

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616-018.26-018.1

Титов В.Н.

ЖИРОВАЯ КЛЕТКА. ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, ДЕЙСТВИЕ ГУМОРАЛЬНОГО МЕДИАТОРА ЛЕПТИНА АУТОКРИННО И В ПАРАКРИННЫХ СООБЩЕСТВАХ КЛЕТОК. ДВА ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ, ФУНКЦИОНАЛЬНО И РЕГУЛЯТОРНО РАЗНЫХ ПУЛА ЖИРОВОЙ ТКАНИ *IN VIVO*

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

Каждая клетка запасает в цитозоле жирные кислоты (ЖК) в каплях липидов, в форме неполярных триглицеридов (ТГ) для себя, для окисления в митохондриях. Специализированными висцеральными жировыми клетками сальника и адипоцитами подкожной клетчатки являются клетки, которые поглощают насыщенные и мононенасыщенные ЖК в форме ТГ в apoB-48 хиломикронах, apoB-100 липопротеинах низкой и очень низкой плотности; депонируют их физиологическое время и освобождают ЖК в межклеточную среду в форме полярных неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), которые связывает альбумин. Согласно филогенетической теории общей патологии, в биологической функции трофологии (питания) жировые клетки последовательно реализуют биологические реакции экзотрофии (внешнее питание), депонирования и эндотрофии (внутреннее питание). Лептин – гуморальный регулятор обратной связи в висцеральных жировых клетках действует аутокринно, в паракринных сообществах клеток и на уровне организма. Биологическая роль лептина – предотвращать: а) депонирование в жировых клетках избыточного количества ТГ; б) формирование эндоплазматического «стресса»; в) гибель жировых клеток по типу апоптоза, образование телец апоптоза и нарушение биологической функции эндоэкологии; г) формирование биологической реакции воспаления в висцеральной жировой ткани; д) высокое содержание НЭЖК в межклеточной среде и е) развитие метаболического синдрома. Лептин предупреждает афизиологическое отложение ТГ в инсулинозависимых клетках, которые для депонирования ТГ не предназначены, а также и в β -клетках островков. Основная причина высокого уровня лептина в плазме крови – переедание физиологической по составу нутриентов пищи.

Ключевые слова: жирные кислоты; жировые клетки; лептин; неэтерифицированные жирные кислоты; метаболический синдром.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (8): 4–13.

Titov V.N.

THE FATTY CELL. THE VISCERAL FATTY TISSUE, EFFECT OF HUMORAL MEDIATOR LEPTIN IN AUTOCRINE WAY AND IN PARACRIN CENOSISES OF CELLS. TWO PHYLOGENETICALLY, FUNCTIONALLY AND REGULATORY DIFFERENT POOLS OF FATTY TISSUE IN VIVO

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

Every cell reserves fatty acids in cytozol in drops of lipids in the form of non-polar triglycerides for itself and for oxidation in mitochondria. The specialized visceral fatty cells of omentum and adipocytes of subcutaneous fat are the cells absorbing saturated and mono unsaturated fatty acids in form of triglycerides in apoB-48 chylomicrons, apoB-100 lipoproteins of low and very low density. They deposit their physiological time and liberate fatty acids in intercellular medium in the form of polar unesterified fatty acids bound by albumin. According phylogenetic theory of general pathology, in biological function of trophology (nutrition) fatty cells sequentially implement biological reaction of exotrophy (external nutrition), deposition and endotrophy (internal nutrition). The humoral regulator of feedback in visceral fatty cells is leptin acting in autocrine way, in paracrin cenosises of cells and on the level of organism. The biological role of leptin is in preventing a) deposition of surplus amount of non-polar triglycerides in fatty cells; b) formation of endoplasmic "stress"; c) death of fatty cells in apoptosis way, formation of corpuscles of apoptosis and failure of biological function of endoecology; d) formation of biological reaction of inflammation in visceral fatty tissue; e) high level of unsaturated fatty acids in intercellular medium and f) development of metabolic syndrome. The leptin prevents aphysiological deposit of non-polar triglycerides in insulin-dependent cells that are not intended to deposit non-polar triglycerides and also in β -cells of islands. The main cause of high level of leptin in blood plasma is overeating of food physiological by content of nutrients.

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

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (8): 4–13. (in Russ.)

Среди физико-химических, биохимических и физиологических констант *in vivo* имеются и такие, о которых мы редко вспоминаем и в диагностике почти не используем, это число

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

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

клеток *in vivo* и их размеры. Вместе с тем *in vivo* функционируют гуморальные и нейрогуморальные системы, которые регулируют как размеры клеток, так и их количество. Согласно филогенетической теории общей патологии [1], происходит это на уровне регуляции размеров самими клетками, аутокринно, на уровне паракринно регулируемых функциональных сообществ – структурных и функциональных еди-

ниц каждого из органов, а также на уровне организма. Физиологическое число клеток *in vivo* и их размеры являются величинами лимитированными [2].

Биологические функции и биологические реакции *in vivo*

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая функция гомеостаза реализует условия, при которых для каждой из клеток в межклеточной среде всегда всего достаточно. Биологическая функция трофологии (питания) с учетом того, что все животные клетки – гетеротрофы, обеспечивает в межклеточной среде физиологическое содержание всех нутриентов (физиологически необходимых компонентов пищи). Это относится как к реализации биологической реакции экзотрофии (после приема пищи), так и к биологической реакции эндотрофии при отсутствии пищи. Для этого специализированные жировые клетки обеспечивают биологическую реакцию депонирования субстратов для наработки клетками энергии – жирных кислот (ЖК) и биологическую реакцию эндотрофии, освобождая в межклеточную среду насыщенные и мононенасыщенные ЖК (НЖК и МЖК) в форме полярных, незатерифицированных ЖК (НЭЖК). Лимитированный объем межклеточной среды, низкая «растворимость» НЭЖК в гидрофильной среде и невозможность увеличить содержание альбумина – переносчика НЭЖК между клетками [3] – косвенно ограничивают число клеток *in vivo*.

Биологическая функция эндоэкологии означает, что в межклеточной среде всегда должно быть «чисто». Функция каждой из клеток *in vivo* сопряжена с образованием биологического «мусора» малой и большой молекулярной (мол.) массы; от клеток «мусор» надо отвезти. Биологическим «мусором» малой мол. массы (≤ 70 кДа, мол. масса альбумина) являются CO_2 , мочевина, креатинин, спирт холестерин (каждая клетка синтезирует его quantum sates) и т. д. Основным биологическим «мусором» большой мол. массы (> 70 кДа) являются продукты гибели клеток. Они образуются при физиологически запрограммированной гибели клеток, которые при распаде превращаются в афизиологические, окруженные фрагментами клеточной мембраны вакуоли тельца апоптоза. Процесс требует затрат энергии в форме АТФ и активности специфических ферментов каспаз. Продолжительность жизни нейтрофилов в межклеточной среде *in vivo* исчисляется всего 4–6 ч; далее они погибают по типу запрограммированного в геноме апоптоза при реализации функциональными фагоцитами – макрофагами биологической реакции воспаления [4].

Удаление из межклеточной среды малого «мусора» реализует биологическая реакция экскреции с мочой при фильтрации через базальную мембрану гломерул. При увеличении числа клеток *in vivo* увеличивается и «коммунальное обеспечение»; в то же время масса почек составляет всего 0,4% физиологической массы тела. Реализовать биологическую реакцию экскреции, удалить малый биологический «мусор» могут только паракринные сообщества (ПС) нефрона, только почки. Утилизацию большого «мусора» *in situ* обеспечивает биологическая реакция воспаления, физиологическое сочетание синдрома системного воспалительного ответа и синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты. Гибель клеток, размеры которых превышают физико-химически допустимые, накопление в межклеточной среде телец апоптоза определяют Толл-подобные рецепторы, локализованные на плазматической мембране иммунокомпетентных клеток [5]. Биологическую функцию адаптации *in vivo* реализуют биологическая реакция стресса, реакция функциональной компенсации, биологические реакции компенсаторной гипертрофии, гиперплазии и регенерации [6].

Гуморальная регуляция размеров и числа жировых клеток при депонировании ЖК

Особенность структуры клеток – малые размеры. Диаметр средней эукариотической клетки, которая имеет ядро, не превышает примерно 25 мкм, диаметр безъядерных (прокариотических) клеток еще меньше – всего 1–5 мкм. Максимальные размеры клеток определены физико-химическими параметрами диффузии газов, ионов, субстратов и катаболитов (биоло-

гического «мусора») в гидрофильной, внутриклеточной среде [7]. Второй структурной особенностью клеток является лимитированное отношение объем/площадь поверхности, параметры общения ее с внешней средой. В условиях, когда площадь поверхности по отношению к объему велика, клетки реализуют интенсивный обмен молекулами воды, ионами, субстратами и катаболитами. Осмотическое давление в цитозоле всех клеток и в окружающей (межклеточной) среде является одинаковым. В то же время концентрация индивидуальных электролитов, в первую очередь катионов, которые определяют осмотическое давление (K^+ , Na^+ , Cl^- и HCO_3^-), может быть разной.

