

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2014

УДК 612.014.1:576:385:34

Титов В.Н.

СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ЖИРОВЫХ КЛЕТОК, БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ТРОФОЛОГИИ, БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЭКЗО- И ЭНДОТРОФИИ. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗЛИЧИЕ МЕЖДУ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ ЖИРОВЫМИ КЛЕТКАМИ И ПОДКОЖНЫМИ АДИПОЦИТАМИ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а

Становление висцеральных жировых клеток (ВЖК) в филогенезе произошло за много миллионов лет до подкожных адипоцитов. Пул ВЖК с ранних ступеней филогенеза реализует биологические функции трофологии и гомеостаза, эндоэкологии и адаптации. Подкожные адипоциты реализуют филогенетически позднюю биологическую функцию локомоции. ВЖК не имеют рецепторов к инсулину (ИНС); все подкожные адипоциты инсулинзависимые. Как ВЖК, так и подкожные адипоциты в биологической функции трофологии реализуют биологическую реакцию экзотрофии, биологическую реакцию депонирования и биологическую реакцию эндотрофии. Наиболее частой причиной ожирения, мы полагаем, является, нарушение биологической реакции депонирования жирных кислот (ЖК) в форме триглицеридов (ТГ). Это мы считаем основой того, что нарушения функции ВЖК (метаболический синдром) и инсулинзависимых адипоцитов (ожирение) столь часто принимают характер метаболических пандемий. Жировые клетки поглощают ЖК в форме неполярных ТГ, депонируют их в липидных каплях и освобождают ЖК в межклеточную среду в форме полярных незатерифицированных ЖК (НЭЖК). ВЖК сформировались в паракринных сообществах (ПС) энтероцитов; в них же микросомальный белок переносящий триглицериды, сформировал ранние хиломикроны. ВЖК и адипоциты – филогенетически, регуляторно, функционально и патофизиологично разные клетки; их надо рассматривать отдельно. Не только ВЖК и адипоциты, но и все клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ) на уровне сообществ клеток секретируют много разных гуморальных медиаторов паракринной регуляции; иные способы регуляции неизвестны. Лептин – специфичный медиатор ВЖК, а адипонектин – подкожных адипоцитов.

Ключевые слова: трофология; экзотрофия; эндотрофия; жировые клетки; лептин; адипонектин.

V.N. Titov

THE BECOMING OF FATTY CELLS, BIOLOGICAL FUNCTION OF TROPHOLOGY, BIOLOGICAL REACTIONS OF EXO- AND ENDOTROPHY IN PHYLOGENESIS. THE FUNCTIONAL DIFFERENCE BETWEEN VISCERAL FATTY CELLS AND SUBCUTANEOUS ADIPOCYTES.

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

The becoming of visceral fatty cells in phylogenesis occurred many billions years before subcutaneous adipocytes. The pool of visceral fatty cells realizes biologic functions of trophology and homeostasis, endoecology and adaptation from the early stages of phylogenesis. The subcutaneous adipocytes realize phylogenetically late biologic function of locomotion. The visceral fatty cells have no receptors to insulin and all subcutaneous adipocytes are insulin-dependent. In biologic function of trophology, both visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes realize biologic reaction of exotrophy, biologic reaction of depositing and biologic reaction of endotrophy. It is supposed that the most common cause of obesity is disorder of biologic reaction of depositing of fatty acids in form of triglycerides. It is considered as a basis of that dysfunction of visceral fatty cells (metabolic syndrome) and insulin-dependent adipocytes (obesity) takes so often a character of metabolic pandemic. The fatty cells absorb fatty acids in form of non-polar triglycerides, deposit them in lipid drops and free fatty acids into intercellular medium in form of polar unesterified fatty acids. The visceral fatty cells had been formed in paracrin cenosis of enterocytes and in it microsome protein transferring triglycerides formed early type of chylomicrons. The visceral fatty cells and adipocytes are phylogenetically, regulatory, functionally and pathophysiologicaly different cells. Therefore, they are to be considered separately. Not only visceral fatty cells and adipocytes but all cells of areolar tissue at level of cenosis of cells secrete many humoral mediators of paracrin regulation. The other modes of regulation are unknown. Leptin is a specific mediator of visceral fatty cells and adiponectin is a mediator of subcutaneous adipocytes.

Key words: trophology; exotrophy; endotrophy; fatty cells; leptin; adiponectin

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru

Наука – прибежище разума, в том числе в медицине, в ней веками устоявшиеся догмы по прошествии иногда многих десятилетий лишаются сомнительных оснований и заменяются более совершенными представлениями. Для этой цели мы используем методологические подходы общей биологии, в частности системный подход. Секретию клетками жировой ткани (ЖТ) многих

гуморальных медиаторов исследователи оценивают как что-то из ряда вон выходящее, называют их специфично адипокинами и говорят об эндокринной функции ЖТ [1, 2]. Согласно филогенетической теории общей патологии [3], паракриния – типичное проявление гуморальной регуляции, синтеза и секреции гуморальных медиаторов на ступенях филогенеза во всех паракринно регулируемых сообществах клеток. Десятки гуморальных медиаторов, которые регулируют метаболизм в паракринных сообществах (ПС), мы полагаем, обоснованно называть паракринами: это гуморальные, локальные регуляторы метаболизма. В соответствии с единой технологией становления в филогенезе функциональных систем основные гуморальные медиаторы, которые синтезирует пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) в ПС *in vivo*, – одни и те же, включая, как это ни странно, ангиотензин II [4]. Согласно филогенетической теории общей патологии, во всех ПС клетки регуляторного пула РСТ секретируют многие гуморальные медиаторы. Они осуществляют регуляцию на уровне ПС, инициируя превращение их в функциональные и структурные единицы органов и систем органов [5].

На ступенях филогенеза регуляция метаболизма *in vivo* сформировалась последовательно, преемственно, но раздельно на трех разных уровнях: аутокринном – на уровне клеток; в паракринно регулируемых сообществах клеток, позже органах, и на уровне организма. В ПС клетки РСТ синтезируют все гормоны – паракрины; это началось за миллионы лет до становления единой, централизованной системы желез внутренней секреции. В ПС клетки РСТ синтезируют все гормоны, включая инсулиноподобный фактор роста, который миллионы лет в филогенезе проявлял анаболическое действие. Не синтезируют клетки ПС только инсулин; становление биологической функции локомоции и инсулина началось в филогенезе на многие миллионы лет позже.

На ступенях филогенеза при формировании органов и систем органов, централизации биологической функции эндозологии – “чистоты” межклеточной среды, биологической реакции экскреции из разрозненных нефронов сформировались почки. Гуморальная регуляция почек локализована в филогенетически раннем отделе мозга, в ядрах гипоталамуса. Клетки, которые реализуют филогенетически ранние процессы метаболизма *in vivo*, воспринимают только столь же раннюю гуморальную информацию. Согласно методологическим приемам общей биологии, к которым относятся биологическая преемственность, биологическая субординация и единая технология становления в филогенезе функциональных систем, основу централизованной регуляции метаболизма на уровне организма составляет филогенетически ранняя гуморальная секреция в ПС. По нашему мнению, филогенетически поздняя, централизованная, эндокринная система гормональной регуляции *in vivo* на уровне организма – это прообраз (матрица) филогенетически более раннего уровня гуморальной регуляции в ПС. При этом регуляция метаболизма в ПС с уровня нейросекреторных ядер гипоталамуса началась в филогенезе с ранних ступеней формирования организма, третьего этапа регуляции метаболизма.

