаем, ранние хиломикроны (ХМ). Перемещение их по каналам эндоплазматической сети энтероцитов, далее по соединенным каналам сети уже в жировых клетках происходит в рамках ПС. При этом жировые клетки (производные РСТ) депонируют НЖК и МЖК в форме ТГ в каплях липидов в цитоплазме. Так, мы полагаем, сформировались клетки, которые стали поглощать ЖК не в форме полярных НЭЖК, как это происходило в течение миллионов лет, а в форме неполярных ТГ в составе ЛП.

Жировые клетки реализуют биологическую реакцию экзотрофии. В межклеточной среде МЖК и НЖК в форме полярных НЭЖК связывает и переносит белок альбумин; перенос НЖК + МЖК специфичная биологическая его функция. Молекула специфично связывает две С16 и С18 НЖК

и МЖК; альбумин не переносит ННЖК, тем более ПНЖК. В пренатальном периоде у плода, при отсутствии синтеза альбумина, ННЖК и ПНЖК в межклеточной среде переносят иной фетальный блок —  $\alpha$ -фетопротеин. На депонировании ЖК в каплях ТГ в ПС, биологическая реакция экзотрофии заканчивается [6].

*Реализация каждой из клеток in vivo одновременно двух биологических реакций.* Этими биологическими реакциями являются:

1. Филогенетически ранняя функция жизнеобеспечения клетки; она едина для всех клеток; это реализации на аутокринном уровне биологических функций трофологии и гомеостаза, биологической функции эндэкологии и функции адаптации; реализуют они и биологические реакции гипертрофии и гиперплазии. Число клеток *in vivo*, в органе, ткани может быть увеличено за счет деления зрелых клеток и дифференцировки новых клеток из специфичных предшественников.

2. «Производственные» функции клеток в ПС и на уровне организма являются специфичными; формируются они порой на разных ступенях филогенеза; бывают они и не столь совершенными.

3. Нарушение поздних в филогенезе «производственных» функций — частая причина гибели клеток. Если *in vivo* в ПС, в органе или на уровне организма нарушена производственная функция клеток, все они, согласно методологическим приемам биологической преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, погибают по типу апоптоза.

*Широкое толкование биологической функции гомеостаза in vivo.* Гомойотермность — постоянная температура тела является важным достижением эволюции. Благодаря этому организмы совершенствуют биологическую реакцию термогенеза, регуляцию метаболизма путем поддержания температуры тела и далее рассеивают тепло в окружающую среду. Температура тела человека соответствует изоволюметрическому интервалу воды, 36—42°C. Это температура оптимальна для физиологичной функции плазматических мембран клеток, функции ферментов, реализации физико-химических реакций *in vivo*. Вязкость крови и внеклеточной жидкости, поверхностное натяжение сурфактанта в альвеолах легких, набухание коллоидов (матрикса) интерстициального пространства, процесс возбуждения клеток, сокращение мышечных волокон, биологическая реакция секреции, всасывания, активность биологической функции локомоции и фагоцитоз нейтрофилами и моноцитами также определены температурой внутренней среды [8].

Для того чтобы на ступенях филогенеза, согласно биологической функции гомеостаза, для каждой из клеток *in vivo* всего, всего было достаточно, важно чтобы: а) число клеток *in vivo* не было больше оптимального и б) этому соответствовал бы объем межклеточной среды. Эти условия в ранних ступенях филогенеза, с ПС клеток и органов, регулируют гуморальные медиаторы и нейро-гормональные биологические реакции. Поддержание стабильности единого пула межклеточной среды, является основной задачей биологических функций гомеостаза и адаптации на всех уровнях регуляции всех биологических реакций, в частности  $M \leftrightarrow M$  [9].

Единый пул межклеточной среды *in vivo* — это кусочек мирового океана, который: а) приватизировала каждая особь при выходе кистеперых рыб на сушу и в котором б) как и миллионы лет ранее в океане, продолжают жить все клетки. Самая ранняя физиологичная регуляция объема цитоплазмы и размеров клеток происходит на аутокринном уровне. На уровне ПС отработан контроль *in vivo* объема: а) единого пула межклеточной среды; б) локальных пулов среды; в) размеров (число клеток) и самих органов. Так, относительные

размеры столь важного органа как почки составляют всего-то 0,7% массы тела. Столь же невелико в процентном отношении к массе тела и масса центрального насоса сосудисто-сердечной системы, сердца.

На каждом из трех уровней относительного биологического совершенства, осуществлена регуляция биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ ; происходит это на аутокринном, в ПС и на уровне организма; достижение состояния относительно биологического совершенства в филогенезе является началом, основой формирования следующего уровня совершенства. На всех уровнях регуляции биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  функциональные системы регулируют: а) размеры клеток и их органелл; б) три пула функционально разных клеток в каждом ПС (специфичные клетки, которые определяют функцию ПС, локальный перистальтический насос и пул полифункциональных клеток, производных РСТ), включая жировые клетки; в) число функционально разных ПС в сформированном органе [10].

В равной мере регулирован *in vivo* и объем локальных пулов межклеточной среды: 1. большой круг кровообращения; 2. малый, легочный круг кровотока; 3. пул первичной мочи в канальцах нефрона; 4. пул спинномозговой жидкости; 5. пул амниотической жидкости; 6. альвеологематический пул смеси газов в легких — газожидкостный пул, в котором происходит диффузия, газообмен  $O_2$ ,  $CO_2$  и осуществлена биологическая реакция дыхания. К функциональным пулам можно отнести, вероятно, и поздний в филогенезе пул сбора и утилизации эндогенного «биологического мусора», сбор эндогенных флогенов из всех внутрисосудистых пулов межклеточной среды. Локализован этот филогенетически поздний пул в интима артерий эластического типа.

