

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

Николаева З.А.

ФГБОУ «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Аннотация. Жировая ткань играет особо важную роль в поддержании гомеостаза липидов и глюкозы. На сегодняшний день классифицируется несколько типов жировой ткани, которые располагаются в различных специфических анатомических местах по всему телу. Клеточный состав, секреты и расположение этих жировых отложений определяют их основную функцию в норме и при нарушении обмена веществ. Клетки нашего организма имеют характерную склонность к запасанию в цитоплазме и митохондриях липидных капель, которые в свою очередь состоят из свободных жирных кислот (СЖК) и триацилглицеридов (ТАГ). Согласно филогенетической теории в биологической функции трофологии жировые клетки планомерно осуществляют биологические реакции экзотрофии, депонирования и эндотрофии.

Лептин, является регулятором гуморальной обратной связи в клетках висцерального жира, который действует на аутокринные, паракринные клеточные классы. Взаимодействие лептина со специфическими рецепторами, расположенными в гипоталамической области, активирует выработку нервных импульсов, которые в свою очередь ответственны за регуляцию аппетита.

Ключевые слова: свободные жирные кислоты; триацилглицериды; висцеральные жировые клетки; адипоциты подкожной жировой клетчатки; лептин; неэтерифицированные жирные кислоты; метаболический синдром.

Annotation. Adipose tissue plays a particularly important role in maintaining lipid and glucose homeostasis. To date, several types of adipose tissue are classified, which are located in various specific anatomical places throughout the body. The cellular composition, secrets and location of these fat deposits determine their main function in normal and metabolic disorders. The cells of our body have a characteristic tendency to store lipid droplets in the cytoplasm and mitochondria, which in turn consist of free fatty acids (FFA) and triacylglycerides (TAG). According to the phylogenetic theory, in the biological function of trophology, fat cells systematically carry out biological reactions of exotrophy, deposition and endotrophy.

Leptin, is a regulator of humoral feedback in visceral fat cells, which acts on autocrine, paracrine cell classes. The interaction of leptin with specific receptors located in the hypothalamic region activates the production of nerve impulses, which in turn are responsible for the regulation of appetite. **Keywords:** free fatty acids; triacylglycerides; visceral fat cells; adipocytes of subcutaneous fat; leptin; non-esterified fatty acids; metabolic syndrome.

Keywords: free fatty acids; triacylglycerides; visceral fat cells; adipocytes of subcutaneous fat; leptin; non-esterified fatty acids; metabolic syndrome.

Биологические функции и биологические реакции in vivo. В науке in vivo обозначает проведение экспериментов на (или внутри) живой ткани при живом организме. Такое использование термина исключает использование части живого организма. Филогенетическая теория говорит, что биологическая функция гомеостаза достигает таких условий, что при которых для каждой из клеток в межклеточной среде всегда имеется только нужное. Биологическая функция гомеостаза иногда осуществляется сотнями биологических, биохимических реакций. В пределах узких физиологических значений они сохраняют все параметры аналита, как в едином пуле межклеточной среды in vivo, так и в своих локальных пулах. Биологические реакции обеспечивают постоянство всех физико-химических показателей: pH, содержания и градиента концентрации электролитов, таких как K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺ по обе стороны плазматической мембраны клеток, содержание аминокислот, жирных

кислот в межклеточной среде и в цитоплазме, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, O_2 , также обуславливает активность ферментов в клетках, функционирование внутриклеточных органелл, включая лизосомы, пероксисомы, микросомы эндоплазматического ретикулума и митохондрии.

Биологическая функция трофологии осуществляется в живом организме многими органами и системами органов. Они контролируют различные физико-химические и биохимические параметры на первом уровне - в клетках (автотрофно), на втором уровне регуляции метаболизма - в паракринно регулируемых клеточных сообществах, в органах, системах органов, на третьем уровне регуляции относительного биологического совершенства организма. Несмотря на сложность анатомо-функционального строения пищеварительной системы, биологическая функция трофологии в филогенезе жизни обеспечивается всего двумя биологическими реакциями: биологической реакцией экзотрофии и биологической реакцией эндотрофии.

Биологическая реакция экзотрофии осуществляется после каждого приема пищи. Функция гуморального медиатора инсулина также проявляется только в биологической реакции экзотрофии. Основной целью экзотрофии является: 1) абсорбция пищевых субстратов; 2) транспозиция гидрофобных субстратов с током лимфы и крови; 3) откладывают в клетки все пищевые субстраты: глюкозу, жирные кислоты и аминокислоты. Физиологически через 4-6 ч после приема пищи количественные значения биохимических анализов в плазме крови свидетельствуют о завершении реакции биологической экзотрофии и метаболизма или депонировании субстратов. Депонирование представляет собой специфическое действие биологической реакции экзотрофии. За глюкозой в цитоплазме клеток образуются скопления гидрофильного гликогена. Отложение полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) происходит в жировых клетках в виде неполярных капель триацилглицеридов (ТГ), эфиров полиненасыщенных кислот (ПНЖК) и ПНЖК с трехатомным спиртом глицерином.