Сказанное можно воспринимать как «реликтовые элементы современного метаболизма»; митохондрии самых древних клеток архей превращают энергию химической связи субстратов пищи в одну из трех конвертируемых форм запасенной энергии: гидрофильный АТФ, а также две формы, ассоциированные с внутриклеточной мембраной, – протонный потенциал и натриевый потенциал на сторонах внутренней мембраны митохондрий. Эти формы обеспечивают *in vivo* затраты энергии при реализации всех биологических функций и биологических реакций: механическое движение актина и миозина, биохимический синтез, осмотическое и гидродинамическое давление, энергетически затратные биологические реакции воспаления и экскреции. АТФ – трижды фосфорилированный филогенетически ранний рибонуклеотид.

В цитозоле первых эукариотических клеток доминируют ионы K^+ , в то время как в межклеточной среде у всех животных преобладают ионы Na^+ . Градиент K^+ цитозоль:межклеточная среда превышает 20; Na^+ в цитозоле на порядок меньше, чем в межклеточной среде, а Ca^{2+} в цитозоле в 2000 раз меньше, чем в межклеточной среде. На этом основании ионы Ca^2+ и K^+ стали гуморальными медиаторами регуляторного действия гормонов и фармакологических препаратов [8]. Все это, как и многие иные факторы живой природы, можно объяснить тем, что самые древние живые организмы – архей функционировали в водах первого Мирового океана, в котором преобладали ионы Mg^{2+} ; температура воды в нем была 36–42°C; это соответствует изоволюметрическому интервалу воды. Первые эукариоты (ядерные клетки) начали функционировать в водах второго Мирового океана, в котором преобладали ионы K^+ ; из второго океана эукариотические клетки «приватизировали» среду цитозоля. В третьем Мировом океане, который существует и сейчас, ионный состав воды соответствует содержанию электролитов в межклеточной среде животных и человека [9].

Вид *Homo sapiens* сформировался и живет в четвертом Мировом океане; в отличие от более ранних сред это – воздушный океан. При этом каждый индивидуум строго сохраняет все параметры приватизированного «кусочка» Мирового океана. Биологическая роль системы ренин → ангиотензин-II → альдостерон, как и паракринно регулируемого сообщества нефрона, состоит в сохранении параметров внутреннего фрагмента мирового океана. Основная биологическая роль альдостерона заключается в том, что он позволяет *Homo sapiens* жить на суше, а всем его клеткам, как и миллиард лет назад, жить в воде, в среде третьего Мирового океана. Биологически альдостерон не должен допустить уменьшение объема «внутреннего океана» *in vivo*. Столь же тщательно *in vivo* клетки поддерживают объем цитозоля. Происходит это наиболее часто на аутокринном уровне, на уровне клетки и в ПС клеток; менее часто размеры клеток регулируются на уровне организма. ПС почек начинают регулировать функциональные параметры нефрона, включая и афферентную артериолу – локальный перистальтический насос в ПС, если объем клеток эпителия проксимальных, извитых канальцев увеличивается более чем на 1% [10]. Физиологическое увеличение размера клеток *in vivo* регулируют биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсаторной гипертрофии.

Все сказанное относится и к функционально специализированным жировым клеткам. Каждая клетка запасает в цитозоле ЖК в каплях липидов, триглицеридов (ТГ), но делает это для себя и не освобождает ЖК в межклеточную среду, а окисляет

их в митохондриях [11]. Специализированными, жировыми, мы полагаем, являются клетки, которые поглощают НЖК+МЖК в неполярных ТГ в составе апоВ-48 хиломикронов и апоВ-100 липопротеинов; депонируют их в течение физиологически обусловленного времени и освобождают НЖК+МЖК в межклеточную среду, но в форме полярных НЭЖК. В реализации биологической функции трофологии (питания) жировые клетки последовательно осуществляют биологические реакции экзотрофии (внешнее питание), депонирования ЖК в ТГ и эндотрофии – освобождения НЭЖК в межклеточную среду.

Большое число биологических реакций в биологической функции трофологии, которые реализуют жировые клетки при гуморальной регуляции, явилось основой того, что число гуморальных медиаторов, которые секретируют ПС жировых клеток, *in vivo* стало самым большим. Активность большинства гуморальных медиаторов, которые секретируют клетки пула рыхлой соединительной ткани (РСТ) в ПС жировых клеток реализована на аутокринном уровне, в клетках и на уровне гуморальной регуляции в ПС. Отдельные гуморальные медиаторы, синтез и секрецию которых осуществляет РСТ в ПС жировых клеток, оказывают действие и на уровне организма. Это дало авторам основание сравнивать функцию ПС жировых клеток с действием гормонов желез внутренней секреции, называть жировые клетки функционально гормональными, когда они оказывают действие на уровне организма [12].

Если говорить о регуляции *in vivo* размера клеток и реализации биологической реакции компенсаторной гипертрофии, одним из реальных объектов этой регуляции являются жировые клетки. В зависимости от числа и размера жировых клеток различают два типа ожирения – гипертрофический и гиперпластический. Морфометрический анализ биоптатов подкожной жировой клетчатки при средней массе тела мужчин 117 кг показал, что размер 90% жировых клеток был больше оптимального, достигая 300 мкм³. В контрольной группе практически здоровых мужчин с физиологическим индексом массы тела объем жировых клеток составил 89 мкм³. При уменьшении ожирения на 12–17% объем подкожных жировых клеток понижался с 300 до 120–130 мкм³.

Гистологически жировая ткань при ожирении представлена дольками (ПС) афизиологически крупных клеток, в которых уплотненное ядро расположено эксцентрично и «прижато» к плазматической мембране [13]. В гипертрофированных жировых клетках снижена активность оксидаз, не изменена активность кислой и щелочной фосфатаз, повышена активность эстераз – активаторов этерификации и гидролиза НЖК+МЖК с глицерином. Столь же тщательно происходит регуляция *in vivo* и числа клеток при физиологическом сочетании гемопоэза и гибели клеток по типу апоптоза. Количество клеток контролируется в каждом паракринно регулируемом сообществе клеток; эта регуляция происходит не часто, но осуществима и на уровне организма [14].

Филогенетическое, функциональное и регуляторное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов

С позиций филогенетической теории общей патологии реальным оказывается, что миллионы лет *in vivo* сосуществуют филогенетически, функционально и регуляторно два пула клеток.

1. Становление двух пулов жировых клеток – висцеральных жировых клеток (ВЖК) и адипоцитов подкожной жировой ткани, произошло на разных ступенях филогенеза: это филогенетически ранний и филогенетически поздний пулы.

2. Два пула функционально предназначены для снабжения субстратами (НЖК+МЖК) энергии клеток, которые реализуют *in vivo* разные биологические функции и биологические реакции.

3. По-разному осуществлена регуляция филогенетически раннего пула ВЖК и филогенетически поздних адипоцитов на всех уровнях относительного «биологического совершенства»: на аутокринном, клеточном уровне; в гуморально регулируемых ПС и на уровне организма.

В силу ограниченного объема мезотелиальной полости брюшины, количество ВЖК в онтогенезе является постоянным; размеры ВЖК гуморально регулированы. Липолиз ТГ в ВЖК активируют гуморальные медиаторы; их на уровне ПС за миллионы лет до формирования желез внутренней секреции стали секретировать клетки РСТ в рамках ПС; нечувствительны ВЖК к инсулину. На мембране ВЖК функционируют филогенетически ранние глюкозные транспортеры 3 (ГЛЮТ-3). ВЖК с ранних ступеней филогенеза обеспечивают субстратами для наработки энергии клетки, которые реализуют биологическую функцию трофологии (питания). Согласно филогенетической теории общей патологии, в биологической функции трофологии функционально, последовательно отрабатаны биологические реакции экзотрофии, депонирования и эндотрофии.

Филогенетически поздний, не ограниченный в числе клеток, но лимитированный в их размерах пул подкожных адипоцитов содержит много преадипоцитов. Все адипоциты имеют на мембране рецепторы к инсулину и ГЛЮТ-4. Инсулинозависимыми являются поперечно-полосатые миоциты, кардиомиоциты, адипоциты, перипортальные гепатоциты и клетки (макрофаги) Купфера. Они и система инсулина призваны реализовать одну филогенетически позднюю биологическую функцию локомоции. Становление в филогенезе ВЖК сальника и пула адипоцитов на ранних и поздних ступенях с разницей в миллионы лет определено, мы полагаем, различием биологических функций. Регуляция метаболизма *in vivo* сформировалась, согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, последовательно на трех разных уровнях: аутокринном – на уровне клеток; в ПС – структурных и функциональных единицах каждого из органов и на уровне организма [15].