Для реализации биологической функции гомеостаза *in vivo* в равной мере важна как регуляция число клеток *in vivo*, так и поддержание постоянного объема межклеточной среды, в котором и функционируют все клетки. Для этого, мы полагаем, функционируют механизмы, которые: а) отслеживают число клеток *in vivo*; б) число ПС, параметры органов и в) систем органов, которые поддерживают оптимальное отношение число клеток:объем межклеточной среды.

Ожирение и натрийуретические пептиды: липолиз, дистальный отдел артериального русла и число ИПА. Важно познать те функции *in vivo*, которые при афизиологичном воздействии факторов внешней среды (избыточная индукция субстратом, переиздание) противостоят увеличению числа ИПА, повышению объема внутрисосудистой среды и формированию ожирению; ожирение — это патология ИПА, в полной мере как метаболический синдром (МС) является патологией ВЖК. Параллельно увеличению *in vivo* числа ИПА, начальных проявлениях ожирения: а) возрастает объем дистального отдела артериального русла; б) замедляется скорость кровотока, нарушается биологическая реакция  $M \leftrightarrow M$ , снижается клиренс в тканях  $O_2$ , нарушается удаление катаболитов; в) уменьшается кратность обмена крови в обменных капиллярах, более низкими становятся параметры микроциркуляции; г) нарушается реализации биологической функции гомеостаза, трофологии, биологическая функция эндэкологии и адаптации.

Нарушение биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ , эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение гидродинамического давления в ПС и органах, понижение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, призваны воспринимать интеро-, хемо- и барорецепторы. Иницированная ими афферентная сигнализация достигает сосудодвигательного центра продолговатого мозга. Для компенсации нарушения биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  с уровня организма, сосудодвигательный центр, стимулируя сердце как центральный насос, системно повышает АД [11].

Биологическая функция адаптации на уровне организма увеличивает АД в проксимальном отделе и далее гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла, повышает скорость кровотока, восстанавливает параметры микроциркуляции и нормализует биологическую реакцию  $M \leftrightarrow M$ . В то же время, назвать эту реакцию патогенетической не получается. В ответ на локальное нарушение биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ , с уровня организма следует не локальное, как было бы желательно, а системное повышение АД, и не в дистальном, а в проксимальном отделе артериального русла.

Патогенетическая компенсация биологической реакции  $M \leftrightarrow M$  при развитии ожирения, мы полагаем, заключается в: а) уменьшении числа ИПА; б) объема дистального отдела артериального русла и в) снижении объема циркулирующей крови. Уменьшение объема крови в артериолах мышечного типа происходит путем активации секреции филогенетически раннего мозгового натрийуретического пептида (НУП), далее желудочкового и предсердного НУП [12]. В реализации биологической функции гомеостаза НУП являются синергистами с более ранним в филогенезе действием гормонального медиатора альдостерона. Вместе они поддерживают постоянство параметров единого пула межклеточной среды: альдостерон не допускает его уменьшения, а НУП — его увеличения. К действию альдостерона и НУП обоснованно добавить функцию антидиуретического гормона и вазопрессина из нейросекреторных ядер гипоталамуса, локально же их действие локализовано в ПС нефрона.

Биологически альдостерон призван противостоят уменьшению объема единого пула межклеточной среды; действие НУП как синергиста альдостерона, со своей стороны, препятствует увеличению единого пула межклеточной среды *in vivo*. Альдостерон в филогенетически ранних дистальных канальцах нефрона активирует реабсорбцию  $Na^+$  из пула первичной мочи, не допуская экскреции ионов и одновременно воды, которую содержат гидратные оболочки иона (7 молекул воды). Одновременно, более поздние в филогенезе желудочковый и предсердный НУП в начале нефрона активирует секрецию в первичную мочу  $Na^+$ , дополнительно к тем ионам, которые профильтрованы через базальную мембрану клубочков. Можно полагать, что при ожирении, при увеличении числа клеток и объема крови в дистальном отделе артериального русла, активность НУП уменьшает объем циркулирующей крови [13]. Компенсация эта является эффективной, однако она устраняет действие афизиологичного фактора внешней среды (переиздания) лишь частично. Содержание НУП в плазме крови пациентов с ожирением увеличивается пропорционально индексу массы тела. Однако увеличение какого же из трех НУП противостоит ожирению?

*Ожирение, число ИПА, размеры дистального отдела артериального русла и натрийуретические пептиды.* НУП биологически призваны поддерживать постоянство единого пула межклеточной среды *in vivo*. Одновременно НУП стимулируют липолиз, гидролиз ТГ с образованием НЭЖК и глицерина. Вначале они уменьшают размеры ИПА, а позже и их число. Секреция НУП в правом предсердии усиливает липолиз (гидролиз ТГ) в поздних в филогенезе ИПА; активация липолиза не происходит в более ранних в филогенезе ВЖК. При ожирении возрастает число адипоцитов и количество ПС с нарушением биологической функции гомеостаза [14].