Биологическую реакцию эндотрофии проводили *in vivo* без приема пищи в ночное время натощак в период гибернации животных. Инсулин влияет на биологическую систему в эндотрофической реакции, физиологически при этом биологической реакции в крови и межклеточной среде связаны с тучными клетками, преимущественно МЖК и НЖК. Важно понимать, что в биологической реакции экзотрофии жировые клетки поглощают жирные кислоты в виде неполярных триацилглицеридов, в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Когда происходит биологическая реакция эндотрофии, все адипоциты высвобождают запасенные жирные кислоты только в форме полярных неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Инсулин

в инсулинзависимых клетках активирует *in situ de novo* синтез олеиновой полинасыщенной жирной кислоты (ПНЖ) только из глюкозы, но не из эндогенной пальмитиновой ПЖК.

Мононенасыщенная жирная кислота (МНЖ) синтезируется в определенной последовательности: экзогенная глюкоза -> ацетил-КоА -> эндогенный пальмитиновый АГС -> эндогенный стеариновый АГС -> эндогенный олеиновый АГС. Именно для синтеза олеиновых конечных продуктов гликирования (КПГ) инсулин в биологической реакции экзотрофии так активно инициирует захват глюкозы клетками. В биологической реакции эндотрофии часть эндогенного и экзогенного АМГ, секретлируемого жировыми клетками, и экзогенные пальмитиновые НЖК в виде НЭЖК поглощаются гепатоцитами. Они этерифицируют PFA и SFA глицериновым спиртом с образованием TG. Далее apoB-100 структурирует TG в состав ЛПОНП, секретлируя в кровь отдельно олеиновые, пальмитиновые, линолевые и лино-леновые ЛПОНП.

Биологическая функция эндозеологии, поддерживающая «чистоту» единичного и локального пулов межклеточной среды *in vivo*, реализуется двумя биологическими реакциями: биологической реакцией выделения и биологической реакцией воспаления. Биологическая реакция выделения поддерживает «чистоту» межклеточной среды *in vivo*. Это происходит путем фильтрации катаболитов и малых эндогенных флогогенов (молекулярная масса менее 70 кДа) через мембрану клубочков нефрона в пул первичной мочи с последующим выделением катаболитов и малых филогенов с мочой.

В связи с невозможностью удаления эндогенных филогенов реакцией биологического выделения их собирают *in vivo* и *in situ* - используют в биологической реакции. Он реализуется группами сидячих макрофагов, образующихся на разных этапах филогенеза при реализации биологической реакции эндоцитоза скавенджеров и функции рецепторов скавенджеров. Сидячие макрофаги в ПС как функциональные фагоциты активно поглощают белковые макромолекулы, комплексы антиген-антитело, безлигандные ЛПОНП и не образовавшие лиганд ЛПНП, апоптотические тельца, бактерии, риккетсии, вирусы и ксенобиотики.

Биологическая функция адаптации обеспечивается двумя типами биологических реакций: многокомпонентными биологическими реакциями на стресс и различными компенсаторными биологическими реакциями.

Реакция биологической компенсации в филогенетически раннем дистальном артериальном русле осуществляется за счет эндотелийзависимой вазодилатации. Регулирует микроциркуляцию локально в артериолах мышечного типа, в том месте, где она нарушена. То же, но в более позднем филогенезе компенсирующей биологической реакцией является повышение артериального давления в проксимальном отделе артерий эластического типа.

Биологические реакции выполнения биологической функции продолжения рода рациональнее рассматривать отдельно, а также длительное развитие функции центральной нервной системы.

Важным событием *in vivo* на поздних этапах филогенеза явилось формирование биологической функции передвижения, новых биологических реакций - это: 1) формирование регулирующего действия гуморального медиатора инсулина; 2) формирование пулов инсулинзависимых клеток, в том числе пула ИПС; 3) стимуляция инсулином превращения пальмитиновой ненасыщенной жирной кислоты, эндогенно синтезируемой из глюкозы *in vivo*, в олеиновую полинасыщенную жирную кислоту; 4) формирование эффективного олеинового варианта метаболизма жирных кислот взамен неэффективного пальмитинового.

Стресс эндоплазматического ретикулаума. Биологические реакции гипертрофии, гиперплазии и апоптоза.