На более поздних ступенях филогенеза к филогенетически ранней гуморальной регуляции секретами желез внутренней секреции подключилась вегетативная нервная система. Она реализована через нервные волокна и синапсы, в которых электрический сигнал преобразуется в гуморальный. Филогенетически ранние клетки, в частности нефрона, не могут воспринимать

филогенетически поздние электрические сигналы. Последнее, что сформировано в филогенезе, – это предсердия; для регуляции биологической функции нефрона правое предсердие возобновило раннюю в филогенезе гуморальную регуляцию. Ее реализовали фенотипически измененные поперечнополосатые миоциты путем секреции гуморального медиатора – предсердного натрийуретического пептида.

С позиций филогенетической теории общей патологии не является *ponsense* то, что в правом предсердии рядом расположились филогенетически поздний, высокоэффективный атриовентрикулярный узел, электрический осциллятор, который регулирует функцию центрального насоса – сердца, и филогенетически ранняя, образованная на поздних ступенях филогенеза секреция натрийуретического пептида. В первом случае филогенетически поздний электрический сигнал регулирует столь же позднее в филогенезе сердце. Во втором – филогенетически поздний медиатор призван регулировать ранние в филогенезе клетки нефрона.

Физиологические особенности жировых клеток, эндоплазматический стресс, биологические реакции гипертрофии, гиперплазии и апоптоза

Все клетки ЖТ – производные РСТ. Увеличение числа клеток происходит за счет повышения митотической активности их предшественников; зрелые клетки ЖТ не делятся. Клетки запасают жирные кислоты (ЖК) в липидных каплях в цитозоле в форме неполярных триглицеридов (ТГ) – эфиров ЖК с трехатомным спиртом глицерином; размеры клеток ЖТ увеличиваются вследствие активации биологической реакции гипертрофии. У крыс первые 4 нед жизни объем ЖТ возрастает за счет деления предшественников. При перекармливании животные быстро прибавляют в массу тела в первую очередь при активации биологической реакции гиперплазии [6]. В сроки 4–14 нед повышение массы ЖТ определено увеличением как числа жировых клеток (гиперплазия), так и ее размеров – биологическая реакция гипертрофии. Далее увеличение объема ЖТ обеспечивает реализация только биологической реакции гипертрофии.

У человека очертить периоды увеличения объема ЖТ сложнее. В отличие от животных ребенок рождается с запасом ЖТ; это определено активацией биологической реакции гипертрофии и гиперплазии в III триместре беременности. В этот период внутриутробное перекармливание увеличивает число клеток ЖТ, вызывая далее склонность к полноте; количество клеток ЖТ после рождения практически не меняется. В то же время все клетки сохраняют филогенетически раннюю способность наполнять ТГ все вакуоли – капли липидов в цитозоле *in vivo*, формируя депо ЖТ “про запас” и реализуя биологическую реакцию депонирования [7].

Второй период активации гиперплазии клеток ЖТ приходится на пубертатный возраст; в это время *in vivo* происходит оптимальное распределение ЖТ, характерное для взрослых. Перекармливание подростков в это время приводит к увеличению в первую очередь количества гипертрофированных висцеральных клеток ЖТ. Активация биологической реакции гиперплазии клеток в подкожной ЖТ всегда нежелательна; это может быть следствием нарушения функции эндокринных желез или нейросекреторных ядер гипоталамуса.

Когда липидные капли в клетках ЖТ заполнены ТГ, для депонирования ЖК далее происходит активация биологической реакции пролиферации. Если количество запасаемых ТГ и размер липидных капель столь велико, что оно нарушает функцию органелл клетки, чаще эндоплаз-

матической сети и аппарата Гольджи, развивается синдром эндоплазматического стресса [8]. На деформированных шероховатых мембранах эндоплазматической сети при нормальной первичной и вторичной структуре синтезируемых протеинов белки не формируют третичную и четвертичную структуры. Нарушение фолдинга (“сворачивание” протеинов в глобулы), ошибки в третичной и четвертичной структурах, делают секретируемые белки с афизиологичной конформацией молекулы функционально неактивными; они денатурированы с момента синтеза.

Когда в цитозоле клеток ЖТ накапливаются афизиологичные протеины, они нарушают функцию клеток, но накопление ТГ продолжается. Если клетки ЖТ становятся больше физиологичных, пул РСТ на аутокринном уровне реализует биологическую реакцию запрограммированной гибели по типу апоптоза [9]. В результате деструкции клеток формируются тельца апоптоза – биологический “мусор” большой молекулярной массы (> 70 кДа, мол. масса альбумина). “Замусоривание” межклеточной среды (эндогенными флогогенами) активирует биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. В ПС клетки РСТ усиливают синтез первичных гуморальных медиаторов биологической реакции воспаления – про- и противовоспалительных интерлейкинов [10] и функцию Толл-подобных рецепторов-4 [11]. Одновременно они инициируют синдром системного воспалительного ответа, синдром компенсаторной противовоспалительной защиты и синтез вторичных медиаторов биологической реакции воспаления – белков острой фазы [12]. Если висцеральные жировые клетки реализовали биологическую реакцию гипертрофии, гибель клеток и активация биологической реакции воспаления происходят и без увеличения числа клеток в ЖТ.

Когда в липидных каплях ЖТ преобладают пальмитиновые ТГ – пальмитиновая насыщенная жирная кислота (НЖК) во второй позиции (sn-2) трехатомного спирта глицерина, низка скорость их гидролиза при действии гормонально-зависимой липазы [13] и мала кратность обмена ТГ в липидных каплях [14], жировые клетки вместо депо ЖК становятся источником биологического “мусора” – тельца апоптоза. Будучи клетками РСТ, жировые клетки сами, привлекая только моноциты гематогенного происхождения, формируют биологическую реакцию воспаления. В условиях хронического переедания физиологичной по всем параметрам пищи при эндоплазматическом стрессе, гибели части клеток по типу апоптоза формируется очаг (очаги) хронической, асептической биологической реакции воспаления [15].

Согласно филогенетической теории общей патологии, для понимания биологической роли клеток ЖТ и их регуляции на трех уровнях важно проследить становление регуляции их на ступенях филогенеза. При наличии даже большого количества экзогенного субстрата – ЖК аутокринная регуляция останавливает накопление в цитозоле ТГ, если оно превышает физиологичное, не допуская афизиологичного эндоплазматического стресса. Каковы же те механизмы, которые ограничивают накопление липидов в клетках ЖТ на аутокринном уровне?