Регулируя функциональные параметры биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ , НУП во взаимодействии с рецепторами используют сигнальную систему циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ); они же активируют в ИПА и ц-АМФ зависимую протеинкиназу, которая фосфорилирует гормонзависимую липазу, повышая активность гидролиза ТГ и образования полярных НЭЖК. Предсердный НУП активирует

липолиз в ИПА, увеличивает в плазме крови содержание НЭЖК и глицерина, далее поглощение их всеми клетками и усиление синтеза АТФ.

*Взаимодействие НУП, лептина и адипонектина в регуляции числа ИПА при ожирении.* Полагаем, что мозговой НУП с ранних ступеней филогенеза, с незамкнутой системы кровотока регулирует биологическую функцию гомеостаза в ИПА и объем межклеточной среды. Трансгенные мыши при высоком синтезе НУП всегда худые, по сравнению с контрольными животными; они проявляют резистентность к богатой жирами пище; ИПА не формируют ни ожирения, ни синдрома ИР. Для трансгенных мышей характерно: а) малое количество подкожной жировой ткани; б) высокое потребление  $O_2$  и в) увеличенное число митохондрий в цитоплазме миоцитов. При реализации биологической реакции экзотрофии, активность липолиза в адипоцитах трансгенных животных более высока, по сравнению с контролем. При действии НУП уменьшение ТГ в цитоплазме происходит за счет депонирования НЖК + МЖК в ИПА.

У мышей с выбитым геном НУП методом телеметрии показано постоянное повышение АД. При беременности, формировании локального пула амниотической среды, отмечено более выраженное повышение АД и развитие протеинурии [15]. Ни НУП повышает АД; при отсутствии физиологического действия НУП, нарушения в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа происходят при компенсации повышением АД на уровне организма [16]. Предсердный НУП повышает: а) окисление ЖК в скелетных миоцитах и, вероятно, липогенез в бежевых ИПА; б) биогенез митохондрий, синтез ими АТФ и в) уровень основного обмена. У мышей с гиперфункцией предсердного НУП экспрессировано число рецепторов активации пролиферации пероксисом- $\gamma$  (РАПП- $\gamma$ ); они же инициируют и биогенез митохондрий. Высокое содержание НЖК в пище: а) понижает действие НУП; б) нарушает биогенез митохондрий и в) окисление ЖК с образованием АТФ. Удастся ли эти нарушения скорректировать в клинических условиях, покажет время.

При введении НУП в плазме крови увеличивается содержание НЭЖК и концентрация глицерина. При этом отношении НЭЖК : глицерин изменяется от 2,9 до 1,5. Это определено тем, что полный гидролиз ТГ последовательно осуществляют три фермента: а) гормонзависимая липаза жировых клеток; б) диглицеролгидролаза и в) 2-моноацилглицеролгидролаза [17]. В экспериментах на мышах НУП выраженно активируют липолиз в ИПА, но не в ВЖК. Значительное повышение содержания НЭЖК в плазме крови является причиной повышения уровня гликемии и формирования синдрома ИР. Высокая концентрация НЭЖК в межклеточной среде сказывается и на секреции альдостерона. Однако каковы же функциональные отношения между нормализацией объема циркулирующей крови, активацией липолиза в ИПА и концентрацией НЭЖК в плазме крови?

Создается впечатление, что адипонектин и НУП являются синергистами в регуляции в ИПА: а) пула межклеточной среды; б) размеров дистального отдела артериального русла; в) числа ИПА и д) их размеров. Филогенетически поздние гуморальные медиаторы НУП, вероятно, задействованы в регуляции массы тела, числа клеток *in vivo*; регулируют они и освобождение из ИПА жирных кислот в форме НЭЖК для выработки митохондриями энергии, для синтеза АТФ.

Можно полагать, что НУП и адипонектин, регулируя ИПА, формируют оптимальные параметры артериального русла. Они включают: а) размеры дистального отдела артериального русла; б) оптимальный объем циркулирующей крови и в) число ИПА. НУП задействованы в регуляции метаболизма ЖК путем изменения активности гормонзависимой липазы в ИПА. Система ц-АМФ передачи в клетку сигнала функционально ассоциирована с активностью се-

мейства белков перилипинов, которые определяют размеры каплей ТГ, активность гормонзависимой липазы и освобождение НЭЖК в межклеточную среду [18]. Фосфорилирование перилипина-А, при действии ц-АМФ зависимой протеинкиназы, повышает активность гормонзависимой липазы, ее реакцию с субстратом в малых каплях ТГ, гидролиз ТГ и освобождение из ИПА в кровотоке НЭЖК и глицерина.

Введение фармакологического НУП добровольцам повышает содержание в плазме крови НЭЖК, увеличивает уровень основного обмена и окисление в митохондриях ЖК. При физической нагрузке освобождение НЭЖК из адипоцитов активно происходит и без участия симпатической нервной системы. Клинические наблюдения показывают, что гидродинамическое действие НУП, уменьшение перегрузки по объему двух кругов кровообращения у пациентов с сердечной недостаточностью, одновременно активирует липолиз в ИПА, вплоть до проявления клинических симптомов кахексии.