С ранних ступеней филогенеза ВЖК реализуют биологические функции трофологии (питания), гомеостаза, эндэкологии, адаптации и продолжения вида. Будучи в филогенезе ранними, клетки ВЖК на мембране не имеют рецепторов к инсулину. Биологическая роль столь же позднего в филогенезе гуморального (гормонального) медиатора (регулятора) метаболизма инсулина состоит в обеспечении субстратами для наработки энергии (ЖК) инсулинозависимых клеток, в первую очередь скелетных миоцитов. Все адипоциты имеют рецепторы к инсулину. Инсулин в первую очередь регулирует метаболизм ЖК и опосредованно, вторично, регулирует и метаболические превращения глюкозы.

Согласно методологическому приему «биологической субординации», на ступенях филогенеза новый медиатор надстраивается над более ранним, тесно с ним взаимодействует, но изменить действие филогенетически более ранних регуляторов более поздний в филогенезе не может. Не имея на мембране рецепторов к инсулину, ВЖК не синтезируют и не выставляют на мембрану инсулинозависимые ГЛЮТ-4. ВЖК воспринимают действие более раннего в филогенезе инсулиноподобного фактора роста и увеличивают на мембране число ранних, независимых от инсулина ГЛЮТ-3. И если гуморальная регуляция жизнеобеспечения клеток в ПС является изначально гуморальной и сформирована по единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, полагаем, что все гуморальные медиаторы в ПС клеток обособленно именовать паракринами. Филогенетически, функционально и регуляторно различия ВЖК и адипоцитов подкожной клетчатки столь разительны, что есть основания инсулинонезависимые клетки сальника, забрюшинной клетчатки и передней стенки живота именовать ВЖК. Адипоциты – филогенетически поздние, инсулинозависимые клетки подкожной жировой клетчатки.

Филогенетические основы инволюции адипоцитов в онтогенезе и формирование эндоплазматического «стресса»

Число ВЖК сальника (изначально пула РСТ в ПС энтероцитов) остается в онтогенезе постоянным; они становятся запрограммированными в пубертатном периоде в 11–12 лет. Количество ВЖК остается постоянным на протяжении жизни, несмотря на достоверные колебания массы тела. При этом

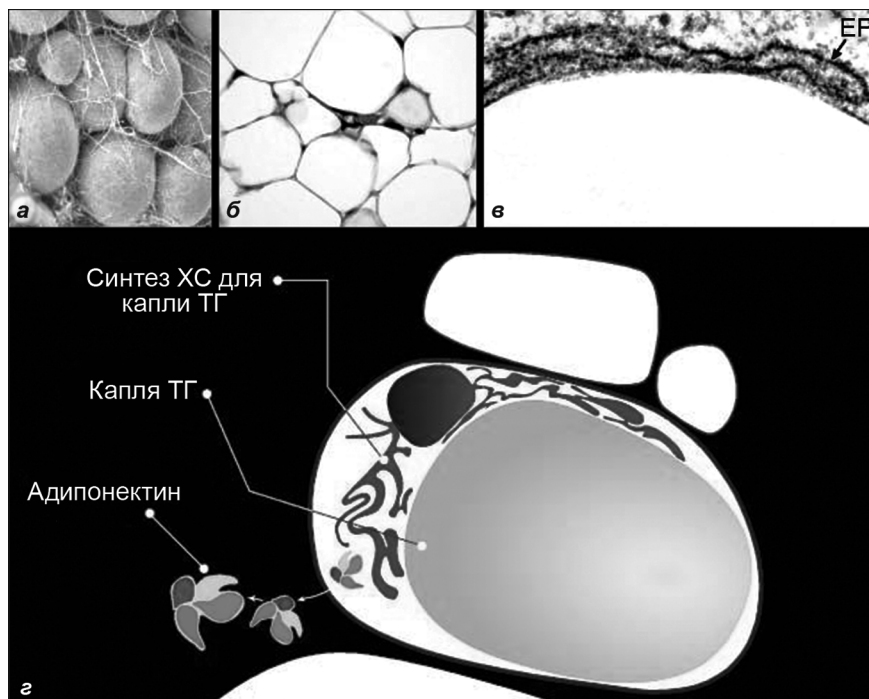


Рис. 1. Капля ТГ, формирование эндоплазматического стресса и синтез адипонектина.

а – размеры жировых клеток и преадипоцитов; б – капля ТГ не оставляет места остальным органеллам; в – эндоплазматический ретикулум (ЭР), прижатый к мембране.

ВЖК увеличиваются в размерах, накапливая в цитозоле большое количество пальмитиновых и олеиновых ТГ. При похудении число ВЖК не уменьшается; ВЖК и адипоциты «неохотно» расстаются с накопленными НЖК+МЖК в ТГ. Среди адипоцитов часть преадипоцитов функционально активными клетками так и не становится; они обладают низкой способностью поглощать НЖК+МЖК в форме ТГ в ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. При афизиологической индукции субстратом, при переедании физиологической пищи в ВЖК порой накапливается столь большое количество ЖК, в том числе и олеиновой МЖК в олеиновых ТГ, что размеры липидных «капель» нарушают анатомическое расположение и функцию внутриклеточных органелл [16]. В первую очередь накопление НЖК+МЖК в ТГ происходит в филогенетически ранних ВЖК. Наиболее выражены нарушения в эндоплазматической сети; физиологически она занимает большую часть цитозоля во всех клетках. Большая липидная «капля» (капли) в цитозоле деформирует эндоплазматическую сеть, в рибосомах которой на поверхности шероховатых мембран происходит синтез протеинов клетки. На деформированных мембранах, рибосомы физиологически продолжают формировать первичную структуру белков (последовательность остатков аминокислот) и вторичную структуру в форме α-спиралей и β-складчатости. Образования третичной структуры (глобулярно, физиологически «свернутый» пептид) – «фолдинг» молекулы, тем более четвертичной структуры протеина из нескольких отдельно синтезированных полипептидных цепей не происходит. ВЖК и адипоциты изначально синтезируют афизиологические, денатурированные протеины; эти клетки в состоянии эндоплазматического стресса первыми и погибают по типу апоптоза [17]. В результате гибели клеток и затрат при этом АТФ образуются ограниченные фрагментами плазматической мембраны тельца апоптоза, большой биологический «мусор». Они, будучи эндогенными флогогенами, активируют биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления [18]. Как клетки РСТ висцеральной ЖК секретируют все первичные (интерлейкины) и вторичные (белки острой

фазы) гуморальные медиаторы биологической реакции воспаления. Они привлекают в жировую ткань мигрирующие моноциты гематогенного происхождения; происходит это путем синтеза хемоаттрактантов. В жировой ткани моноциты, локальные факторы роста, превращают их в функциональные макрофаги, активные фагоциты. Эндоплазматический стресс развивается и в макрофагах, перегруженных холестериновыми эфирами полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [19] (рис. 1).

Гибель ВЖК и адипоцитов в результате афизиологической индукции субстратом, переедания доброкачественной по всем компонентам пищи, развития афизиологической реакции эндоплазматического «стресса», деструкции клеток по типу апоптоза формирует в висцеральной жировой ткани и подкожной жировой клетчатке хроническую, субклиническую биологическую реакцию воспаления. Повлиять на течение биологической реакции воспаления в ВЖК, которое вызвано эндоплазматическим «стрессом», путем применения лекарственных препаратов маловероятно. Предупредить развитие биологической реакции воспаления в висцеральной и подкожной жировой клетчатке, вызванной действием эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления), можно только следующим образом, не допуская: а) усиления индукции субстратом, переедания пищи, даже физиологической по содержанию всех нутриентов, включая ЖК; б) перегрузки ВЖК и адипоцитов, даже олеиновой МЖК и олеиновыми ТГ; в) формирования афизиологического эндоплазматического «стресса» и г) гибели ВЖК, адипоцитов *in vivo* путем апоптоза (рис. 2).