В филогенезе образование специализированных клеток, для которых депонирование ЖК стало основной функцией, произошло, мы полагаем, в ПС энтероцитов. Они реализуют пассивное всасывание и гидролиз экзогенных липидов, этерификацию ненасыщенных ЖК (ННЖК) с 2–3 двойными связями, полиеновых ЖК (ПНЖК) с 4–6 двойными связями со спиртом глицеринном и образование полярных фосфолипидов, этерифи-

кацию основной массы НЖК + моноеновой ЖК (МЖК) с 1 двойной связью с глицерином и образование неполярных ТГ. Энтероциты секретируют полярные фосфолипиды в межклеточную среду; филогенетически ранний в течение миллионов лет единственный аполипопротеин – апоА-I связывает их в липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Клетки ПС из ЛПВП пассивно по градиенту концентрации поглощают ННЖК + ПНЖК при перэтерификации между фосфолипидами ЛПВП и плазматической мембраны.

Гидрофобные ТГ в канальцах эндоплазматической сети энтероцитов связывает микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБПТ); он формирует, мы полагаем, ранние хиломикроны. Перемещение их по каналам эндоплазматической сети энтероцитов, далее по таким же каналам сети жировых клеток происходит в одном ПС. При этом жировые клетки РСТ депонируют НЖК + МЖК в форме ТГ в липидных каплях цитозоля. Так, мы считаем, сформировались клетки, которые стали поглощать ЖК не в полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), а в неполярных ТГ. Жировые клетки стали основой биологической реакции экзотрофии. В межклеточной среде НЭЖК связывает и переносит липидпереносящий белок альбумин; перенос НЖК + МЖК – одна из основных биологических функций белка. Молекула альбумина специфично связывает две НЖК С16 и С18 или МЖК; альбумин не переносит ННЖК, тем более ПНЖК. В пренатальном периоде в отсутствие синтеза альбумина перенос ННЖК и ПНЖК исполняет α -фетопроtein. При депонировании ЖК в ТГ в жировых клетках ПС биологическая реакция экзотрофии заканчивается.

На более поздних ступенях филогенеза при формировании ЛП низкой плотности (ЛПНП) клетки ЖТ стали поглощать ЖК в форме неполярных эфиров со спиртами глицерином, холестерином в форме ТГ и эфиров холестерина. В филогенезе еще позднее при формировании ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), инсулина и биологической функции локомоции инсулинзависимые клетки отработали поглощение НЖК + МЖК в ТГ путем апоЕ/В-100-рецепторного, активного эндоцитоза. Хотя на поздних ступенях филогенеза многие клетки *in vivo* стали активно поглощать ЖК в форме неполярных ТГ в ЛПНП и ЛПОНП, они запасали их для себя, не освобождая в межклеточную среду.

Жировые клетки поглощают ЖК в форме ТГ и депонируют ЖК, освобождают ЖК в межклеточную среду в форме НЭЖК для поглощения их всеми клетками *in vivo*, реализуют биологическую реакцию депонирования ТГ, не допуская нарушения анатомического положения и функции внутриклеточных органелл, в первую очередь эндоплазматической сети. Во всех клетках эта органелла занимает большую часть цитоплазмы. Пассивно (по градиенту концентрации) глюкозу из межклеточной среды поглощают и депонируют все клетки; секретируют ее в плазму крови только перипортальные гепатоциты. Это подчеркивает функциональную общность клеток ЖТ и перипортальных гепатоцитов, которые запасают глюкозу в форме гликогена [16]. Функционально и анатомически клетка РСТ станет жировой, если на аутокринном уровне, позже в ПС заблокировать физиологичные механизмы самоограничения, которые реализуют клетки, запасая в цитозоле оптимальное количество ТГ; сформировать самоограничение на новом физиологичном уровне, характерном для депонирования ТГ; отработать освобождение ЖК в межклеточную среду в форме НЭЖК. Так, в филогенезе изменяется функция клеток, которыми эндокринная система призвана руководить [17].

Каждая клетка *in vivo* реализует одновременно две функции:

- филогенетически раннюю функцию жизнеобеспечения. В принципе она одинакова во всех клетках, это реализация на аутокринном уровне биологических функций трофологии и гомеостаза, биологической функции эндозологии и функция адаптации [18]; они включают и биологические реакции гипертрофии и гиперплазии;

- “производственные” функции клеток в ПС и на уровне организма являются специфичными; они сформировались порой на далеко отстоящих ступенях филогенеза; функционально они бывают не столь совершенны. Гепатоциты реализуют много производственных функций, синтезируя и секретируя функционально разные протеины, которые используют иные клетки.

Нарушение более поздних в филогенезе “производственных” функций – более частая причина гибели клеток. Если *in vivo* в ПС, в органе или на уровне организма (в бислойных структурах на границе локальных пулов межклеточной среды) нарушена “производственная” функция клеток, все они, согласно методологическим приемам преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, погибают по типу апоптоза. Путем проб и ошибок при сочетании биологической реакции пролиферации и апоптоза в филогенезе сформировались “производственные” функции клеток.

Гибель клеток по типу апоптоза заканчивается образованием “телец” апоптоза – эндогенных флогенов, биологического “мусора” большой мол. массы. Их утилизация происходит *in situ* при активации биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления [19]. Она является облигатным участником афизиологических патологических процессов, но и становления биологической реакции в филогенезе. Мы же чаще ассоциируем реакцию воспаления с действием инфекционных факторов. Однако частота реакций воспаления, инициированных бактериальными патогенами *in vivo*, не превышает нескольких процентов от числа эндогенных реакций воспаления.

Про- и противовоспалительные паракрины (цитокины) активируют синдром системного воспалительного ответа, синдром компенсаторной противовоспалительной защиты и специализированные фагоциты – оседлые макрофаги [20]. Важно понять различия функции филогенетически ранних оседлых макрофагов интимы артерий [21] и поздних в филогенезе, анатомически, функционально совершенных макрофагов Купфера в печени. Это различие мы расцениваем как не устраненное в филогенезе функциональное несоответствие регуляции биологических функций на фоне “биологического совершенства” трех уровней регуляции метаболизма. Несответствия, не устраненные в филогенезе, при неблагоприятном воздействии факторов внешней среды составляют основу патогенеза “метаболических пандемий”, болезней “цивилизации”. Ими являются атеросклероз, артериальная эссенциальная (метаболическая) гипертония, метаболический синдром (патология висцеральных жировых клеток), резистентность к инсулину (ИНС) и ожирение (патология подкожных адипоцитов) (рис. 1).