Полагают, что действие  $\beta$ -блокаторов может быть определено тем, что они активируют секрецию НУП. Внутривенное введение физиологической дозы предсердного НУП, активирует мобилизацию ЖК из ИПА в форме НЭЖК. У пациентов с ожирением имеется негативная зависимость между содержанием НУП в плазме крови и индексом массы тела. НУП активирует гидролиз ТГ в ИПА, но не в ВЖК. Нарушением, которое инициирует повышение АД у животных с ожирением, является: а) афизиологично большое число ИПА; б) увеличение параметров дистального отдела артериального русла и в) объема циркулирующей крови. В то же время, снижение числа ИПА, объема локального сосудистого русла и уменьшение локального объема циркулирующей крови не столь просто отметить у животных без ожирения. Подобное действие НУП при ожирении действительно достижимо.

Липолиз в поздних в филогенезе ИПА активирует также и гуморальный медиатор адипонектин [19]; такое же действие в ИПА проявляет и НУП. Поздний в филогенезе предсердный НУП не активирует липолиз в ВЖК; гормонзависимую липазу в ВЖК активируют ранние в филогенезе гуморальные медиаторы: адреналин, гормон роста, трийодтиронин и глюкостероиды. В склонных к пролиферации ИПА, действие адипонектина и НУП направлено на уменьшение числа адипоцитов. И первым шагом является разгрузка адипоцитов от избытка ТГ. Можно полагать, что активация при ожирении липолиза при действии НУП является первым шагом в нормализации кровообращения, уменьшении объема циркулирующей крови в дистальном отделе артериального русла.

Можно полагать, что активация липолиза при действии НУП уменьшает размеры и число ИПА, понижает параметры дистального отдела артериального русла и объем циркулирующей крови. Это можно оценивать как эндогенные биологические реакции, которые *in vivo* противостоят формированию ожирения. При этом в плазме крови повышается содержание НЭЖК, глицерина, формируется умеренная гипергликемия и синдром ИР. При действии НУП и активации гидролиза ТГ в ИПА, они освобождают НЭЖК в межклеточную среду; далее ЖК окисляют иные клетки. Возможна ли активация биологической реакции, при которой ИПА сами окисляли бы ЖК *in situ*. Действительно, такая биологическая реакция отработана на уровне ПС клеток, органов и в организме.

*Бежевые адипоциты, активация биологической реакции термогенеза и уменьшение депонированных в ИПА триглицеридов.* Если белые жировые клетки (ВЖК и ИПА) и БЖК — две линии клеток с разными предшественниками в форме бластов, то бежевые жировые клетки — это, главным образом, фенотипически измененные ИПА. В БЖК высокий уровень синтеза термогенина обусловлен генетически; в бежевых клетках синтез его возрастает при действии активаторов — агонистов  $\beta$ -адренергических рецепторов [20]. При

формировании в ИПА пула бежевых клеток происходит: а) экспрессия разобщающего протеина-1; белок препятствует формированию высокого градиента протонов по обе стороны внутренней мембраны митохондрий и разобщает физико-химические процессы окисления и окислительного фосфорилирования, понижая образование в дыхательной цепи АТФ. БЖК и бежевые ИПА содержат сходные концентрации термогена и схожую активность продукции тепла; б) увеличение числа митохондрий, содержание в них цитохромов, которые накапливают ионы железа; наличие большого числа окрашенных митохондрий придает клеткам бежевый цвет; в) митохондрии продуцируют энергию преимущественно в форме тепла и образуют только четверть того количества АТФ, которое нарабатывают белые ИПА. Далее поток крови разносит тепло по всему телу, рассеивая его с кожных покровов. Так происходит метаболизм ЖК запасенных в ИПА в форме ТГ при активной биологической реакции термогенеза и выделении бежевыми клетками  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

При реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, образовании бежевых ИПА и усилении термогенеза происходит при: а) переохлаждении организма (после зимней спячки, периода гибернации), когда необходимо восстановить оптимальную температуру тела, согреться; б) при рождении ребенка, когда необходимо оптимально поддерживать температуру тела, не остыть и в) реализации биологических функций трофологии (питания) и функции гомеостаза при воздействии такого фактора внешней среды, как гипериндукция субстратом — хроническое перекармливание [21].

Интерес биологов и клинических биохимиков к БЖК и бежевым ИПА основан на способности клеток активировать *in vivo* адаптивные биологические реакции, которые эндогенно понижают размеры зрелых ИПА, их число и ожирение. В экспериментах на мышах, активация термогенеза в БЖК и бежевых ИПА достоверно коррелирует с устойчивостью мышей к ожирению [22]. Полагали, что *in vivo* у взрослых мало БЖК, чтобы они могли оказать влияние на число ИПА. В последнее время, при использовании позитронной эмиссионной томографии [23] одновременно с ядерной магнитной резонансной томографией, показаны фрагменты бурой жировой ткани, бежевых клеток ИПА, которые при стимуляции с  $\beta$ -адренорецепторами, экспрессируют термогенин. Активность термогенеза в бежевых клетках снижена у пожилых пациентов с ожирением, по сравнению с группой контроля [24].

Неоднозначным является и мнение, что снижение термогенеза в бежевых ИПА можно рассматривать как причину повышения индекса массы тела; возможно ли применить это при профилактике ожирения. Действие разобщающего протеина-1 [25], разобщение физико-химических реакций окисления и окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий опробовано в экспериментах по снижению массы тела. 2,4-динитрофенол (ДНФ) химически разобщает эти реакции, инициируя утечку протонов через внутреннюю мембрану митохондрий, имитируя действие разобщающего протеина-1. Однако ДНФ обладает побочным действием.