Все клетки жировой ткани — это производные рыхлой соединительной ткани. Увеличение числа клеток происходит за счет повышения митотической активности их предшественников. Зрелые IVH и IPA не делятся. Клетки запасают жирные кислоты в липидных «капельках» в цитоплазме в виде неполярных триглицеридов, эфиров жирных кислот с трехатомным спиртом и глицерином. Размеры клеток жировой ткани увеличиваются за счет активации биологической реакции гипертрофии. У крыс в первые четыре недели жизни объем жировой ткани увеличивается за счет деления родителей. При перекармлении животные быстро набирают вес, особенно при активации биологической реакции гиперплазии сначала при ВЖК, а затем при ИПА. По отношению к 4-14 неделям прирост массы ЖТ определяется увеличением как количества жировых клеток (гиперплазия), так и их размеров - биологической реакцией гипертрофии. В более позднем онтогенезе увеличение объема ЖТ обеспечивается за счет реализации только биологической реакции гипертрофии.

У человека труднее определить периоды увеличения объема и количества жировой ткани, как высшая жировая клетка, так и ИПА. В отличие от животных, ребенок рождается с запасом ЖТ. Это определяется активацией биологической реакции гипертрофии и гиперплазии в третьем триместре беременности. В этот период внутриутробное перекармливание увеличивает количество клеток жировой ткани, дополнительно определяя склонность к избыточному весу. Количество клеток жировой ткани после рождения остается практически неизменным. При этом все клетки сохраняют филогенетически раннюю способность заполнять все вакуоли триацилглицеридами — «каплями» липидов в цитоплазме *in vivo*, формируя «про запас» депо жирных кислот и реализуя биологическую реакцию депонирования.

Второй период активации гиперплазии клеток жировой ткани у человека приходится на период полового созревания. В это время *in vivo* наблюдается оптимальное распределение ЖТ,

характерное для взрослых. Переедание у подростков в это время преимущественно увеличивает величину повышенного ВЖК. Активация биологической реакции клеточной гиперплазии в инсулинозависимых подкожных адипоцитах (ИПА) всегда нежелательна, она может быть следствием нарушения: 1) функции желез внутренней секреции или 2) нейросекреторных ядер гипоталамуса.

При заполнении «капель» липидов в клетках триацилглицеридами для отложения жирных кислот происходит активация биологической реакции пролиферации. Если количество запасаемых триглицеридов и размер липидных капель увеличена, то нарушается функция клеточных органелл, а именно чаще всего нарушается функция эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, формируется так сказать афизиологический стресс эндоплазматического ретикулума. На деформированных шероховатых мембранах эндоплазматического ретикулума при нормальной первичной и вторичной структурах синтезируемых белков они не образуются третичные и четвертичные структуры. Нарушение фолдинга белка, ошибки в третичной и четвертичной структурах делают секретируемые белки функционально неактивными с афизиологической конформацией молекулы, а формально денатурируют с момента синтеза.

При накоплении афизиологического количества триглицеридов в цитоплазме АТ-клеток они нарушают функционирование клеток с развитием стресса в эндоплазматическом ретикулуме. Если клетки жировой ткани афизиологически гипертрофированы, то сами ПКТ реализуют биологический ответ программируемой смерти путем апоптоза на аутокринном уровне. Таким образом, на желание больного с повышенным аппетитом, организм отвечает развитием стресса эндоплазматического ретикулума, гибелью клеток, развитием выраженной биологической воспалительной реакции в ВЖК. Переедание дорого обходится нашему организму. В результате разрушения клеток образуются апоптотические тельца – это эндогенные флогогены с большой молекулярной массой (>70 кДа). «Засорение» межклеточной среды тканей эндогенными флогогенами активирует биологическую функцию эндозекологии, биологическую воспалительную реакцию. При ПС клетки усиливают синтез первичных гуморальных медиаторов биологического воспалительного ответа, про- и противовоспалительных интерлейкинов, а также усиливается функция семейства TOLL-подобных рецепторов, в том числе TOLL-подобного рецептора-4. При этом начинают активизироваться: 1) синдром системной воспалительной реакции; 2) синдром компенсаторной противовоспалительной защиты; 3) синтез вторичных медиаторов биологической реакции воспаления - белков острой фазы. Если ВЖК осуществляют реакцию биологической гипертрофии, гибель клеток и активация реакции биологического воспаления происходят без увеличения числа клеток.

Если липидные капли в цитоплазме содержат ВЖК и ИПА, то преобладают пальмитиновые триглицериды:

1) пальмитиновая полинасыщенная жирная кислота этерифицируется в sn-2 трехатомного спирта глицерина;

2) скорость их гидролиза под действием гормонзависимой липазы низкая;

3) частота обмена триацилглицеридов в липидных каплях низкая;

4) жировые клетки одновременно с депо жирных кислот становятся источником эндогенных флогенов - телец апоптоза. Являясь РСТ-клетками, сами жировые клетки, привлекая моноциты кроветворного происхождения, создают биологический воспалительный ответ. В состояниях хронического переедания физиологической во всех отношениях пищи с эндоплазматическим «стрессом», гибелью части клеток по типу апоптоза формируется очаг хронической асептической биологической воспалительной реакции в ПС жировой ткани *in vivo*.