Биологическая роль механизма обратной связи в регуляции метаболизма в клетке, в ПС клеток и в организме

Три уровня относительного «биологического совершенства»: а) в клетке; б) на уровне ПС клеток, органов; в) на

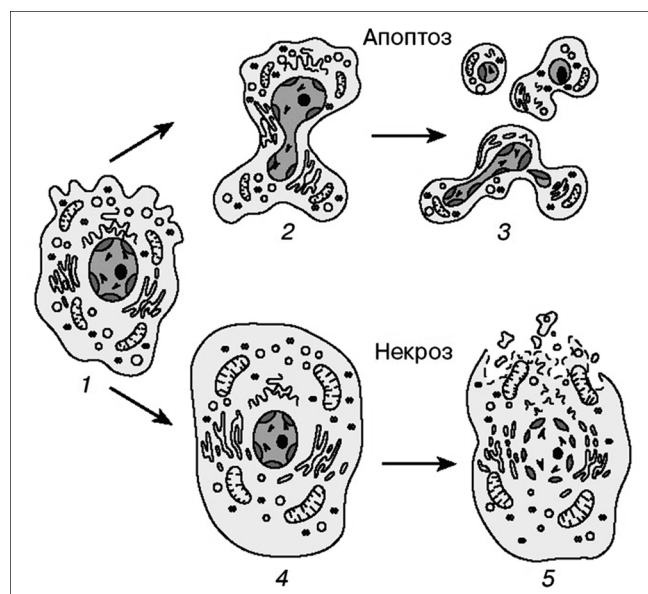


Рис. 2. Физиологическая гибель клеток по типу апоптоза и патологическая гибель по типу некроза с разной степенью формирования биологической реакции воспаления.

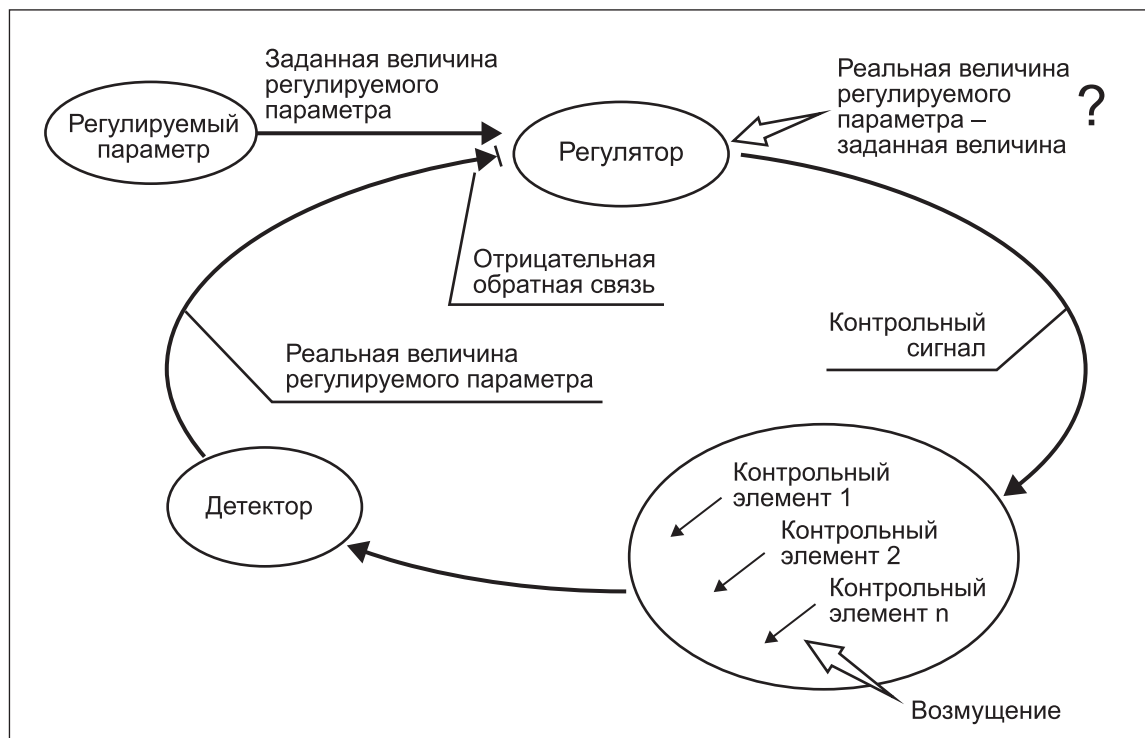


Рис. 3. Схема гуморальной регуляции обратной связи в физико-химических, биохимических и биологических реакциях. Наличие в системе *n*-го числа контрольных элементов.

уровне организма – основаны на принципах саморегуляции. Согласно этому, производительность биологических систем *in vivo* регулируют медиаторы, продукты реакции, сформированные самой же системой. Это могут быть количество образованных метаболитов, пул синтезированных продуктов реакции, функциональные изменения регулируемых систем или синтез гуморальных медиаторов со специфичным действием ингибитора. Подобные системы в биологии именуют как функциональное управление с обратной связью, биологическая обратная связь, механизмы обратной связи. Это делает систему устойчивой к изменениям параметров активации, проявляя разумное, сбалансированное действие ингибитора. В клинической биохимии это проявляется ингибированием синтеза белка при увеличении содержания его в биологической среде – ингибированием синтеза по механизму обратной связи (рис. 3).

Отрицательная обратная связь задействована в биологических системах на всех уровнях относительного «биологического совершенства». Механизмы обратной связи участвуют в регуляции активности генов (триптофановый оперон), ферментов – ингибирование активности энзима конечными продуктами метаболических превращений. На этом же принципе *in vivo* функционирует гипоталамо-гипофизарная система, а также нейрогуморальная система регуляции параметров биологической функции гомеостаза. Отрицательная обратная связь задействована в регуляции каждого из ПС клеток, в том числе оптимальной массы тела и числа клеток. Регулированы по механизму обратной связи в лаборатории все термостаты, холодильники, морозильники и сливной бачок туалета; при достижении заданных параметров нагревание термоэлементов, действие охлаждающего компрессора и поток воды прекращаются.

Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, активацию функции в ПС регулируют механизмы прямой связи: чего-то мало – надо добавить. Ингибирование функции ПС регулируют механизмы обратной связи: чего-то стало много – синтез надо притормозить. В ПС нефрона обратная связь в биологической реакции экскреции

регулирует ангиотензин-II. Гуморальный медиатор уменьшает активную фильтрацию в клубочках, если она начинает превышать пассивную реабсорбцию субстратов из пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. Механизмы обратной связи в паракринных сообществах ВЖК в стремлении не допустить перегрузки их ТГ и развития эндоплазматического стресса осуществляет филогенетически ранний гуморальный медиатор лептин. Механизмы обратной связи в ПС адипоцитов в стремлении депонировать не более физиологического пула НЖК+МЖК в ТГ реализует иной, филогенетически поздний гуморальный медиатор адипонектин.

Активация экспрессии лептина и пути реализации медиатором механизмов обратной связи в ПС висцеральной жировой ткани

Лептин – пептид с мол. массой 16 кДа; в первичной структуре содержит 167 аминокислотных остатков; функционально

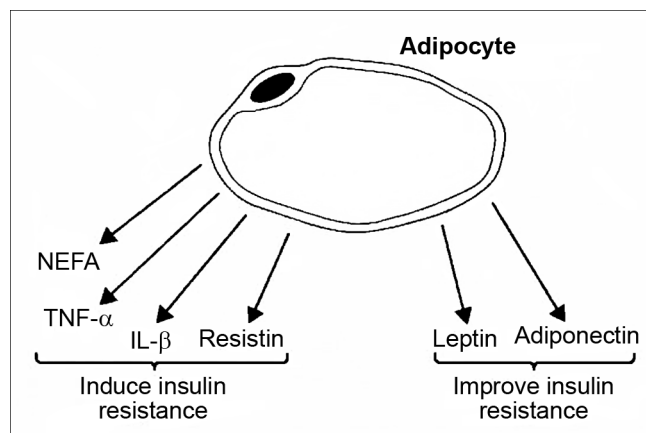


Рис. 4. Гуморальные медиаторы жировых клеток, инициирующие резистентность к инсулину (слева) и способствующие ее нормализации (справа).

это гуморальный регулятор обратной связи; лептин синтезируют клетки РСТ в ПС только ВЖК, в сальнике и забрюшинной клетчатке [20]. Роль лептина в клетке на уровне ПС и при действии на уровне организма является единой – не допускать: а) депонирования в ВЖК избыточного количества НЖК+МЖК в ТГ; б) формирования эндоплазматического «стресса»; в) гибели ВЖК по типу апоптоза, образования телец апоптоза и нарушения биологической функции эндозоологии; г) формирования биологической реакции воспаления в висцеральной жировой ткани [21] и д) развития метаболического синдрома.