Большинство бежевых клеток, полагают, формируются из зрелых ИПА: происходит это при охлаждении организма или активации  $\beta$ -адренергических рецепторов. В экспериментах при использовании нового метода картирования, авторы, вводя стабильную метку в зрелые ИПА, содержали мышей при пониженной температуре и действии агонистов  $\beta$ -рецепторов с целью образования бежевых ИПА. Большинство бежевых ИПА образовались из бластных предшественников, а не из зрелых, меченых ИПА. Термогенез бежевых ИПА обратим; он ослабевает при возвращении мышей в оптимальную по температуре среду и вновь усиливает образование тепла, если мышей вернуть в условия холода [26]. Бежевые ИПА уси-

ливают термогенез при действии агонистов РАПП- $\gamma$ . Далее выявлены две разновидности преадипоцитов в ИПА — белые и бежевые. И только бежевые преадипоциты реализуют генетическую программу термогенеза при действии агонистов  $\beta$ -адренорецепторов и РАПП- $\gamma$  [27].

*Бежевые клетки ИПА и регуляция метаболизма подкожной жировой ткани.* Активация БЖК и бежевых клеток ИПА происходит у грызунов, не только при адаптации к холоду, но и при перекармлении богатой углеводами пищи [28]. Это рассматривают как биологическую реакцию компенсации в ответ на усиление индукции субстратом с целью поддержания «баланса энергии»; в биологию введен термин диет-индуцированный термогенез [29]. Непонятным остается одно, почему мыши с выбитым геном разобщающего белка-1, которые не активируют холодовой термогенез, все-таки не повышают массу тела, не развивают ожирения при гипериндукции субстратом [30].

Мыши, с выбитым геном термогена увеличивали массу тела при поедании большего количества пищи только, если их содержали в оптимальных по температуре условиях, при 28—30°C. При температуре (20—22°C) мышам холодно; они вынуждены тратить часть энергии на поддержание температуры тела. Вероятно, мыши с выбитым геном термогена мобилизуют альтернативные механизмы для поддержания температуры тела [31]. Вклад БЖК в метаболизм ЖК при диет-индуцированном термогенезе четко пока не установлен. Формирование БЖК при дефиците разобщающего протеина-1 может влиять и на метаболизм ЖК в тканях, формирование бурой жировой ткани и участия в диет-индуцированном термогенезе [32]. Существуют ли компоненты пищи, которые в большей мере активируют диет-индуцированный термогенез? Какие генетические факторы могут этому способствовать?

*Патогенез ожирения; роль микробиоты кишечника.* Имеет ли значение в термогенезе и ожирении функция микробиоты — содружества микрофлоры преимущественно толстого кишечника? Микробиота — функциональный термогенератор; бактерии-пробиотики осуществляют переваривание компонентов пищи (пребиотиков), которые не усваивают ферментные системы тонкого кишечника, в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Пробиотики — субстраты ферментации микрофлоры; микробиота обеспечивает биологические потребности человека *in vivo*, синтез жизненно необходимых компонентов, реализуя одновременно наработку тепла. Пробиотики — биологически активные препараты, которые содержат живые микроорганизмы — физиологичную микрофлору толстого кишечника человека и способны восстановить нарушенный баланс микроорганизмов. Кроме того, микробиота нарабатывает большое количество тепла, реализуя физико-химические реакции. Субстратом для гидролиза микроорганизмами является, главным образом, клетчатка растительного происхождения [33].

Не выяснена и конкуренция микробиоты с пищеварительной системой тонкого кишечника; она с более высокими параметрами усваивает животную пищу. Бактерий в микробиоте  $\approx$  в 15 раз больше, чем всех соматических клеток *in vivo*. В экспериментах с генетически ожиревшими мышами показано, что состав микрофлоры кишечника, по сравнению с поджарыми мышами различается. Когда брали микрофлору от ожиревших мышей и пересаживали худым, мыши быстро увеличивали массу тела. И наоборот, полные мыши уменьшали массу тела, когда им «пересаживали» бактерии из кишечника худых животных.

Как показали эксперименты на мышах и на добровольцах, даже шадящие курсы антибиотиков уничтожают бактерии в кишечнике. Со временем количество бактерий восстанавливается, но не видовое их разнообразие; оно становится

на порядок меньше. С «бедным» набором штаммов бактерий лабораторные мыши гораздо более склонны к ожирению, синдрому ИР и МС. За последние годы показано, что микрофлора кишечника влияет на метаболизм: «плохая» микробиота способствует формированию болезни, «здоровая» — укрепляет здоровье [34].

Эксперименты на мышах показали, что при питании пищей с животными жирами микробиота мышей меняется. Отчасти, ситуацию можно поправить введением пробиотиков. В клиническом эксперименте, представители африканского племени в течение двух недель использовали только американскую пищу *fast food*, а группа афроамериканцев питалась бобовыми культурами и овощами из рациона индейцев. В результате, в первом случае развился синдром ИР, а у афроамериканцев, содержание ХС и ТГ в плазме крови достоверно снизилось. И у первых и у вторых изменилась микробиота кишечника. После 10 дней питания в «МакДональдсе», кишечная микрофлора выражено нарушается. Колония бифидобактерий, которая *in vivo* сдерживает биологическую реакцию воспаления, вымерла и разнообразие микроорганизмов уменьшилось на 40%. Через две недели после окончания питания *fast food*, микрофлора так и не восстановилась. Такие нарушения часто встречаются у людей с ожирением, синдромом ИР и метаболическим синдромом.