Согласно филогенетической теории общей патологии, для понимания биологической роли клеток жировой ткани и их регуляции на трех уровнях важно проследить формирование регуляции их функции на этапах филогенеза. В присутствии большого количества депонированного субстрата, ЖК-формы ТГ, аутокринная регуляция препятствует накоплению ТГ в цитоплазме выше физиологических уровней и направлена на предотвращение стрессообразования в эндоплазматическом ретикулуме.

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

Лептин, пептидный гормон класса адипокинов, был открыт в 1994 году (1). Лептин синтезируется клетками жировой ткани (адипоцитами) и слизистой оболочки желудка (1–4). Лептин является адипокином, гуморальным регулятором с хорошо известным воздействием на центральную нервную систему, включая индукцию расхода энергии и ощущение сытости. В висцеральных жировых клетках лептин реагирует аутокринно, в паракринных сообществах клеток, а также на уровне организма. Лептин также имеет большое значение при активации иммунных клеток и модуляции воспалительной реакции.

Основные биологические функции лептина заключаются в следующем: а) предотвращение запаса в адипоцитах, β -клетках островков и инсулинозависимых клетках избыточного количества ТАГ; б) участие в формировании эндоплазматического «стресса»; в) нарушение биологической функции эндоэкологии и апоптоз адипоцитов с образованием телец апоптоза; г) индукция воспалительных реакций в висцеральной жировой ткани; д)

поддержание высокого содержания НЭЖК в межклеточной среде; е) развитие метаболического синдрома с резистентностью гипоталамуса к лептину.

Лептин индуцирует внутриклеточную передачу сигналов в преадипоцитах и адипоцитах, способствуя адипогенезу и модулируя секрецию медиаторов воспаления. Также лептин восстанавливает адипогенез в отсутствие инсулина. Преадипогенная роль лептина может иметь особое значение при ожирении, когда его центральная передача сигналов нарушена. Важнейшим предиктором накопления высокого уровня лептина в плазме крови является чрезмерное употребление пищи или переедание.

Процесс накопления клетками жировой ткани крупных липидных крупиц приводит к изменению морфологии и физиологии адипоцитов, что в дальнейшем запускает весь патологический процесс метаболического синдрома.

Несмотря на очевидность таких параметров как число клеток *in vivo* и их размеры среди прочих физико-химических, биохимических и физиологических констант в диагностике метаболического синдрома они применяются довольно редко. При этом *in vivo* в регуляции числа клеток и их размеров задействованы различные гуморальные и нейрогуморальные системы, которые согласно филогенетической теории общей патологии [3], осуществляют регуляцию на уровне самих клеток, аутокринно, на уровне регулируемых функциональных паракринно сообществ клеток или паракринных сообществ (ПС) клеток, а также на уровне организма. Физиологическое число клеток *in vivo* и их размеры являются величинами лимитированными.

Согласно филогенетической теории общей патологии, гомеостаз может быть реализован при условии достаточности всех необходимых компонентов в межклеточной среде для каждой из клеток. Биологическая функция трофологии (питания) в свою очередь должна обеспечить содержание в межклеточной среде всех физиологически необходимых нутриентов. Данное условие должно быть реализовано и в биологической реакции экзотрофии (после приема пищи), и в биологической реакции эндотрофии (вне прием пищи).

Число клеток *in vivo* ограничивают следующие факторы: а) лимитированный объем межклеточной среды; б) гидрофобность НЭЖК в среде; в) невозможность повышения содержания транспортного белка-переносчика НЭЖК альбумина [1, 2, 4].

Индукция синтеза лептина и механизм обратной связи при регуляции в ПС висцеральной жировой ткани

Лептин – полипептид из 167 аминокислотных мономеров с массой 16 кДа. Функционально лептин является гуморальным регулятором обратной связи, который синтезируется клетками РСТ в ПС ВЖК, сальника и забрюшинной жировой ткани. Биологическая роль лептина на различных уровнях регуляции – клеточной, на уровне ПС и на организменном уровне

одинакова и заключается в следующем: а) препятствует накоплению в ВЖК избыточного количества НЖК+МЖК в форме ТГ; б) препятствует развитию внутриклеточного «стресса»; в) препятствует апоптозу ВЖК с появлением телец апоптоза и нарушению биологической функции эндоекологии; г) препятствует формированию биологической реакции воспаления в висцеральной жировой ткани; д) предупреждает развитие метаболического синдрома.