Лептин определен как гуморальный медиатор метаболизма ВЖК; выделили его у мышей в экспериментах по клонированию гена ожирения *ob/ob* [22]. У мышей, склонных к ожирению, выявлен врожденный дефект синтеза лептина. Ожирение у них можно подвергнуть обратному развитию при заместительной терапии лептином, который получен методами биотехнологии. Вероятно, лептин является гуморальным медиатором, который ингибирует синдром ожирения [23]. В экспериментах ожирение, инициированное индукцией субстратом (перееданием), сопровождается достоверное увеличение концентрации в плазме крови лептина [24] (рис. 4). Инъекция лептина мышам линии *ob/ob* с ожирением уменьшает массу тела, повышает двигательную активность и усиливает термогенез. В равной мере повышение содержания лептина при переедании происходит и у человека. Это не только укрепило представления о лептине как о гуморальном медиаторе «антилипоидоза», но и локализовало синтез его в филогенетически ранних ВЖК.

Компенсаторное действие лептина – медиатора обратной связи в филогенетически ранних ПС энтероцитов и сальника состоит в противодействии перегрузке ВЖК липидами в форме ТГ. При действии лептина уменьшить количество депонируемых в ВЖК неполярных ТГ на аутокринном уровне и в ПС можно несколькими способами.

1. Увеличить параметры гидролиза ТГ путем активации липолиза на монослойных мембранах липидных «капель» цитозоля и освобождение НЭЖК во внешнюю для клеток среду; на самом деле – в межклеточную среду *in vivo* [25].

2. Активировать гидролиз ТГ и окисление НЖК+МЖК в ВЖК, как это происходит в клетках бурой жировой ткани, без образования АТФ при активации термогенеза [26].

3. Усилить липолиз ТГ и окисление избытка пальмитиновой НЖК пищи путем α -, β - и ω -окисления ЖК в органеллах ВЖК, в пероксисомах, как это постоянно происходит с афизиологическими ЖК пищи: ЖК с нечетным числом атомов углерода, транс-формы МЖК и ненасыщенных ЖК (ННЖК), дикарбоновые ЖК, ЖК с разветвленной цепью атомов углерода и очень длинноцепочечные ЖК C24:0, C26:0 порой с большим числом двойных связей [27].

4. Активировать в ВЖК превращение эндогенной, синтезированной из глюкозы C16:0 пальмитиновой НЖК в ω -9 C18:1 олеиновую МЖК. Для этого лептин усиливает экспрессию генов пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы [28]. Гидролиз олеиновых ТГ в ВЖК при действии липазы происходит с более высокой скоростью реакции по сравнению с липолизом пальмитиновых ТГ [29].

5. Ингибировать синтез метаболитов фосфолипидов, действие которых функционально активирует биологическую реакцию гибели клеток по типу апоптоза [30].

6. Блокировать действие инозитолов и передачу сигнала от раннего инсулиноподобного фактора роста на ГЛЮ-3 [31].

7. Снизить содержание ТГ в ВЖК, депонированных в адипоцитах, уменьшить активность биологических реакций гипертрофии путем ограничения кровотока в функциональных, конечных капиллярах жировой ткани и ограничить биологическую реакцию ангиогенеза.

8. Позитивному действию адипокинов (лептина и адипонектина), активации их синтеза способствует повышение в пище содержания ПНЖК, особенно ω -3 C20:5 и C22:6, в меньшей мере ω -6 C20:4 арахидоновой ПНЖК [32].

Наиболее часто происходит переедание: а) физиологической по всем параметрам пищи, кроме ее количества; б) афизиологической по составу ЖК пищи, в которой НЖК + транс-формы МЖК + транс-формы ННЖК + С 16:1 пальмитиновая МЖК превышают физико-химические, филогенетические и физиологически допустимые 15% всего количества ЖК; в) афизиологической пищи, которая не содержит оптимального количества ПНЖК [33]. При отсутствии в пище ПНЖК клетки *in vivo* в биологической реакции компенсации запускают синтез афизиологической ω -9 C20:3 дигомо-γ-линоленовой ННЖК, мидовой ЖК. Всему афизиологически происходящему в ВЖК и накоплению ТГ функционально противостоит лептин. Он реализует и позитивное влияние физических нагрузок на метаболизм в ВЖК [34]; вероятно, лептин задействован и в реакциях гиперметаболизма, компенсацию которых в первую очередь реализуют гепатоциты и ВЖК.

Избыточное накопление НЖК+МЖК в ТГ в паракринных сообщениях ВЖК вынуждает клетки экспрессировать синтез лептина. Первым действием лептина в предотвращении эндоплазматического стресса является активация биологической реакции адаптации, биологической реакции компенсации. Лептин на аутокринном уровне противостоит депонированию в ВЖК афизиологического количества НЖК+МЖК в ТГ [25]. Происходит это путем: а) экспрессии и активности липазы ВЖК, усиления гидролиза ТГ и постоянного освобождения в межклеточную среду НЖК+МЖК в форме НЭЖК; б) окисления в ВЖК насыщенных ЖК+МЖК без образования АТФ, как в клетках «бурой» жировой ткани; в) окисления избытка экзогенной пальмитиновой НЖК в пероксисомах как афизиологической ЖК без образования АТФ; г) ингибирования синтеза метаболитов, которые активируют биологическую реакцию апоптоза. Сезонные вариации синтеза лептина у грызунов совпадают с периодом накопления жировых запасов (максимум) и выходом из состояния гибернации (минимум) [35].

Последствия избыточной индукции субстратом очень значимы, поскольку филогенетически ранние ВЖК не имеют на плазматической мембране рецепторов к филогенетически позднему инсулину. Гормон в филогенетически ранних ВЖК не ингибирует активность липазы, если ее активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, в том числе и лептин; повышенное освобождение НЭЖК и содержание в межклеточной среде становится постоянным. Происходит это и в реализации биологической реакции экзотрофии при постпрандиальной гиперлипидемии и гипергликемии. Это определяет степень и длительность функциональных «нарушений» биологической функции эндозоологии после приема пищи.

Симбиотические взаимоотношения архей и ранних эукариотов сформировали в филогенезе облигатные условия: пока есть возможность поглощать из межклеточной среды НЭЖК из ассоциатов с альбумином клетки не будут поглощать глюкозу [36]. Постоянное повышенное содержание в плазме крови НЭЖК, которое не снижает даже повышенная концентрация инсулина, составляет основу патогенеза метаболического синдрома. Именно постоянно высокий уровень НЭЖК запускает последовательно формирование *in vivo* всех клинических симптомов метаболического синдрома. Причиной этого является в первую очередь индукция субстратом (перееданием) и компенсаторное действие лептина – гуморального медиатора обратной связи [37]. Системное повышение физической активности снижает содержание лептина в плазме крови как натошак [38], так и при постпрандиальной гиперлипидемии [39].

Лептин усиливает в ВЖК β -окисление ЖК путем экспрессии и синтеза в ВЖК белков – термогенина-1 и термогенина-2. Это белки разобщения (*uncoupling protein 1, 2*); физиологически активны они только в митохондриях бурой жировой ткани; мол. масса термогенина 33 кДа. Они регулируют продукцию тепла (термогенез) у новорожденных начиная с 1-й

недели постнатального периода. В это время у новорожденных гепатоциты еще не начали синтез альбумина и некому в межклеточной среде переносить к клеткам НЖК+МЖК в полярных НЭЖК. ННЖК и ПНЖК, как и в пренатальном периоде, продолжает переносить α -фетопротеин. В пренатальном периоде не надо было обеспечивать термогенез, не было потребности и в альбумине, в переносе в гидрофильной межклеточной среде НЖК+МЖК. Активация синтеза термогенинов происходит и у млекопитающих при гибернации – зимней спячке и реализации в биологической функции питания только биологической реакции эндотрофии. Образование тепла при действии термогенинов происходит путем разобщения клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования. Быстрое окисление ацетил-КоА и нарабка тепла снижают образование АТФ в цикле Кребса. Полагают, что лептин является наиболее изученным фактором, который задействован в биологической реакции резистентности к инсулину. Продуктом гена *Lep* (фактора ожирения) является гуморальный медиатор, который *in vivo* инициирует ощущение чувства сытости, являясь гуморальным ингибитором аппетита – индукции субстратом. При отсутствии лептина *in vivo* не происходит подавления чувства голода; мыши с выбитым геном *Lep* потребляют много пищи и быстро формируют избыточную массу тела.

Лептин активирует в митохондриях транспортер карнитин-пальмитоил-ацилтрансферазу; он переносит через внутреннюю мембрану митохондрий С16:0 пальмитиновую НЖК, активируя ее β -окисление. При резистентности к лептину ВЖК перестают компенсаторно усиливать окисление избыточного количества поглощаемых жировыми клетками НЖК. Согласно данным литературы, гуморальный медиатор лептин, реализуя свое действие, сохраняет активность β -клеток островков; нормализует синтез, запасание и секрецию инсулина; нивелирует нежелательное действие сфинголипидов; снижает афизиологическое накопление ТГ в цитозоле и уменьшает «липотоксичность»; понижает синтез клетками церамидов – афизиологических гуморальных медиаторов, которые активируют гибель ВЖК по типу апоптоза. Можно полагать, что лептин является «визитной карточкой» ВЖК [40].