Разнообразие видов бактерий в кишечнике у городских жителей гораздо меньше, чем у жителей села. Состав микробиоты у горожан в России, Европе и Америке является сходным; у сельских жителей, даже в пределах РФ, выражено различается; в кишечнике человека также происходит процесс глобализации. Люди во всех странах едят гамбургеры с антибиотиками; микробиота становится скудной, понижается сопротивляемость микрофлоры заболеваниям. В последние годы выявлена взаимосвязь между составом микробиоты кишечника и склонностью к ожирению. Эту закономерность выявили у мышей: мыши, которые получали одинаковую (богатую полисахаридами) пищу, но имели различные гены предрасположенности к ожирению, имеют разный состав бактерий в кишечнике. У предрасположенных к ожирению мышей с увеличением массы тела, изменяется и соотношение бактерий-симбионтов в кишечнике. У мышей с ожирением, доля бактерий *Bacteroidetes* снижается ( $\approx 50\%$ ), а доля — *Firmicute* — пропорционально возрастает. Такая же взаимосвязь прослежена и у человека; в кишечнике человека также преобладают бактерии этих же типов. У пациентов с ожирением бактерий *Bacteroidetes* меньше, чем у худых. Это подтверждено и в США при участии моно- и dizиготных близнецов женского пола и их матерей (всего 154 человека), которые имели избыточную и физиологичную массу тела [35].

Используя современные методы, охарактеризованы не только истинные бактерии (эубактерии), но и древние археи. Отмечено, что у людей с ожирением повышается доля не только бактерий, которые продуцируют водород, но и метаногенных архей, которые потребляют  $H_2$ . Это характерно для людей с ожирением или тех пациентов, которые перенесли операцию шунтирования желудка. Авторы статьи предположили, что именно согласованное повышение количества бактерий, производящих водород, и архей, которые его потребляют, способствует повышенному извлечению из пищи всей энергии. Полагают, что влияние на состав микробиоты кишечника потенциально можно применить и для лечения пациентов с ожирением [36]. Можно контролировать состав микробиоты с помощью фармацевтических, биотехнологических или иных разрабатываемых подходов.

Эксперименты на мышах показали, что если провести колонизацию кишечника мышей микробиотой, которая характерна для животных с ожирением, мыши быстро набирают массу тела. Если же использовать для колонизации микробиоту, харак-

терную для худых мышей, развития ожирения не происходит. Микробиота может воздействовать на организм хозяина, повышая эффективность извлечения энергии из пищи, прежде всего, из полисахаридов. С другой стороны, и диета влияет на состав микробиоты: при использовании пищи с высоким содержанием животных жиров (сливочного жира) состав бактерий в кишечнике меняется за несколько дней. У мышей с низкой аффинностью Toll-подобного рецептора 5, развивается гиперфагия и синдром ИР, возрастает масса тела. Если после этого микробиоту от таких мышей перенести в кишечник здоровым животным, развивается МС и синдром ИР.

*Аэробная микробиота толстого кишечника и терморегуляция.* Термогенез у человека определяет, прежде всего, величина мышечной нагрузки, а теплоотдачу — температура окружающей среды и влажность воздуха. Параметры микроклимата в природной среде и в производственных условиях могут изменяться в широких пределах. Вместе с изменением микроклимата меняется и самочувствие человека. Нарушение теплового баланса активирует *in vivo* биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. Противостояние холоду, жаре происходит под контролем нервной системы; в ней задействованы органы, которые обеспечивают постоянную температуру тела эффективным и экономичным путем. Физиологичная система терморегуляции включает регуляцию биологических реакций теплообразования и теплоотдачи. Терморегуляция происходит: а) путем реализации биохимических реакций и б) путем изменения интенсивности кровообращения и потоотделения.

Терморегуляция биохимическим путем состоит в изменении интенсивности окислительных процессов *in vivo*. Терморегуляция путем изменения кровообращения заключается в регуляции объема протекающей крови; ее можно рассматривать как переносчик тепла от внутренних органов к поверхности тела человека при сужении, расширении сосудов. При температуре окружающей среды в  $36^\circ C$ , отвод тепла происходит только за счет испарения.

*Филогенетические, этиологические факторы ожирения.* Согласно филогенетической теории общей патологии, *Homo sapiens* потребляет пищу, какую он хочет и сколько хочет; но у него есть и биологическая обязанность — все съеденное истратить; не можешь истратить — не ешь. Важно понять на какие цели *in vivo* расходуются субстраты при наработке энергии, принимая во внимание и роль ядер гипоталамуса, нейроэндокринной системы [37]. Считают, что  $\approx 10\%$  субстратов *in vivo* расходуются на поддержание температуры тела. Легко одеваясь, обливаясь холодной водой, мы можем потерять не более  $10\%$  субстратов пищи. Около  $20\%$  энергии, в среднем, организм затрачивает на повседневную физическую активность. Посещая фитнес-клуб, мы сможем потратить более  $20\%$  энергии.

Остальные  $70\%$  энергии организм использует на реализацию жизнеобеспечения, на покрытие расходов в энергии при осуществлении реакций метаболизма. Энергоемкими являются: а) поддержание оптимального объема клеток, высокого градиента ионов  $K^+$  и  $Na^+$  по обе стороны клеточной мембраны, межклеточная среда: цитоплазма клеток; б) постоянные сокращения гладкомышечных клеток; в) функция дыхания; г) активность биологической реакции  $M \leftrightarrow M$ ; д) непрерывная функция эндозологии, биологические реакции эксскреции и реакция воспаления, энергетические затраты центральной нервной системы и центрального насоса сосудисто-сердечной системы — сердца.