Лептин был идентифицирован как продукт гена ожирения (*ob*) после характеристики мышей с генетическим ожирением (*ob/ob*) [8]. Лептин регулирует потребление пищи, массу тела, репродуктивную функцию и играет жизненно важную роль в росте плода, провоспалительных иммунных реакциях, ангиогенезе и липолизе. Концентрация циркулирующего лептина снижается во время голодания или ограничения энергии, но увеличивается во время возобновления питания, при перекормливании, а также при стрессе. Эти эффекты дают представление о том, как различные пути регулируют сигнальную систему лептина для поддержания массы тела. Например, когда жировые клетки увеличиваются, уровень лептина увеличивается пропорционально, а затем связывается с рецепторами лептина (LEP-R) в мозге, которые посылают сигналы для подавления приема пищи и увеличения расхода энергии. Однако, когда положительный энергетический баланс (то есть потребление калорий превышает расход энергии) поддерживается в течение критических периодов, вес увеличивается. Было показано, что ожирение у мышей можно лечить лептином, полученным с помощью методов биотехнологии, экспериментальное введение лептина мышам линии *ob/ob* с ожирением снижало массу тела, усиливало двигательную активность и термогенез. Тем самым доказано, что лептин является гуморальным медиатором, предотвращающим метаболический синдром [10]. По такой же схеме наблюдается динамика концентрации лептина при избыточном потреблении пищевого субстрата у человека. Показана роль лептина как гуморального медиатора липидного метаболизма и регуляции жировых клеток ВЖК и ПЖК. В филогенетически ранних ВЖК, ПС энтероцитов и сальника лептин оказывает антилипоидное действие на клетки, противодействует избыточному накоплению ТГ.

Лептин на аутокринном уровне и в ПС ВЖК осуществляет следующие механизмы регуляции:

1. Активирует липолиз ТГ на поверхности одномембранных липидных вакуолей и способствует высвобождению НЭЖК во межклеточную среду *in vivo*.
2. Активирует в ВЖК гидролиз ТГ и окисление НЖК+МЖК, по типу процессов клетках бурой жировой ткани, без образования АТФ при активации термогенеза.
3. Активирует в органеллах ВЖК, в пероксисомах липолиз ТГ и окисление избыточных количеств пальмитиновой НЖК путем α -, β - и ω -окисления ЖК по образу окисления

афизиологических ЖК пищи, таких как а) ЖК с нечетным числом атомов углерода; б) транс-формы МЖК; в) ненасыщенные ЖК (ННЖК); г) дикарбоновые ЖК; д) ЖК с разветвленной цепью атомов углерода; е) длинноцепочечные ЖК С24:0, С26:0 с большим числом двойных связей.

4. Активирует в ВЖК превращение эндогенной, синтезированной из глюкозы С16:0 пальмитиновой НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК посредством индуцирующего влияния на экспрессию генов пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Липолиз олеиновых ТГ в ВЖК под влиянием липазы идет более интенсивно в сравнении с липолизом пальмитиновых ТГ.

5. Ингибирует метаболизм фосфолипидов, которые оказывают индуцирующее воздействие в реакциях апоптоза клеток апоптоза.

6. Препятствует действию инозитолов и передаче сигнала от раннего инсулиноподобного фактора роста на ГЛЮ-3.

7. Снижает накопление ТГ в адипоцитах висцеральной жировой ткани, снижая интенсивность биологических реакций гипертрофии путем блокировки кровоснабжения жировой ткани и ангиогенеза.

8. Активация синтеза адипокинов (лептин и адипонектин) и интенсивность их влияния на клетки может быть усилена при повышении среди пищевых нутриентов содержания ПНЖК, особенно ω -3 С20:5 и С22:6, в меньшей степени – ω -6 С20:4 арахидоновой ПНЖК.

Наиболее часто происходит избыточное потребление: а) повышенных количество физиологической по всем параметрам пищи; б) афизиологической пищи по составу ЖК, в которой НЖК + транс-формы МЖК + транс-формы ННЖК + С 16:1 пальмитолеиновая МЖК превышают физиологически допустимые 15% всего количества ЖК; в) афизиологической пищи, не содержащей оптимального количества ПНЖК, что приводит *in vivo* к биологической реакции компенсации, которая выражается в синтезе клетками афизиологической ω -9 С20:3 дигомо- γ -линоленовой ННЖК, мидовой ЖК.

Лептин противостоит афизиологическим реакциями в ВЖК и накоплению ТГ. Лептин также контролирует позитивное влияние физической активности на обменные процессы в ВЖК. Избыточное накопление ТГ в ПС ВЖК вынуждает клетки к биологической реакции компенсации, что выражается в увеличении синтеза лептина, главной ролью которого является активация биологической реакции адаптации на аутокринном уровне, где лептин не позволяет накапливаться в ВЖК избыточных количеств НЖК+МЖК в ТГ.