С ранних ступеней филогенеза, ПС энтероцитов клетки висцеральной ЖТ реализуют биологическую функцию трофологии и две реакции – экзотрофии и эндотрофии. После приема пищи клетки висцеральной ЖТ реализуют биологическую реакцию экзотрофии – внешнего питания; они накапливают экзогенные ЖК

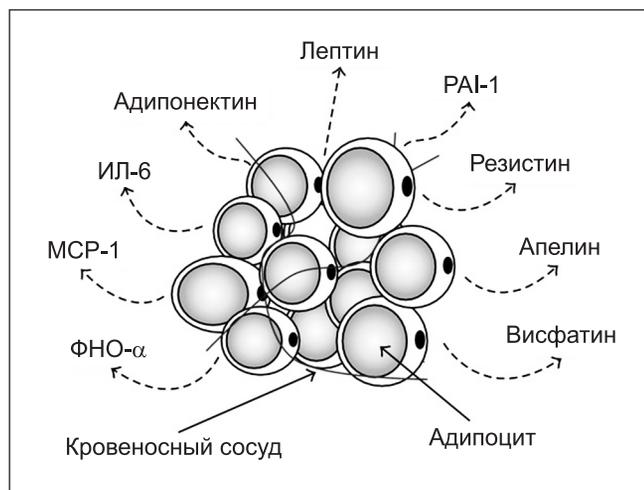


Рис. 1. Секреция адипоцитами гуморальных медиаторов при регуляции метаболизма в паракринно регулируемых сообществах клеток.

MCP-1 – хемоаттрактантный белок моноцитов 1% PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена типа 1; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ. Вне приема пищи эти же висцеральные клетки ЖТ реализуют биологическую реакцию эндотрофии – внутреннего питания. Они гидролизуют запасенные ТГ и освобождают в межклеточную среду НЭЖК. Энергозатратные процессы метаболизма зависят от количества запасенных в жировых клетках ТГ, принадлежности этих ТГ к пальмитиновым или олеиновым, параметров освобождения НЭЖК, скорости окисления ацетил-КоА в митохондриях и выработки митохондриями энергии – макроэргического, гидрофильного аденозинтрифосфата (АТФ) [22]. ЖК, этерифицированные в ТГ, определяют кинетические параметры образования митохондриями АТФ. На уровне организма афферентную информацию осуществляют филогенетически ранние гуморальные медиаторы ПС клеток ЖТ – лептин и адипонектин [23], а эфферентную – нейросекреты гипоталамических ядер. Для этого сформирована эфферентная последовательность гуморальных медиаторов: нейросекреторные ядра гипоталамуса, тропные начала (гормоны) аденогипофиза, гормоны желез внутренней секреции и рецепторы исполнительных клеток.

Депонирование ЖК в форме ТГ, их перенос через гидрофильную среду цитозоля и освобождение в межклеточную среду в форме НЭЖК не менее сложны, чем поглощение экзогенных ЖК. Мы считаем необоснованным называть освобождение НЭЖК секрецией; секреция – это выведение в межклеточную среду веществ, которые клетки синтезировали *in situ de novo*. Адипоциты выделяют в кровотоки ЖК, которые они ранее поглощали в форме ТГ и только определенное время не депонировали. Биологическая реакция депонирования ЖК в висцеральной ЖТ включает физико-химические и биохимические процессы.

1. Перенос НЖК + МЖК по каналам эндоплазматической сети энтероцитов и далее сети жировых клеток в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ в одном ПС происходит в форме ранних хиломикронов.

2. В превращениях ТГ из хиломикронов в липидные капли клеток ЖТ и депонировании задействовано более 200 разных протеинов; основными являются семей-

ство перилипинов [24]. Эти белки определяют физико-химические параметры монослойной мембраны между гидрофобными каплями ТГ и водной средой цитоплазмы, а также размеры и число жировых капель при поглощении ТГ и освобождении ЖК в НЭЖК.

3. Липидные капли, клеточные органеллы, с целью физико-химической регуляции параметров монослойной мембраны локально синтезируют спирт холестерин. Его локальных пулов и синтеза в каждой из клеток несколько; это надо принять во внимание при объяснении действия статинов, которые ингибируют синтез спирта холестерина в отдельных клеточных органеллах, в эндоплазматической сети.

4. Протеины в клетках ЖТ выполняют деструкцию филогенетически ранних хиломикрон, освобождение при липолизе ЖК и выведение НЭЖК в плазму крови. Биохимические реакции гидролиза проходят на монослойной мембране органелл, как и освобождение НЭЖК в межклеточную среду. При этом большие капли липидов превращаются в мелкие, увеличивая площадь реакционной монослойной мембраны; все реакции с липидами происходят на границе гидрофобной и гидрофильной фаз.

5. Все жировые клетки аутокринно регулируют синтез *in situ* de novo пальмитиновой НЖК из глюкозы, из ацетил-КоА. Только в инсулинзависимых клетках филогенетически поздние белки пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатураза превращают образованную из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК в С18:1 олеиновую МЖК, запасая олеиновые ТГ. Это, мы полагаем, одна из основных функций инсулина – замена потенциально малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК более эффективным олеиновым.

6. В жировых клетках протеины постоянно “обновляют” депонированные ТГ. Кинетические параметры этого процесса определены особенностями ЖК в пище, в которой желателно преобладание олеиновой МЖК над пальмитиновой НЖК.

7. Клетки ЖТ отработали механизмы гуморальной, аутокринной и паракринной регуляции запасаания как можно большего, но физиологичного количества ТГ, которое, однако, не приводит к гибели по типу апоптоза.

Клетки ЖТ в биологической функции трофологии реализуют одновременно биологическую реакцию экзотрофии, биологическую реакцию депонирования и биологическую реакцию эндотрофии. Это, по нашему мнению, есть основа того, что нарушение функции жировых клеток развивается столь часто и принимает характер метаболической “пандемии”, формируя ожирение. Наиболее частой причиной ожирения, мы считаем, является нарушение биологической реакции депонирования. Чаще всего нарушение реакции экзотрофии запускает афизиологично высокое содержание в пище НЖК, формирование ранних хиломикрон преимущественно из пальмитиновых ТГ и депонирование их в липидных каплях цитозоля [25]. В свою очередь нарушение биологической реакции депонирования ЖК является причиной нарушения биологической функции эндотрофии, регуляции ее на уровне организма при действии гуморальных медиаторов желез внутренней секреции и (или) симпатической иннервации. Скорость гидролиза пальмитиновых ТГ в клетках ЖТ при действии гормонально-зависимой липазы во много раз ниже, чем при липолизе олеиновых ТГ [26]. Наиболее быстро гормонально-зависимая липаза в клетках ЖТ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО); температура плавления -15°C . С минимальной скоростью гормонально-зависимая липаза гидролизует

ТГ пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), температура плавления -49°C . Если содержание ППП в липидных каплях превышает критическую величину, клетки погибают по типу апоптоза; это происходит с гепатоцитами при неалкогольной жировой болезни печени и с β -клетками островков [27].

Изоформами пальмитиновых ТГ в ранних хиломикронах являются: олеил-пальмитоил-олеат (ОПО), олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и ППП, трипальмитат. Изоформы олеиновых ТГ в первичных хиломикронах: пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО) и ООО, триолеат [28]. Если мы расставим индивидуальные ТГ в порядке возрастания скорости гидролиза их гормонально-зависимой липазой, получится следующая последовательность:

ППП \rightarrow ППО \rightarrow ПОП \rightarrow ОПП \rightarrow ООП \rightarrow ООО.