На реализацию физико-химических и биохимических реакций метаболизма приходится трата большей части энергии, которую производит *in vivo* *Homo sapiens* в форме АТФ. Заранее запастись энергией *in vivo* в форме АТФ человек не может. В единицу времени при самой высокой потребности в энергии, *Homo sapiens* может истратить только то количество

энергии, которое за это же время нарабатывают митохондрии всех клеток *in vivo*. В динамике окислительного фосфорилирования ↔ дефосфорилирования, образования и гидролиза АТФ ↔ АДФ за сутки происходит образование десятков килограммов АТФ. Решающим в эволюционном, филогенетическом развитии, превосходстве видов животных являются кинетические параметры [38].

В чем же состоит основная проблема похудения [39]. Ответ на этот вопрос дает филогенетическая теория общей патологии. Мы полагаем, что основной этиологический фактор биологической реакции ожирение ↔ похудение сформировался на разных ступенях филогенеза, на уровне ПС клеток, органов, систем органов, в самих жировых клетках. Этиологический фактор ожирения в том, что все жировые клетки депонируют ЖК в форме неполярных ТГ, а освобождают в межклеточную среду только в форме полярных НЭЖК. Следовательно: а) депонировать ЖК в жировые клетки значительно проще, чем из жировых клеток ЖК извлечь и б) прежде чем ЖК извлечь, надо ТГ подвергнуть гидролизу (липолизу) и освободить ЖК в форме НЭЖК при действии гормонзависимой липазы жировых клеток.

Параметры освобождения ЖК из ВЖК и ИПА в форме НЭЖК, зависят от соотношения позиционных изомеров олеиновых, пальмитиновых ТГ, которые депонированы в жировых клетках. Их гормонзависимая липаза гидролизует, но с разной константой скорости реакции. Если мы посмотрим на последовательность пальмитиновых и олеиновых позиционных изоформ ТГ в плазме крови:

ППП → ППО → ОПП → ПОП → ОПП → ООП → ПОО  
66,4 — — 35,2 22,0 18,2 —  
→ ООО  
-5,5°C

и сопоставим ее с температурой плавления ТГ, становится ясно, что первыми липаза будет гидролизовать позиционные изомеры олеиновых ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО). И в последнюю очередь, липаза начнет гидролиз пальмитиновых позиционных изомеров ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП). Температура плавления пальмитиновой НЖК составляет 63°C, а олеиновой МЖК только 15°C.

Согласно скорости гидролиза позиционных изоформ ТГ, поедание животного, сливочного жира (пальмитиновых ТГ) является причиной сдвига позиционных изоформ ТГ влево, формирования *in vivo* пальмитинового, малоэффективного варианта метаболизма ЖК и низкой эффективности наработки митохондриями АТФ. Происходит это по причине низкой активности гидролиза ТГ в ИПА при реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции эндотрофии. И чем большее количество пальмитиновых ТГ накапливается в ИПА, чем медленнее гидролизует их гормонзависимая липаза, тем более увеличивается число ИПА и масса подкожной жировой клетчатки с развитием такой метаболической пандемии, как ожирение.

Сопоставления, которые приведены выше, основаны на том, что точка плавления для каждого изомера ТГ, является физико-химической, функциональной константой. Экспериментально показана достоверная, негативная, коррелятивная зависимость между точкой плавления позиционных изомеров ТГ и скоростью их гидролиза в модельной системе при действии постгепариновой ЛПЛ. При скармливании крысам пищи с повышенным содержанием пальмитиновой НЖК, как и транс-форм МЖК, отмечено достоверное снижение скорости гидролиза ТГ в белой жировой ткани параллельно повышению температуры плавления позиционных изомеров ТГ.

Разобравшись в этиологии и патогенезе такой метаболической пандемии как ожирение, мы можем обоснованно говорить, что:

а) ожирение — патология белой жировой ткани, пула филогенетически поздних, инсулинзависимых подкожных адипоцитов;

б) этиологическим фактором ожирения является различие активного, рецепторного депонирования ЖК в адипоцитах в форме неполярных ТГ; освобождение же ЖК из адипоцитов в межклеточную среду происходит только пассивно в форме полярных НЭЖК; покидают они адипоциты только пассивно по градиенту концентрации цитоплазма ИПА → межклеточная среда;

в) основой патогенеза ожирения является избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК и транс-форм МЖК, избыточное депонирование в ИПА пальмитиновых изоформ ТГ; гормонзависимая липаза гидролизует все пальмитиновые ТГ с низкой константой скорости реакции;

г) важным в патогенезе является формирование *in vivo* пальмитинового, малоэффективного варианта метаболизма ЖК, вплоть до функционального дефицита *in vivo* АТФ;

д) при дефиците АТФ в плане компенсации на уровне организма происходит усиление липолиза в ВЖК сальника на уровне организма, активация чувства голода, приема пищи и опять увеличение количества депонированных пальмитиновых ТГ при малом освобождении ЖК в форме НЭЖК. Компенсаторную активацию липолиза и освобождение НЭЖК в межклеточную среду при действии адреналина не может блокировать филогенетически поздний инсулин, поскольку более ранние в филогенезе ВЖК не имеют рецепторы только к инсулиноподобному фактору роста и не имеют рецепторов к инсулину.