Было показано, что годовая динамика концентрации лептина в крови у грызунов зависит от активного сезона и сезона зимней спячки. В период накопления липидов в запас

наблюдается максимальное содержание лептина, после зимней спячки его концентрация достигает минимума [11].

Переедание оказывает индуцирующее воздействие на ВЖК. Более ранние в филогенезе ВЖК не локализируют на своей плазмалемме рецепторы к более позднему в филогенезе инсулину. Поэтому в ВЖК инсулин не оказывает ингибирующего влияния на липазу, если ее активность индуцирована филогенетически ранними гуморальными медиаторами, в том числе и лептином. В результате повышенное выделение клетками НЭЖК и их концентрация в межклеточной среде становятся постоянно высокой, что становится основой патогенеза, ключевым индуктором метаболического синдрома и всех его клинических симптомов *in vivo*. [9]. В филогенезе в результате симбиоза архей и ранних эукариот сложилось обязательное условие питания клеток – пока есть возможность поглощать из межклеточной среды НЭЖК из ассоциаций с альбумином клетки не будут поглощать глюкозу. Поэтому клетки логично выбирают более выгодную форму питания – НЭЖК, накапливая ее чрезмерно.

Основной причиной высокой концентрации НЭЖК в крови является переедание и биологическая реакция компенсации, которую проводит лептин, действуя как гуморальный медиатор обратной связи. Увеличение и регулярность физической активности снижает содержание лептина в плазме крови как натоцак, так и при постпрандиальной гиперлипидемии. Лептин влияет на энергетику тела двумя взаимодействующими способами: противодействует ожирению путем снижения аппетита, а также усиливает сжигание пищи, т.е. усиливает термогенез.

В процессе регуляции термогенеза лептин оказывает влияние на синтез в ВЖК белков разобщения (*uncoupling protein 1, 2*) – термогенина-1 и термогенина-2, которые усиливают β -окисление в этих клетках, обеспечивая активизацию митохондриального цикла Кребса, обеспечивая выделение молекул АТФ. Термогенины – полипептиды с молекулярной массой 33 кДа, активны они только в митохондриях бурой жировой ткани. Этот процесс включается у новорожденных, начиная с 1-й недели постнатального периода. В пренатальный период организму нет необходимости обеспечивать термогенез, нет потребности в транспорте НЖК+МЖК, нет и потребности в синтезе альбумина для создания ассоциаций с НЖК+МЖК. Функцию транспорта ННЖК и ПНЖК, как и в пренатальном периоде, выполняет α -фетопротейн. Но вот уже после рождения функция термогенеза становится актуальной и белки термогенеза становятся активны. Также происходит активация синтеза термогенинов и у млекопитающих при зимней спячке и ключевую индукторную роль в этих реакциях играет лептин.

В реакциях снижения аппетита лептин является ключевым фактором, который *in vivo* обеспечивает ощущение чувства насыщения. В экспериментах на мышах, у которых был

инактивирован ген синтеза лептина $Lepr$, лептин не вырабатывается и подавления чувства голода не происходит, такие мыши переедают и накапливают избыточную массу тела. Лептин уменьшает аппетит, снижает артериальное давление и улучшает параметры биологической реакции эндотелий (поток)-зависимой вазодилатации [10].

Лептин участвует в регуляции β -окисления $C16:0$ пальмитиновой НЖК, активируя митохондриальный фермент транспорта – карнитин-пальмитоилацилтрансферазу, которая транспортирует пальмитиновую НЖК внутрь митохондрий. При возникновении резистентности к лептину ВЖК не способны усиливать окисление избытка НЖК, поступивших в клетки ВЖК. Согласно данным авторов, лептин сохраняет активность β -клеток островков, регулирует физиологический метаболизм инсулина, нивелирует действие сфинголипидов, уменьшает накопление ТГ в цитоплазме, а также понижает синтез клетками церамидов – афизиологических токсичных гуморальных медиаторов, которые индуцируют гибель ВЖК по типу апоптоза, уменьшая биологическую реакцию воспаления. Учитывая весь спектр функций лептина, его с уверенностью можно называть «визитной карточкой» ВЖК. При этом, данный спектр функций лептина был подтвержден для других инсулинозависимых клеток, помимо ВЖК. Непосредственно в клетках белой жировой ткани лептин совместно с фактором роста фибробластов-21 обуславливают пролиферацию митохондрий, что способствует быстрой переработке накопленных ТГ. Таким же образом, лептин предотвращает накопление ЖК в форме ТГ во всех инсулинозависимых клетках. Нарушение регуляции накопления ТГ на аутокринном уровне в различных ПС может быть опасно для инсулинозависимых клеток (миоциты, β -клетки островков, гепатоциты). В клетках поджелудочной железы, перегруженных ТГ, повышается содержание сфинголипидов и церамидов, что обуславливает сфингозинзависимый липоидоз и гибель клеток по типу апоптоза. Увеличение церамидов ингибирует синтез инсулина β -клетками островков поджелудочной железы, что приводит к развитию аутоиммунного сахарного диабета. Этот механизм был подтвержден в экспериментах на модельных организмах – крысах линии Zucker, у которых наблюдается мутация в длинной цепи рецептора к лептину.