Этот спектр включает большие изоформы пальмитиновых и олеиновых ТГ в ранних хиломикронах; не включены в перечень лауриновые, миристиновые, стеариновые и линолевые ТГ, поскольку это минорные компоненты. Методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в плазме крови добровольцев можно определить 40–45 индивидуальных ТГ. Начав работу недавно, мы еще не имеем достаточно данных о количественных параметрах индивидуальных ТГ. Однако пальмитиновые + олеиновые ТГ составляют более 80% всей массы этих липидов. Различие температуры плавления ППП и ООО превышает 60°C ; каждый индивидуальный ТГ слева имеет температуру плавления на $\approx 10^{\circ}\text{C}$ выше, чем справа. Это физико-химическое различие и определяет низкие параметры гидролиза ППП, нарушение биологической функции трофологии, биологических реакций экзотрофии и депонирования ЖК и биологической реакции эндотрофии.

Становление в филогенезе функционально разных пулов жировой ткани

Жировая ткань *in vivo* включает филогенетически ранний пул жировых клеток сальника и забрюшинной клетчатки и филогенетически поздний пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов [29]. Они сформированы на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза, выполняют разные биологические функции и регулируются разными гуморальными медиаторами. Филогенетически ранний висцеральный пул клеток ЖТ реализует биологическую функцию трофологии (питания) с биологическими реакциями экзотрофии и эндотрофии, биологическую функцию гомеостаза, биологическую функцию эндоекологии с биологическими реакциями экскреции и воспаления и биологическую функцию адаптации с биологическими реакциями стресса [18] и компенсации, биологические реакции гипертрофии и гиперплазии. Инсулинзависимый пул подкожной ЖТ сформировался главным образом для реализации биологической функции локомоции, обеспечения субстратами энергии инсулинзависимых скелетных миоцитов.

Филогенетические, функциональные различия между висцеральным и подкожным пулом ЖТ *in vivo* состоят в следующем.

1. Филогенетически ранний пул висцеральных жировых клеток – часть ПС энтероцитов; оно реализует *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), биологические реакции экзо- и эндотрофии. У здоровых людей висцеральный пул жировых клеток составляет примерно 10% от массы всей жировой ткани. Висцеральная ЖТ реализует биологическую реакцию эндотрофии, поддерживая стабильный уровень потребления энергии *in vivo*. Она освобождает НЭЖК в портальную

вену; концентрация НЭЖК в плазме крови возрастает при увеличении массы абдоминальной ЖТ и особенно при формировании эндоплазматического стресса. Повышение содержания НЭЖК в плазме крови является причиной нарушения метаболизма, которая приводит к афизиологичным последствиям и развитию метаболического синдрома.

2. Поздний в филогенезе пул ЖТ адипоцитов призван реализовать иную биологическую функцию локомоции. Генетическое отличие позднего в филогенезе пула адипоцитов подтверждает синдром Берардинелли – отсутствие *in vivo* пула подкожной ЖТ, в то время как функция висцеральной ЖТ является физиологичной [30]. Это аутомно-рецессивное филогенетическое различие двух пулов клеток ЖТ в форме врожденного дизцефального синдрома, общей липодистрофии: отсутствие подкожной ЖТ, пула инсулинзависимых жировых клеток; в крови снижено содержание гормона роста, ИНС и ТГ.

3. Висцеральное депо ЖК – это клетки РСТ, которые функционально первыми стали поглощать ЖК в форме ТГ. На уровне ПС клетки обеспечивают субстратами энергии все биологические функции и реакции метаболизма; они продолжают это делать и в висцеральном пуле ЖТ сальника.

4. На поздних ступенях филогенеза, ИНС экспрессировал синтез клетками подкожной ЖТ рецепторов к ИНС, глюкозным транспортерам 4 (ГЛЮТ4) и превратил их в специализированные адипоциты. Функция адипоцитов регулирована, как и ИНС, на уровне организма при становлении биологической функции локомоции.

5. ЖТ висцерального пула является филогенетически ранней; клетки не имеют рецепторов к ИНС. Возможно, что часть клеток ЖТ сальника сформировали рецепторы к ИНС, как перипортальные гепатоциты; чувствительность клеток ЖТ сальника к гормону низкая. Все адипоциты подкожного жирового депо чувствительны к ИНС; гормон регулирует все ключевые функции адипоцитов.

6. Висцеральные клетки ЖТ поглощают НЖК, МЖК и ННЖК в форме ТГ в филогенетически ранних хиломикронах. Подкожные адипоциты поглощают ЖК тоже в форме ТГ, но на более поздних ступенях филогенеза путем апоВ-100-эндоцитоза в ЛПНП. Позже клетки стали избирательно поглощать НЖК + МЖК в ТГ в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Количество ТГ, которые переносят к клеткам ЛПОНП, в 10 раз больше, чем более ранние в филогенезе ЛПНП.

7. Число клеток висцеральной ЖТ анатомически ограничено объемом брюшной полости; оно определяется в возрасте 11–12 лет и далее не увеличивается. Число подкожных адипоцитов не ограничено анатомическими рамками и при нарушении регуляции на уровне организма может возрастать многократно.

8. Заполнение жировых клеток и адипоцитов ЖК в ТГ происходит в порядке становления их в филогенезе; вначале заполняется пул висцеральных клеток, а затем подкожных адипоцитов; имеются и гуморальные медиаторы, которые регулируют это переключение жировых депо.

9. Эволюционно, на уровне аутокринной регуляции определились оптимальные размер клеток. Это в полной мере относится и к адипоцитам; желание клеток депонировать больше ТГ не может превышать биологический и физико-химический оптимум.

10. При реализации *in vivo* биологических функций гомеостаза, трофологии, функции эндоэкологии и адаптации потенциальные возможности клеток ЖТ не явля-

ются беспредельными; облигатно функционируют механизмы, которые регулируют *in vivo* оптимальное число клеток.

Вклад генетических факторов в регуляцию массы тела (индекса массы тела) составляет 68% [31]. Содержание в плазме крови ЛП (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП) генетически предопределено лишь на 63%; роль эпигенетических факторов оказывается высокой. Для концентрации гуморального медиатора лептина плазмы крови этот показатель составляет 55%. На долю вклада генетики в количество ЖТ и концентрации в плазме крови спирта холестерина приходится 53%. Половину вклада определяет эпигеномика (51%) в концентрации ИНС при регулярном питании. Вклад генетических факторов в содержание ТГ не высок – 43%; только на 28% генетически предопределен уровень чувствительности клеток к ИНС; в становлении этого процесса он регулирует эпигенетические факторы, включая воздействия внешней среды [32]. Велик вклад в патологию и мутаций генома митохондрий [22].