Физиологическое действие лептина в ВЖК сочетается, вероятно, с влиянием гуморального медиатора на отложение ТГ в клетках, которые для депонирования не предназначены. Лептин и фактор роста фибробластов-21 вызывают пролиферацию митохондрий в клетках белой жировой ткани; они способствуют быстрому расходованию субстратов – ТГ, которые накоплены и иными клетками. В модельных экспериментах лептин уменьшает накопление липидов не только в ВЖК. Он предотвращает отложение ЖК в форме ТГ во всех инсулинозависимых клетках, сглаживает феномен липотоксичности, гибель клеток по типу апоптоза и формирования биологической реакции воспаления. В то же время нарушение регуляции депонирования ЖК на аутокринном уровне в разных ПС чревато для клеток (скелетные миоциты, β -клетки островков, гепатоциты) нежелательными последствиями. Противостоять афизиологическому накоплению НЖК+МЖК в форме ТГ в инсулинозависимых клетках можно «научиться» только в филогенезе.

Лептин уменьшает аппетит, снижает артериальное давление и улучшает параметры биологической реакции эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации [41]. У крыс с врожденным сахарным диабетом линии Zucker (мутация в длинной цепи рецептора к лептину) развивается истощение β -клеток и формируется сахарный диабет 1-го типа. Клетки поджелудочной железы перегружены ТГ; в цитозоле их повышено содержание церамидов. Происходит это при усилении синтеза клетками сфинголипидов *de novo*. Перегрузку ТГ β -клеток островков можно рассматривать как сфингозин-зависимый липоидоз и гибель клеток по типу апоптоза. Церамиды рассматривают как ингибиторы синтеза инсулина β -клетками островков.

Формирование синдрома резистентности к лептину

Резистентность к лептину *in vivo* развивается постепенно; при этом увеличиваются размеры ВЖК, достигая физиологически допустимых параметров и превышая их [42]. Если чувствительность к лептину не восстанавливается, ВЖК, число которых в онтогенезе не возрастает, увеличивают биологическую реакцию депонирования ЖК. При резистентности к лептину НЭЖК из межклеточной среды поглощают иные клетки, которые функционально для запасаания ЖК не приспособлены; они не могут реализовать биологическую реакцию эндотрофии – освобождение НЭЖК в межклеточную среду. Сами клетки предотвратить пассивное поглощение ЖК по градиенту концентрации межклеточная среда → цитозоль и накопление ТГ не могут. Чтобы избавиться от избыточного количества ЖК в цитозоле, клетки начинают окислять их не в митохондриях, а в пероксисомах, реализуя, таким образом, биологическую реакцию утилизации при активации одновременно α -, β - и ω -окисления ЖК. В результате в клетках порой образуется много недоокисленных ЖК разной длины; они-то и проявляют «липотоксичность», как это происходит, в частности, при аденолейкодистрофии. В Минздраве России зарегистрировано 58 наследственных редких (орфанных) заболеваний, 16 из них дефекты гидролаз неполярных липидов, трансфераз и оксидаз ЖК.

При дефекте первичной структуры лептина, как и при врожденном дефекте структуры рецепторов к нему на плазматической мембране клеток, происходит формирование функциональной дилатационной кардиомиопатии. Ингибирование синтеза церамидов *de novo* при действии токсина плесени мирисицина в условиях липоидоза улучшает сократительную способность кардиомиоцитов. Лептин, добавленный в инкубационную среду к культуре кардиомиоцитов, предотвращает токсическое действие церамидов. У грызунов с дефектом гена лептина экспрессия филогенетически более позднего медиатора адипонектина восстанавливает действие лептина; блокада адипонектином, как и лептином, синтеза церамидов предотвращает патологию β -клеток островков, активируя синтез и секрецию инсулина. Адипонектин, компенсируя отсутствие лептина, стимулирует синтез сфингозин-1-фосфата, снижает содержание церамидов, предохраняя β -клетки в культуре ткани от липоидоза и гибели по типу апоптоза [43].

Лептин в кардиомиоцитах проявляет адаптивное, «защитное» действие. В экспериментах на грызунах с а) дефектом синтеза лептина и б) при отсутствии рецепторов к нему выявлено нарушение сократительной функции клеток по причине накопления в цитозоле ТГ. Изменения, которые происходят у крыс с модифицированными генами, экспрессией в кардиомиоцитах ацил-КоА-синтазы и гормонозависимой липопротеинлипазы, инициируют липоидную кардиомиопатию. При выраженных изменениях содержания жиров и углеводов в пище основные реакции липогенеза из глюкозы, превращения пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК, секреция ЛПОНП происходят в первую очередь в гепатоцитах. ВЖК и адипоциты реализуют в биологической функции трофологии биологическую реакцию депонирования и эндотрофии [44].

Накопление ТГ в ВЖК можно остановить введением экзогенного лептина; в адипоцитах этого не происходит. На ступенях филогенеза действие лептина реализовано отдельно: а) на аутокринном уровне; б) в ПС клеток, органов и в) на уровне организма. Одни механизмы реализуют действие лептина на регуляторные процессы в ядрах гипоталамуса на уровне организма; другие инициируют локальное действие медиатора в β -клетках, перипортальных гепатоцитах, в филогенетически ранних ВЖК. При избытке в ВЖК жирных кислот в форме ТГ, при реализации биологической реакции компенсаторной гипертрофии, формировании эндоплазматического стресса, когда концентрация лептина превышает 30 нг/мл, он перестает действовать по причине развития резистентности. Полагают, что столь высокая концентрация

лептина является свидетельством развития резистентности, когда действие его на специфические участки гипоталамуса не происходит. Они перестают получать центростремительную гуморальную информацию, которая по механизмам обратной связи призвана регулировать аппетит путем формирования в ядрах гипоталамуса чувства насыщения. Если этого не происходит на уровне организма, то действие лептина продолжает поддерживать высокий уровень НЭЖК в плазме крови. Не является ли накопление ТГ в цитозоле клеток, которые для этого не предназначены, предварительным этапом, симптомами последующей гибели клеток по типу апоптоза. Только при наличии энергии возможна физиологическая гибель клеток. Клетки, которые не имеют запасов субстратов для синтеза АТФ, погибают по типу некроза; биологическая реакция воспаления при этом существенно выше.

Резистентность к лептину – условие формирования резистентности к инсулину; прямого отношения филогенетически ранний лептин к позднему в филогенезе инсулину не имеет. Высокому уровню лептина соответствует повышенное содержание НЭЖК в плазм крови; это и является причиной резистентности к инсулину. Взаимоотношения определены тем, что первыми депонируют ЖК *in vivo* ВЖК; однако число их ограничено и не увеличивается [45]. При перегрузке ТГ пула ВЖК запастись избыточное количество ТГ начинают филогенетически поздние, инсулинозависимые адипоциты. Сочетание симптомов резистентности к лептину и инсулину является следствием постоянного повышения в плазме крови содержания НЭЖК; их активно и постоянно освобождают как ВЖК, так и адипоциты. Вероятно, усиление пассивного поглощения НЭЖК функционально иными, чем жировые, клетками (гепатоциты, скелетные миоциты, кардиомиоциты, β -клетки островков) афизиологически приводит к гибели клеток по типу апоптоза [46]. ПС клеток и органы по сути оказываются беззащитными перед афизиологическим воздействием избытка НЭЖК в плазме крови. Накопление пальмитиновых ТГ, которые липаза ВЖК и адипоцитов гидролизует с низкой скоростью, приводит к тому, что афизиологически избыточное количество запасенных ТГ сочетается с потенциальным дефицитом энергии и нет возможности обеспечить цикл Кребса достаточным количеством ацетил-КоА для оптимального синтеза АТФ. Нарушение синтеза АТФ в скелетных миоцитах, вызванное избытком ЖК в ТГ является общеизвестным, не поняты только механизмы происходящего. Полагаем, что *in vivo* в зависимости от особенностей питания может превалировать потенциально малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и выработки АТФ и потенциально высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма НЖК+МЖК.