Лептин высвобождается адипоцитами пропорционально размеру жировых депо, поступает в кровоток и достигает центральной нервной системы, преодолевая гематоэнцефалический барьер посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, при котором он действует главным образом через дугообразное ядро гипоталамуса, модулирует активность двух типов нейронов для подавления аппетита за счет продукции анорексигенных пептидов нейронами и подавления орексигенных нейронов.

Синдром резистентности к лептину

Синдром резистентности к лептину *in vivo* развивается постепенно, размеры ВЖК увеличиваются, превышая физиологическую норму. Постепенно ВЖК, количество которых в онтогенезе остается неизменным, усиливают накопление ЖК, при этом НЭЖК из межклеточной среды поглощают клетки, которые в норме не накапливают ЖК. Происходит процесс поглощения ЖК по градиенту концентрации и противостоят пассивному накоплению ЖК и ТГ клетки не могут. Для снижения избытка ЖК, клетки начинают биологическую реакцию утилизации и окисляют ЖК, но не в митохондриях, а в пероксисомах, реализуя одновременно α -, β - и ω -окисления ЖК. Итогом трех метаболических путей становится накопление недоокисленных ЖК с цепочками разной длины, которые становятся липотоксичными. Данные механизмы обуславливают различные наследственные орфанные (редкие) метаболические заболевания, как адренолейкодистрофия, функциональная дилатационная кардиомиопатия.

В клетках кардиомиоцитов лептин проявляет защитное действие, подавляя синтез церамидов, что улучшает сократительную способность кардиомиоцитов. В β клетки островков поджелудочной железы как лептин, так и адипонектин подавляют синтез церамидов, активируя синтез и секрецию инсулина, что предотвращает апоптоз клеток поджелудочной железы.

Эксперименты с модельными организмами – крысами с генетическим дефектом синтеза лептина и отсутствием лептиновых рецепторов показали, что отсутствие лептина обуславливает липоидную кардиомиопатию. Переедание и увеличенное количество липидов и глюкозы в пище вызывает трансформацию пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК и накопление ТГ. Так, ВЖК и адипоциты ПЖК реализуют в биологической функции трофологии биологическую реакцию депонирования и эндотрофии [3].

На разных уровнях действие лептина реализуется отдельно – аутокринно в β клетках, перипортальных гепатоцитах, на уровне ПС – в филогенетически ранних ВЖК и на организменном уровне – в ядрах гипоталамуса.

Синдром резистентности к лептину сопровождается его высокой концентрацией (выше 30 нг/мл) при отсутствии эффекта его действия, в том числе и на специфические ядра гипоталамуса, которые перестают получать центростремительную гуморальную информацию, призванную регулировать аппетит путем формирования чувства сытости.

При резистентности к лептину гиперлептинемия сочетается с отсутствием реакции на гормон с последующим сохранением избыточной массы тела и повышенным потреблением пищи. Поскольку гипоталамус опосредует действие лептина против ожирения, одна из гипотез развития резистентности к лептину предполагает снижение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, нарушение которого может быть связано с более высокими

уровнями цитокинов и жирных кислот в плазме у людей с ожирением. Другим предполагаемым механизмом является нарушение передачи сигнала лептина, поскольку некоторые белки способны ингибировать передачу сигналов от цитокиновых рецепторов. Еще одной гипотезой можно считать повышенный стресс эндоплазматического ретикулула, связанный с ожирением, как медиатора резистентности к лептину. Интересно, что воспаление гипоталамуса также становится ключевым механизмом развития резистентности к лептину, поскольку оно может быть ответственным за структурные изменения, приводящие к неэффективным схемам контроля потребления пищи. В качестве раннего ответа на стресс реактивные глиальные клетки способны пролиферировать и приобретать провоспалительное состояние даже в течение нескольких дней до обнаружения значительных изменений массы тела. Эта ранняя воспалительная реакция является нейропротекторной. Однако следующее хроническое воспалительное состояние отвечает за синаптические изменения в гипоталамусе, которые связаны с потерей чувствительности к лептину. Некоторые медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин 1β (IL- 1β) и С-реактивный белок, повышены при ожирении и участвуют в увеличении концентрации циркулирующего лептина в плазме, эти факторы могут быть связаны с гиперлептинемией и возникновением резистентности к лептину. Интересно, что удаление рецептора IL- 1β и рецептора 1 TNF- α у мышей защищает от ожирения, вызванного воспалением и стрессом. Активная форма витамина А, является лигандом различных ядерных рецепторов, в том числе рецепторов к транскрипционным факторам, требуемым для необходимых для экспрессии генов и деления клеток [6,7].