Регуляция метаболизма ИПА сформировалась на поздних ступенях филогенеза, когда регуляция многих процессов метаболизма, в частности М ↔ М, была уже завершена. Поэтому, мы полагаем, физиологично увеличению размеров и числа ИПА противостоят, казалось бы, неспецифичные функциональные системы, как:

а) липолитическое действие НУП в подкожной жировой ткани; они уменьшают число адипоцитов, размеры дистального отдела артериального русла и объем циркулирующей крови;

б) активация термогенеза в бежевых адипоцитах; они формируются из предшественников в пуле белых ИПА и снижают содержание в них ТГ путем усиления образования и рассеивания тепла;

в) не совсем ясная функция микробиоты кишечника, которая функционально способна противостоят ожирению.

Действие адипонектина — гуморального медиатора механизма обратной связи ИПА → ядра гипоталамуса изложено нами ранее и эффективным регулятором противодействия ожирению не стала. В этой непростой ситуации с этиологией и патогенезом ожирения, единственно эффективным способом профилактики метаболической пандемии является активация когнитивной биологической функции, ограничение количества потребляемой пищи (индукции субстратом) при облигатном снижении животных жиров с высоким содержанием пальмитиновой НЖК.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4—6, 8—9, 12—37, 39 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
2. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин*. М.: ИНФРА-М; 2016.
3. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангио-



- генные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(1): 38—44.
7. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Вопросы питания*. 2015; 84(1): 15—24.
10. Титов В.Н. Различия в филогенезе этиологических факторов и единение патогенеза метаболических пандемий. Относительное биологическое «совершенство» и несогласованности регуляции метаболизма *in vivo*. *Кардиологический вестник*. 2015; X(4): 56—67.
11. Ксенева С.И., Бородулина Е.В., Трифонова О.Ю., Удут В.В. Вегетативное обеспечение функций при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 161(2): 197—200.
38. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Наука; 1979.
- 
17. Del Pozo C.H., Calvo R.M., Vesperinas-García G., Gómez-Ambrosi J., Frühbeck G., Rubio M.A. et al. Expression profile in omental and subcutaneous adipose tissue from lean and obese subjects. Repression of lipolytic and lipogenic genes. *Obes. Surg.* 2011; 21(5): 633—43.
18. Ray H., Pinteur C., Frerling V., Beylot M., Large V. Depot-specific differences in perilipin and hormone-sensitive lipase expression in lean and obese. *Lipids Health Dis.* 2009; 8: 58—65.
19. Roh E., Song do K., Kim M.S. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp. Mol. Med.* 2016; 48: e216.
20. Shen Y., Liu X., Dong M., Lin J., Zhao Q., Lee H.J. et al. Recent advances in brown adipose tissue biology. *Chin. Sci. Bull.* 2014; 59: 4030—40.
21. Bai Z., Wuren T., Liu S., Han S., Chen L., McClain D. et al. Intermittent cold exposure results in visceral adipose tissue «browning» in the plateau pika (*Ochotona curzoniae*). *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2015; 184: 171—8.
22. Yoneshiro T., Saito M. Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16(6): 625—31.
23. Van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhomerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1500—8.
24. Lee P., Werner C.D., Kebebew E., Celi F.S. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014; 38(2): 170—6.
25. Fromme T., Klingenspor M. Uncoupling protein 1 expression and high-fat diets. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; 300: R1—8.
26. Okamatsu-Ogura Y., Fukano K., Tsubota A., Uozumi A., Terao A., Kimura K. et al. Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice. *PLoS One*. 2013; 8(12): e84229.
27. Park A., Kim W.K., Bae K.H. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World. J. Stem. Cells*. 2014; 6(1): 33—42.
28. Saito M. Human brown adipose tissue: regulation and anti-obesity potential. *Endocr. J.* 2014; 61(5): 409—16.
29. Kozak L.P., Koza R.A., Anunciado-Koza R. Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: relevance to humans. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2010; 34(Suppl.1): S23—7.
30. Wang Q.A., Tao C., Gupta R.K., Scherer P.E. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat. Med.* 2013; 19(10): 1338—44.
31. Asano H., Yamada T., Hashimoto O., Umemoto T., Sato R., Ohwatari S. et al. Diet-induced changes in Ucp1 expression in bovine adipose tissues. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013; 184: 87—92.
32. Freire R.H., Fernandes L.R., Silva R.B., Coelho B.S., de Araújo L.P., Ribeiro L.S. et al. Wheat gluten intake increases weight gain and adiposity associated with reduced thermogenesis and energy expenditure in an animal model of obesity. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016; 40(3): 479—86.
33. Nicholson J.K., Holmes E., Wilson I.D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3(5): 431—8.
34. Clarke S.F., Murphy E., Nilaweera K., Ross P.R., Shanahan F., O'Toole P.W. et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut. Microbes.* 2012; 3(3): 186—202.
35. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(44): 16452—63.
36. Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 2013; 19(10): 1252—63.
37. Arruda A.P., Milanski M., Coope A., Torsoni A.S., Ropelle E., Carvalho D.P. et al. Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion. *Endocrinology*. 2011; 152(4): 1314—26.
38. Шноль С.Э. *Physical and Chemical Factors of Biological Evolution [Физико-химические факторы биологической эволюции]*. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
39. Berness L.A., Opitz J.M., Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143A(24): 3016—34.