Согласно филогенетической теории общей патологии, скелетные, поперечно-полосатые миоциты и кардиомиоциты сформировались на поздних ступенях филогенеза для реализации биологической функции локомоции. Необходимое для них количество НЖК+МЖК они поглощают не пассивно в форме НЭЖК+альбумин, как все клетки, а активно, специфично только для инсулинозависимых клеток, в форме неполярных пальмитиновых и олеиновых ТГ в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [47]. Поглотив один, олеиновый ЛПОНП, скелетный миоцит поглощает примерно 3000 мол. ТГ или 9000 НЖК+МЖК. Можно полагать, что скелетные миоциты и кардиомиоциты и при реализации биологической реакции эндотрофии (вне приема пищи) тоже предпочитают поглощать НЖК+МЖК не в форме НЭЖК, а в составе апоЕ/В-100 ЛПОНП. Для этого гепатоциты поглощают НЭЖК, освобожденные в межклеточную среду ВЖК и адипоцитами, этерифицируют их вместе с ЖК, синтезированными гепатоцитами *in situ de novo* из глюкозы, включают их в олеиновые и пальмитиновые ТГ и далее в ЛПОНП. Возможно, пассивное поглощение НЭЖК в филогенетически поздних инсулинозависимых клетках при физиологическом содержании НЭЖК в плазме крови становится функционально малозначимым, ограниченным. Не является

ли афизиологический липоидоз – накопление ТГ в цитозоле инсулинозависимых клеток – результатом пассивного поглощения НЭЖК (по градиенту концентрации) в условиях постоянно повышенного уровня их в межклеточной среде [48]. Вероятность этого подкрепляет и то, что большие количества НЖК+МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза специфично поглощают только инсулинозависимые клетки.

Какой бы высокой ни была активность лептина в ВЖК и адипонектина в адипоцитах при регуляции метаболизма ЖК, совместная активность их на уровне организма, в гипоталамических ядрах головного мозга при угнетении чувства голода, основой профилактики метаболического синдрома, даже при генетически обусловленных формах, останется ограничением индукции субстратом. При этом основная роль на уровне организма принадлежит когнитивной биологической функции – интеллекту. Иного не дано. Сотни миллионов лет, на ступенях филогенеза живые существа не встречались с избытком пищи, феноменом переедания и, не имея практики, противоязвения этому «злу» не отработали. Надежда только на интеллект пациентов при учете того, что метаболический синдром – это патология инсулинонезависимых ВЖК, лептина и биологической реакции компенсаторной гипертрофии, а алиментарное ожирение – патология инсулинозависимых адипоцитов, адипонектина, биологических реакций компенсаторной гипертрофии и пролиферации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 10: 5–13.
2. Tzur A., Moore J.K., Jorgensen P. et al. Optimizing optical flow cytometry for cell volume-based sorting and analysis. PLOS One. 2011; e16053.
3. Добрецов Г.Е., Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г. Влияние жирных кислот на связывающие центры альбумина сыворотки крови человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 3: 300–3.
4. Black P.H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med. Hypotheses*. 2006; 67 (4): 879–91.
5. Li J., Chen L., Zhang Y. et al. TLR4 is required for the obesity-induced pancreatic beta cell dysfunction. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.* 2013; 45 (12): 1030–8.
6. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
7. Parlee S.D., Lentz S.I., Mori H., MacDougald O.A. Quantifying size and number of adipocytes in adipose tissue. *Methods Enzymol.* 2014; 537: 93–122.
8. Туровский У.Ф., Туровская М.В., Толмачева А.В. и др. В-адренорецепторы как регуляторы внутриклеточного кальция в адипоцитах белого жира. *Фундаментальные исследования*. 2012; 11 (5): 1059–62.
9. Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий. *Вестник РАМН*. 2007; 779 (11): 999–1010.
10. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндокология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транскитоз) и патогенез артериальной гипертонии. М.–Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2009.
11. Ali A.H., Koutsari C., Mundi M. et al. Free fatty acid storage in human visceral and subcutaneous adipose tissue: role of adipocyte proteins. *Diabetes*. 2011; 60 (9): 2300–7.
12. Панков Ю.А. Белковые гормоны, рецепторы и другие белки в механизмах гормональной регуляции. *Биомедицинская химия*. 2004; 50 (2): 122–35.
13. Mottilo E.P., Paul G.M., Moore H.P., Granneman J.G. Use of fluorescence microscopy to probe intracellular lipolysis. *Methods Enzymol.* 2014; 538: 263–78.

14. Havel P.J. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002; 13: 51–9.
15. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2014.
16. Fonseca S.G., Burcin M., Gromada J., Urano F. Endoplasmic reticulum stress in beta-cells and development of diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9 (6): 763–70.
17. Malhi H., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J. Hepatol.* 2011; 54 (4): 795–809.
18. Basanez G., Soane L., Hardwick J.M. A new view of the lethal apoptotic pore. *PLoS Biol.* 2012; 10 (9): e1001399.
19. Yao S.T., Sang H., Yang N.N. et al. Oxidized low density lipoprotein induces macrophage endoplasmic reticulum stress via CD36. *Sheng. Li. Xue. Bao.* 2010; 62 (5): 433–40.
20. Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения. *Вестник Тверского государственного университета.* 2008; 10: 91–7.
21. Pillon M.J., Arane K., Bilan P.J. et al. Muscle cells challenged with saturated fatty acids mount an autonomous inflammatory response that activates macrophages. *Cell. Commun. Signal.* 2012; 10 (1): 30–43.
22. Koch C.E., Lowe C., Pretz D. et al. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J. Neuroendocrinol.* 2014; 26 (2): 58–67.
23. Yang R., Sikka G., Larson J. et al. Restoring leptin signaling reduces hyperlipidemia and improves vascular stiffness induced by chronic intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011; 300 (4): H1467–76.
24. Belin de Chantemele E.J., Mintz J.D., Rainey W.F., Stepp D.W. Impact of leptin-mediated sympatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension.* 2011; 58: 271–9.
25. Unger R.H., Zhou Y.T., Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1999; 96 (5): 2327–32.
26. Saito S., Saito C.T., Shingai R. Adaptive evolution of the uncoupling protein 1 gene contributed to the acquisition of novel nonshivering thermogenesis in ancestral eutherian mammals. *Gene.* 2008; 408 (1-2): 37–44.
27. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 2002; 415 (6869): 339–43.
28. Cohen P., Friedman J.M. Leptin and the control of metabolism: role for stearyl-CoA desaturase-1 (SCD-1)¹. *J. Nutr.* 2004; 134: 2455S–63S.
29. Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes.* 2005; 54: 648–56.
30. Harwood H.J. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology.* 2012; 63 (1): 57–75.
31. 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.
32. Tichinsky J.M. Modulation of adipokines by n-3 polyunsaturated fatty acids and ensuing changes in skeletal muscle metabolic response and inflammation. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2013; 38 (3): 361–72.
33. Lopez-Alvarenga J.C., Ebbesson S.O., Ebbesson L.O. et al. Polyunsaturated fatty acids effect on serum triglycerides concentration in the presence of metabolic syndrome components. The Alaska-Siberia Project. *Metabolism.* 2010; 59 (1): 86–92.
34. Hopkins M., Gibbons C., Caudwell P. et al. Fasting Leptin Is a Metabolic Determinant of Food Reward in Overweight and Obese Individuals during Chronic Aerobic Exercise Training. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 323728.
35. Rousseau K., Atcha Z., Loudon A.S. Leptin and seasonal mammals. *J. Neuroendocrinol.* 2003; 15 (4): 409–14.
36. Титов В.Н. Атеросклероз и артериосклероз-патология проксимального и дистального отделов артериального русла. М.; 2010.
37. Martins C., Kulseng B., Rehfeld J.F. et al. Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2013; 45 (5): 805–12.
38. Golbidi S., Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J. Diabetes. Res.* 2014; 2014: 726861.
39. Tiryaki-Sonmez G., Ozen S., Bugdayci G. et al. Effect of exercise on appetite-regulating hormones in overweight women. *Biol. Sport.* 2013; 30 (2): 75–80.
40. Myers M.G. Outstanding Scientific Achievement Award Lecture 2010: deconstructing leptin: from signals to circuits. *Diabetes.* 2010; 59: 2708–14.
41. Bluhm M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol. Metab.* 2014; 3 (3): 230–40.
42. Montez J.M., Soukas A., Asilmaz E. et al. Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal. *Prog. Natl. Acad. Sci USA.* 2005; 102 (7): 2537–42.
43. Mantzoros C.S. Leptin in relation to the lipodystrophy-associated metabolic syndrome. *Diabetes. Metab.* 2012; 36: 181–9.
44. Otero Y.F., Londblad T.M., Ford E.A., House L.M. Liver but not adipose tissue is responsive to the pattern of enteral feeding. *Physiol. Rep.* 2014; 2 (2): e00250.
45. Keung W., Palaniyappan A., Lopaschuk G.D. Chronic central leptin decreases food intake and improves glucose tolerance in diet-induced obese mice independent of hypothalamic malonyl CoA levels and skeletal muscle insulin sensitivity. *Endocrinology.* 2011; 152 (11): 4127–37.
46. Roden M., Price T.B., Perseghin G. et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2859–65.
47. Huang W., Metlakunta A., Dedousis N. et al. Leptin augments the acute suppressive effects of insulin on hepatic very low-density lipoprotein production in rats. *Endocrinology.* 2009; 150 (5): 2169–74.
48. Badin P.M., Vila I.K., Louche K. et al. High-fat diet-mediated lipotoxicity and insulin resistance is related to impaired lipase expression in mouse skeletal muscle. *Endocrinology.* 2013; 154 (4): 1444–53.