В висцеральной ЖТ и подкожных адипоцитах различие экспрессии более чем в 2 раза выявлено у *Homo sapiens* для 347 генов. В это число вошли гены, которые кодируют синтез белков (ферментов и кофакторов) липолиза и секреции цитокинов. Различие в экспрессии между двумя пулами ЖТ показано для генов белка, переносящего ЖК в цитозоле, домена-рецептора CD36, лептина, ФНО- α , ангиотензина II, карбоксипептидазы E и тромбоспондина-1. Описано 176 наблюдений ожирения моногенной природы; они инициированы мутациями в 11 генах. В геноме человека локализовано еще 50 локусов, которые, вероятно, связаны с ожирением; доказательств, однако, не получено. Для 244 генов человека связь с ожирением установлена в экспериментах с трансгенными (knock-out) мышами. В геноме человека 253 локуса ассоциированы с ожирением. Согласно теории “бережливых генов” периоды голодания, характерные для ранних ступеней становления вида *Homo sapiens*, способствуют сохранению аллелей, которые кодируют увеличение массы тела в периоды относительного благополучия, активацию биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии [33].

Одним из проявлений ожирения является развитие в ЖТ биологической реакции воспаления [34]. Его поддерживают провоспалительные гуморальные медиаторы, которые синтезируют клетки ЖТ. Последние секретируют провоспалительные цитокины в кровоток, из которой их поглощают клетки, используя специфичные рецепторы. Адипокины и провоспалительные молекулы, секретирующие висцеральные клетки ЖТ, служат основой патологии сердечно-сосудистой системы и жировой неалкогольной болезни печени. Висцеральная ЖТ с большей скоростью поглощает меченые ТГ, чем подкожные адипоциты [35]. Масса висцеральной ЖТ – более достоверный фактор риска сердечно-сосудистой патологии, чем подкожные адипоциты [36]. Количество *in vivo* филогенетически ранней висцеральной ЖТ определено генетически; в подкожных адипоцитах более активно действие эпигенетики (48–56% генетической компоненты по сравнению с 5%). Гены, которые, определяют количество ЖТ, действуют плейотропно; часть из них регулирует одновременно висцеральную ЖТ и подкожные адипоциты (рис. 2).

Увеличение массы клеток висцеральной ЖТ и подкожных адипоцитов при ожирении происходит в первую очередь вследствие увеличения размера клеток. При тяжелых формах ожирения число адипоцитов увеличива-

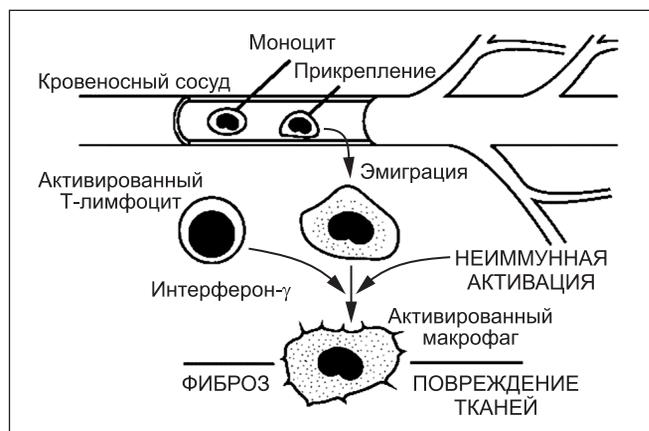


Рис. 2. Пути перемещения и превращение моноцитов в макрофаги при формировании биологической реакции воспаления в жировой ткани.

ется за счет преадипоцитов. Долгое время считали, что преадипоциты – предшественники дифференцированных адипоцитов и располагаются в ЖТ. На самом деле эти клетки мезенхимальной ткани локализованы в костном мозге. Императивным фактором пролиферации преадипоцитов является индукция субстратом, пища с высоким содержанием НЖК и МЖК [6]. Так же действуют и лекарственные препараты глитазоны, которые инициируют миграцию клеток предшественников из костного мозга в подкожную ЖТ и формирование новых адипоцитов [37]. Стромальные клетки – предшественники преадипоцитов и адипоцитов, а также клеток эндотелия, инициирующие биологическую реакцию неоангиогенеза, формируя сеть артериол для реализации биологических функций [38].

Среди висцеральных клеток ЖТ располагаются и макрофаги [39]. Их число возрастает пропорционально усредненному размеру адипоцитов и индексу массы тела. Вероятно, моноциты гематогенного происхождения мигрируют в ЖТ в ответ на действие факторов миграции – хемоаттрактантов; их секретируют клетки РСТ [40]. Под влиянием факторов роста происходит дифференцирование моноцитов в макрофаги – неспецифичные, универсальные фагоциты. Популяция макрофагов ЖТ задействована в биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления. Макрофаги в ЖТ начинают экспрессировать поверхностные эпитопы [41]; они секретируют гуморальные медиаторы, которые *in vivo* формируют биологическую реакцию воспаления [42]. Клетки ЖТ секретируют про- и противовоспалительные цитокины, вне- и внутриклеточные факторы роста эндотелия, простагландин, ФНО- α , катепсин S, фактор роста гепатоцитов, резистин и С-реактивный белок [43].

Снижение массы ЖТ – это не уменьшение числа адипоцитов; стромальные клетки сохраняют потенциал пролиферации. С возрастом уменьшаются не число, а размеры адипоцитов. Адипоциты перестают реализовывать биологические реакции экзотрофии, депонирования и эндотрофии. Это проявляется снижением содержания в плазме крови концентрации НЭЖК. С возрастом в ЖТ накапливаются преадипоциты, которые не выполняют физиологические функции. В ЖТ возрастает число незрелых адипоцитов, не имеющих активных ферментных систем для реализации биологической реакции экзотрофии, депонирования ТГ и биологической реакции эн-

доекологии. Большая часть ткани организма с возрастом оказывается представлена молодыми преадипоцитами, которые не могут выполнять функции дифференцированных клеток.

ИНС, взаимодействуя с рецепторами адипоцитов, инициирует выставление на мембрану дополнительных ГЛЮТ4 и усиливает поглощение клетками глюкозы. Одновременно гормон ингибирует гормонально-зависимую липазу в адипоцитах, блокирует ИНС гидролиз ТГ и освобождение НЭЖК. В условиях снижения доступности НЭЖК клетки активируют пассивное поглощение и окисление митохондриями глюкозы, купируя гипергликемию. Симптом резистентности к инсулину (ИР) сохраняется, пока в плазме крови повышено содержание НЭЖК. Митохондрии не начнут окислять глюкозу пока есть возможность окислять ЖК или кетоновые тела [44]. Если митохондрии не окисляют ацетил-КоА, образованный из глюкозы, клетки прекращают пассивное поглощение ее по градиенту концентрации, формируя гипергликемию. За этим следует компенсаторная гиперинсулинемия и ИР. При физиологичном снижении содержания НЭЖК в плазме крови клетки восстановят поглощение глюкозы и окисление ацетил-КоА, образованного в цитозоле из глюкозы [45]. Филогенетически основной причиной развития ИР является афизиологично высокая концентрация НЭЖК.