Получена 24.06.14

REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic theory formation disease theory of pathology, pathogenesis “metabolic pandemics” and the role of clinical biochemistry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 10: 5–13. (in Russian)
2. Tzur A., Moore J.K., Jorgensen P. et al. Optimizing optical flow cytometry for cell volume-based sorting and analysis. *PLoS One.* 2011; e16053.
3. Dobretsov G.E., Syreyshchikova T.I., Smolina N.V., Uzbekov M.G. Effect of fatty acids on binding sites of human serum albumin. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2012; 3: 300–3. (in Russian)
4. Black P.H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med. Hypotheses.* 2006; 67 (4): 879–91.
5. Li J., Chen L., Zhang Y. et al. TLR4 is required for the obesity-induced pancreatic beta cell dysfunction. *Acta. Biochim. Biophys. Sin.* 2013; 45 (12): 1030–8.
6. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
7. Parlee S.D., Lentz S.I., Mori H., MacDougald O.A. Quantifying size and number of adipocytes in adipose tissue. *Methods Enzymol.* 2014; 537: 93–122.
8. Turovskiy U.F., Turovskaya M.V., Tolmacheva A.V. et al. β -Adrenoceptors in intracellular calcium as regulators of white fat in adipocytes. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 11 (5): 1059–62. (in Russian)
9. Natochin Yu.V. Physiological evolution of animals: sodium – a key to resolving the contradictions. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2007; 779 (11): 999–1010. (in Russian)
10. Titov V.N. Biological functions (exotrophy, homeostasis, endokologiya), biological responses (excretion, inflammation, transcytosis) and pathogenesis hypertension. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo Triada»; 2009. (in Russian)
11. Ali A.H., Koutsari C., Mundi M. et al. Free fatty acid storage in human visceral and subcutaneous adipose tissue: role of adipocyte proteins. *Diabetes.* 2011; 60 (9): 2300–7.

12. Pankov Yu.A. Protein hormones, receptors and other proteins in the hormonal regulation mechanisms. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2004; 50 (2): 122–35. (in Russian)
13. Mottilo E.P., Paul G.M., Moore H.P., Granneman J.G. Use of fluorescence microscopy to probe intracellular lipolysis. *Methods Enzymol*. 2014; 538: 263–78.
14. Havel P.J. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr. Opin. Lipidol*. 2002; 13: 51–9.
15. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
16. Fonseca S.G., Burcin M., Gromada J., Urano F. Endoplasmic reticulum stress in beta-cells and development of diabetes. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2009; 9 (6): 763–70.
17. Malhi H., Kaufman R.J. Endoplasmic reticulum stress in liver disease. *J. Hepatol*. 2011; 54 (4): 795–809.
18. Basanez G., Soane L., Hardwick J.M. A new view of the lethal apoptotic pore. *PLOS Biol*. 2012; 10 (9): e1001399.
19. Yao S.T., Sang H., Yang N.N. et al. Oxidized low density lipoprotein induces macrophage endoplasmic reticulum stress via CD36. *Sheng. Li. Xue. Bao*. 2010; 62 (5): 433–40.
20. Pankrushina A.N., Tolstykh K.Yu. Leptin: new perspectives and approaches to correcting obesity. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008; 10: 91–7. (in Russian)
21. Pillon M.J., Arane K., Bilan P.J. et al. Muscle cells challenged with saturated fatty acids mount an autonomous inflammatory response that activates macrophages. *Cell. Commun. Signal*. 2012; 10 (1): 30–43.
22. Koch C.E., Lowe C., Pretz D. et al. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J. Neuroendocrinol*. 2014; 26 (2): 58–67.
23. Yang R., Sikka G., Larson J. et al. Restoring leptin signaling reduces hyperlipidemia and improves vascular stiffness induced by chronic intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2011; 300 (4): H1467–76.
24. Belin de Chantemele E.J., Mintz J.D., Rainey W.F., Stepp D.W. Impact of leptin-mediated sympatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension*. 2011; 58: 271–9.
25. Unger R.H., Zhou Y.T., Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1999; 96 (5): 2327–32.
26. Saito S., Saito C.T., Shingai R. Adaptive evolution of the uncoupling protein 1 gene contributed to the acquisition of novel nonshivering thermogenesis in ancestral eutherian mammals. *Gene*. 2008; 408 (1-2): 37–44.
27. Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415 (6869): 339–43.
28. Cohen P., Friedman J.M. Leptin and the control of metabolism: role for stearyl-CoA desaturase-1 (SCD-1)¹. *J. Nutr*. 2004; 134: 2455S–63S.
29. Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes*. 2005; 54: 648–56.
30. Harwood H.J. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2012; 63 (1): 57–75.
31. Pen'kov D.N., Egorov A.D., Mozgovaya M.N., Tkachuk V.A. Communication with insulin resistance adipogenesis: role of transcription and secreted factors. *Biokhimiya*. 2013; 78 (1): 14–26. (in Russian)
32. Tichinsky J.M. Modulation of adipokines by n-3 polyunsaturated fatty acids and ensuing changes in skeletal muscle metabolic response and inflammation. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2013; 38 (3): 361–72.
33. Lopez-Alvarenga J.C., Ebbesson S.O., Ebbesson L.O. et al. Polyunsaturated fatty acids effect on serum triglycerides concentration in the presence of metabolic syndrome components. The Alaska-Siberia Project. *Metabolism*. 2010; 59 (1): 86–92.
34. Hopkins M., Gibbons C. Caudwell P. et al. Fasting Leptin Is a Metabolic Determinant of Food Reward in Overweight and Obese Individuals during Chronic Aerobic Exercise Training. *Int. J. Endocrinol*. 2014; 2014: 323728.
35. Rousseau K., Atcha Z., Loudon A.S. Leptin and seasonal mammals. *J. Neuroendocrinol*. 2003; 15 (4): 409–14.
36. Titov V.N. Атеросклероз и артериосклероз-патология проксимального и дистального отделов артериального русла. Moscow; 2010. (in Russian)
37. Martins C., Kulseng B., Rehfeld J.F. et al. Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Med. Sci. Sports. Exerc*. 2013; 45 (5): 805–12.
38. Golbidi S., Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J. Diabetes. Res*. 2014; 2014: 726861.
39. Tiryaki-Sonmez G., Ozen S., Bugdayci G. et al. Effect of exercise on appetite-regulating hormones in overweight women. *Biol. Sport*. 2013; 30 (2): 75–80.
40. Myers M.G. Outstanding Scientific Achievement Award Lecture 2010: deconstructing leptin: from signals to circuits. *Diabetes*. 2010; 59: 2708–14.
41. Blucher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol. Metab*. 2014; 3 (3): 230–40.
42. Montez J.M., Soukas A., Asilmaz E. et al. Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal. *Prog. Natl. Acad. Sci USA*. 2005; 102 (7): 2537–42.
43. Mantzoros C.S. Leptin in relation to the lipodystrophy-associated metabolic syndrome. *Diabetes. Metab*. 2012; 36: 181–9.
44. Otero Y.F., Londblad T.M., Ford E.A., House L.M. Liver but not adipose tissue is responsive to the pattern of enteral feeding. *Physiol. Rep*. 2014; 2 (2): e00250.
45. Keung W., Palaniyappan A., Lopaschuk G.D. Chronic central leptin decreases food intake and improves glucose tolerance in diet-induced obese mice independent of hypothalamic malonyl CoA levels and skeletal muscle insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2011; 152 (11): 4127–37.
46. Roden M., Price T.B., Perseghin G. et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest*. 1996; 97: 2859–65.
47. Huang W., Metlakunta A., Dedousis N. et al. Leptin augments the acute suppressive effects of insulin on hepatic very low-density lipoprotein production in rats. *Endocrinology*. 2009; 150 (5): 2169–74.
48. Badin P.M., Vila I.K., Louche K. et al. High-fat diet-mediated lipotoxicity and insulin resistance is related to impaired lipase expression in mouse skeletal muscle. *Endocrinology*. 2013; 154 (4): 1444–53.

Received 24.06.14