С позиций филогенетической теории общей патологии мы в принципе согласны с тем, что “не только жировая ткань, но и другие органы, ткани и клетки также являются эндокринными” [46]. Если утверждать биологически более обоснованно, многие сотни миллионы лет на уровне ПС при становлении органов и систем органов регуляция всех сторон метаболизма, всех функций была децентрализованной, локальной и факторами регуляции являлись только гуморальные медиаторы паракрины. В каждом из ПС регуляторными являются не специализированные клетки, а пул РСТ. Гуморально регулируемые являются все клетки ПС, регуляторными – только клетки РСТ, к которым относятся висцеральные клетки ЖТ и подкожные адипоциты. Все филогенетически ранние клетки РСТ секретируют *in vivo* многие гуморальные медиаторы.

Среди секретируемых жировыми клетками адипокинов (паракринов) многие обладают теми же свойствами, что и клетки иных ПС. Специфичными гуморальными медиаторами висцеральных жировых клеток являются лептин, а подкожных адипоцитов – адипонектин [47]. Они заслуживают отдельного изложения, поскольку проявляют гуморальное, регуляторное действие как в филогенетически ранних ПС клеток, так и на уровне организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани, или как Вас теперь называть, мистер Ж.? *Природа*. 2005; 3: 1–11.
2. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2008; 11 (1): 32–43.
3. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
4. Frigolet M.E., Torre N., Tovar A.R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24 (12): 2003–15.
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
6. Караман Ю.К. *Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке*: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Владивосток; 2011.

7. Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2011; 6: 46–9.
8. Меситов М.В., Игнашкова Т.И., Мещерский М.Е. Индукция стресса эндоплазматического ретикулума в условиях окислительно-восстановительного дисбаланса в клетках Т-лимфоцитах лейкоми человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 3: 87–93.
9. Хайтов Р.М., Манько В.М., Ярилин А.А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие функции клеток иммунной системы. Внутриклеточные сигнальные пути при апоптозе. *Успехи современной биологии*. 2006; 126 (1): 3–9.
10. Kaneko H., Anzai T., Nagai T. et al. Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodeling. *Cardiovasc. Res*. 2011; 91 (3): 546–55.
11. Holland W.L., Bikman V.T., Wang L.P. et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J. Clin. Invest*. 2011; 121 (5): 1858–70.
12. Poitou C., Coussieu C., Rouault C. et al. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14 (2): 309–18.
13. Mei S., Ni H.M., Manley S. et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011; 339 (2): 487–98.
14. Storz P., Doppler H., Wernig A. et al. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake. *Eur. J. Biochem*. 1999; 266: 17–25.
15. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора кВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 3: 65–72.
16. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006; 17 (1): 4–12.
17. Geer E.B., Islam J., Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2014; 43 (1): 75–102.
18. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В. Модификация состава липидов эритроцитов крыс в условиях алиментарного стресса. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011; 97 (7): 718–24.
19. Аксенова В.И., Былинно О.В., Животовский Б.Д., Лаврик И.Н. Каспаза-2: что мы о ней знаем сегодня? *Молекулярная биология*. 2013; 47 (2): 187–204.
20. Шварц В.Я. Жировая ткань как орган иммунной системы. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8 (4): 3–10.
21. Briasoulis A., Tousoulis D., Papageorgiou N. et al. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr. Top. Med. Chem*. 2012; 12 (10): 1214–21.
22. Желанкин А.В., Сазонова М.А. Ассоциация мутаций митохондриального генома человека с хроническими заболеваниями невоспалительного генеза: сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией различными видами кардиомиопатии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 3: 123–8.
23. Ширшев С.В., Орлова Е.Г. Молекулярные механизмы регуляции лептином функциональной активности мононуклеарных фагоцитов. *Биохимия*. 2005; 70 (8): 1021–9.
24. Brasemle D.L. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J. Lipid Res*. 2007; 28 (12): 2547–59.
25. Barclay J.L., Shostak A., Leliavski A. et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2013; 304 (10): E1053–63.
26. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 2: 4–14.
27. Morgan N.G., Dhayal S., Diakogiannaki E., Welters H.J. The cytoprotective actions of long-chain mono-unsaturated fatty acids in pancreatic beta-cells. *Biochem. Soc. Trans*. 2008; 36 (5): 905–8.
28. Innis S.M. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv. Nutr*. 2011; 2: 275–83.
29. Wronska A., Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol. (Oxford)*. 2012; 205 (2): 194–208.
30. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 1954; 14: 193–204.
31. Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D., Poitout V. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem*. 2005; 280 (37): 32 413–8.
32. Баранова А.Е. Генетика адипокинов; секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома. *Генетика*. 2008; 44 (10): 1338–55.
33. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретируемых факторов. *Биохимия*. 2013; 78 (1): 14–26.
34. Macrae K., Stretton C., Lipina C. et al. Defining the role of DAG, mitochondrial function, and lipid deposition in palmitate-induced proinflammatory signaling and its counter-modulation by palmitoleate. *J. Lipid Res*. 2013; 54: 2366–78.
35. Imai A., Komatsu S., Ohara T. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the progression of noncalcified coronary plaque. *Atherosclerosis*. 2012; 222 (2): 524–9.
36. Osawa K., Miyoshi T., Koyama Y. et al. Abundance of mRNAs encoding urea cycle enzymes in fetal and neonatal mouse liver. *Cardiovasc. Diabetol*. 2014; 13 (1): 61–7.
37. Cummings B.P., Battaieb A., Graham J.L. et al. Administration of pioglitazone alone or with alogliptin delays diabetes onset in UCD-T2DM rats. *J. Endocrinol*. 2014; 221 (1): 133–44.
38. Трактуев Д.О., Парфенова Е.В., Ткачук В.А., Марч К.Л. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом. *Цитология*. 2006; 48 (2): 83–94.
39. Парахонский А.П. Паракринная и аутокринная цитокиновая регуляция иммунного ответа. *Современные наукоемкие технологии*. 2007; 8: 57–8.
40. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 233 (1): 104–12.
41. Febbraio M., Siverstein R.L. CD36: implications in cardiovascular disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2007; 39 (11): 2012–30.
42. Subramanian V., Ferrante A.W. Obesity, inflammation, and macrophages. *Nestle Nutr. Workshop. Ser. Pediatr. Program*. 2009; 65: 151–9.
43. Kaneko H., Anzai T., Horiuchi K., Morimoto K. et al. Tumor necrosis factor- α converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis. *Circ. J*. 2011; 75 (10): 2482–90.
44. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологичного переадаптации. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Кардиологический вестник*. 2014; 1: 79–93.
45. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. adipose tissue as an endocrine organ. *Moll. Cell. Endocrinol*. 2010; 316 (2): 129–39.
46. Панков Ю.А. Белковые гормоны, рецепторы и другие белки в механизмах гормональной регуляции. *Биомедицинская химия*. 2004; 50 (2): 122–35.
47. Unger R.H., Scherer P.E., Holland W.L. Dichotomous roles of leptin and adiponectin as enforcers against lipotoxicity during feast and famine. *Mol. Biol. Cell*. 2013; 24 (19): 3011–5.

REFERENCES

1. Bershtein L.M. Endocrine function of adipose tissue, or as you call now, Mr. G.? *Priroda*. 2005; 3: 1–11. (in Russian)
2. Chubrieva S.Yu., Gluhov N.V., Zaichik A.M. Adipose tissue as an endocrine regulator. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2008; 11 (1): 32–43. (in Russian)
3. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. *Atherosclerosis*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)

4. Frigolet M.E., Torre N., Tovar A.R. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24 (12): 2003–15.
5. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
6. Karaman Yu.K. *Mechanisms of adaptation to nutritional vysokozhironoy load.* Diss. Vladivostok; 2011. (in Russian)
7. Dzhierieva I.S., Rapoport S.I., Volkova N.I. The relationship between the content of insulin, leptin, and melatonin in patients with the metabolic syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya meditsina.* 2011; 6: 46–9. (in Russian)
8. Mesitov M.V., Ignashkova T.I., Mescherskiy M.E. Induction of endoplasmic reticulum stress in terms of redox imbalance in the T-cells of human leukemia lymphoblasts. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2012; 3: 87–93. (in Russian)
9. Haitov R.M., Man'ko V.M., Yarilin A.A. Intracellular signaling pathways that activate or inhibit the function of cells of the immune system. Intracellular signaling pathways in apoptosis. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2006; 126 (1): 3–9. (in Russian)
10. Kaneko H., Anzai T., Nagai T. et al. Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2011; 91 (3): 546–55.
11. Holland W.L., Bikman B.T., Wang L.P. et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (5): 1858–70.
12. Poitou C., Coussieu C., Rouault C. et al. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14 (2): 309–18.
13. Mei S., Ni H.M., Manley S. et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 339 (2): 487–98.
14. Storz P., Doppler H., Wernig A. et al. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake. *Eur. J. Biochem.* 1999; 266: 17–25.
15. Kaydashev I.P. Activation of nuclear factor kB as a molecular basis of the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2013; 3: 65–72. (in Russian)
16. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006; 17 (1): 4–12.
17. Geer E.B., Islam J., Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014; 43 (1): 75–102.
18. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Gvozdenko T.A., Zhukova N.V. Modification of lipid composition of red blood cells in rats under conditions of nutritional stress. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal.* 2011; 97 (7): 718–24. (in Russian)
19. Aksenova V.I., Bilinno O.V., Zhivotovskiy B.D., Lavrik I.N. Caspase-2: what do we know about it today? *Molekulyarnaya biologiya.* 2013; 47 (2): 187–204. (in Russian)
20. Shwarts V.Ya. Adipose tissue as an organ of the immune system. *Tsitokiny i vospalenie.* 2009; 8 (4): 3–10. (in Russian)
21. Briasoulis A., Tousoulis D., Papageorgiou N. et al. Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2012; 12 (10): 1214–21.
22. Zhelankin A.V., Sazonova M.A. Association of the human mitochondrial genome mutations with chronic non-inflammatory genesis: diabetes mellitus type 2, hypertension different types of cardiomyopathy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2012; 3: 123–8. (in Russian)
23. Shirshov S.V., Orlova E.G. Molecular mechanisms of leptin regulation of functional activity of mononuclear phagocytes. *Biokhimiya.* 2005; 70 (8): 1021–9. (in Russian)
24. Brasemle D.L. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J. Lipid Res.* 2007; 28 (12): 2547–59.
25. Barclay J.L., Shostak A., Leliavski A. et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 304 (10): E1053–63.
26. Titov V.N. Clinical biochemistry of lipid-lowering therapy and mechanisms of action of statins. Fatty acids, statins, and diabetes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 2: 4–14. (in Russian)
27. Morgan N.G., Dhayal S., Diakogiannaki E., Welters H.J. The cytoprotective actions of long-chain mono-unsaturated fatty acids in pancreatic beta-cells. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36 (5): 905–8.
28. Innis S.M. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv. Nutr.* 2011; 2: 275–83.
29. Wronska A., Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol. (Oxford).* 2012; 205 (2): 194–208.
30. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1954; 14: 193–204.
31. Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D., Poitout V. Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (37): 32 413–8.
32. Baranova A.E. Genetics adipokines; secretory imbalance adipose tissue as the basis of the metabolic syndrome. *Genetika.* 2008; 44 (10): 1338–55. (in Russian)
33. Penkov D.N., Egorov A.D., Mozgovaya M.N., Tkachuk V.A. Contact insulin resistance with adipogenesis: role of transcription and secreted factors. *Biokhimiya.* 2013; 78 (1): 14–26. (in Russian)
34. Macrae K., Strretton C., Lipina C. et al. Defining the role of DAG, mitochondrial function, and lipid deposition in palmitate-induced proinflammatory signaling and its counter-modulation by palmitoleate. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2366–78.
35. Imai A., Komatsu S., Ohara T. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the progression of noncalcified coronary plaque. *Atherosclerosis.* 2012; 222 (2): 524–9.
36. Osawa K., Miyoshi T., Koyama Y. et al. Abundance of mRNAs encoding urea cycle enzymes in fetal and neonatal mouse liver. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13 (1): 61–7.
37. Cummings B.P., Battaieb A., Graham J.L. et al. Administration of pioglitazone alone or with alogliptin delays diabetes onset in UCD-T2DM rats. *J. Endocrinol.* 2014; 221 (1): 133–44.
38. Traktuev D.O., Parfenova E.V., Tkachuk V.A., March K.L. Adipose tissue-derived stromal cells – plastic type of cells with high therapeutic potential. *Tsitologiya.* 2006; 48 (2): 83–94. (in Russian)
39. Parakhonskiy A.P. Autocrine and paracrine cytokine regulation of immune response. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii.* 2007; 8: 57–8. (in Russian)
40. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 233 (1): 104–12.
41. Febbraio M., Siverstein R.L. CD36: implications in cardiovascular disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007; 39 (11): 2012–30.
42. Subramanian V., Ferrante A.W. Obesity, inflammation, and macrophages. *Nestle Nutr. Workshop. Ser. Pediatr. Program.* 2009; 65: 151–9.
43. Kaneko H., Anzai T., Horiuchi K., Morimoto K. et al. Tumor necrosis factor- α converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis. *Circ. J.* 2011; 75 (10): 2482–90.
44. Titov V.N. The biological function of trophic ecology (food) and the pathogenesis of the metabolic syndrome – a physiological overeating. Phylogenetic-mathematical theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Kardiologicheskii vestnik.* 2014; 1: 79–93. (in Russian)
45. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. adipose tissue as an endocrine organ. *Moll. Cell. Endocrinol.* 2010; 316 (2): 129–39.
46. Pankov Yu.A. Protein hormones, receptors and other proteins in the hormonal regulation mechanisms. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2004; 50 (2): 122–35. (in Russian)
47. Unger R.H., Scherer P.E., Holland W.L. Dichotomous roles of leptin and adiponectin as enforcers against lipotoxicity during feast and famine. *Mol. Biol. Cell.* 2013; 24 (19): 3011–5.

Поступила 29.03.14

Received 29.03.14