Синдром резистентности к лептину шаг к развитию резистентности к инсулину, хотя прямого влияния филогенетически более ранний лептин к филогенетически более позднему инсулину не оказывает. Повышенная концентрация НЭЖК в плазме крови при высоком содержании лептина становится причиной резистентности не только к лептину, но и к инсулину. При избыточном накоплении ТГ ВЖК, следом накапливать ТГ в избытке начинают филогенетически более поздние инсулинозависимые адипоциты. Предполагается, что усиление пассивного поглощения НЭЖК клетками, которые для накопления липидов не приспособлены (гепатоциты, скелетные миоциты, кардиомиоциты, β -клетки островков) афизиологически приводит к гибели клеток по типу апоптоза, при этом данные клетки противостоять пассивному поглощению не могут. Поглощение и накопление пальмитиновых ТГ приводит к недостаточности энергетики клетки и ее митохондрий. Механизм влияния избытка ТГ на синтез АТФ в скелетных миоцитах изучен недостаточно, предполагается, что *in vivo* в зависимости от особенностей пищевых нутриентов может превалировать потенциально малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и выработки АТФ

и потенциально высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма НЖК+МЖК. Согласно филогенетической теории общей патологии, для реализации биологической функции движения филогенетически более поздние скелетные миоциты и кардиомиоциты поглощают необходимое количество НЖК+МЖК активно в форме неполярных пальмитиновых и олеиновых ТГ в виде ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. В то время как обычные клетки поглощают НЖК+МЖК в виде ассоциаций с белком альбумином. В составе одного олеинового ЛПОНП, скелетный миоцит поглощает примерно 3000 молекул ТГ или 9000 НЖК+МЖК. При реализации биологической реакции эндотрофии (вне приема пищи) кардиомиоциты, как и скелетные миоциты тоже предпочитают поглощать НЖК+МЖК не в форме НЭЖК, а в составе апоЕ/В-100 ЛПОНП. Для обеспечения этого механизма ВЖК и адипоциты высвобождают в межклеточную среду НЭЖК, которые захватывают гепатоциты. Затем НЭЖК этерифицируют вместе с ЖК, синтезированными гепатоцитами *in situ de novo* из глюкозы, формируя олеиновые и пальмитиновые ТГ, далее укрупняя эти частицы до ЛПОНП. Значительные количества НЖК+МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза специфично поглощают только инсулинозависимые клетки. При этом, вероятной причиной афизиологического липоидоза может служить пассивное поглощение НЭЖК в условиях постоянно повышенного уровня их в межклеточной среде и накопление ТГ в цитоплазме инсулинозависимых клеток.

Несмотря на изученные биологические роли лептина и адипонектина в регуляции метаболизма ЖК, воздействию их на формирование в ядрах гипоталамуса чувства насыщения, на настоящее время основой профилактики метаболического синдрома, даже при наследственных формах резистентности к лептину, остается ограничение индукции субстратом. Главная надежда здесь возлагается на реализацию когнитивной биологической функции – интеллект.

В природе за все время филогенетических преобразований организмы никогда не находились и не находятся в условиях достаточности пищи, поэтому в процессе эволюции не были выработаны механизмы борьбы с избыточностью пищевых нутриентов. Отсутствие филогенетических предпосылок лишило и человеческий организм данных механизмов предупреждения ожирения. Поэтому главным путем предупреждения ожирения и метаболического синдрома является ограничение пищи.

Список использованной литературы

1. Добрецов, Г.Е. Влияние жирных кислот на связывающие центры альбумина сыворотки крови человека / Г.Е. Добрецов, Т.И. Сырейщикова, Н.В. Смолина [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – №3. – С.300-303.

2. Наточин, Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий / Ю.В. Наточин. – Текст : непосредственный // Вестник РАМН. – 2007. – №779 (11). – С.999-1010.
3. Титов, В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии /В.Н. Титов. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №10. – С.5-13.
4. Титов, В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз / В.Н. Титов. – М.: ИНФРА-М, 2014. – Текст : непосредственный.
5. 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* / В.Н. Титов. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – №8. – С.4-13.
6. Шамитова, Е.Н. Изучение влияния дефицита витамина А на физиологическое состояние легких / Е.Н. Шамитова, Н.Н. Викторович. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29001>.
7. Шамитова Е.Н. Биохимические аспекты злоупотребления алкоголем / Е.Н. Шамитова, Е.А. Гурьянова. – DOI 10.25589/GIDUV.2018.57.21105. – Текст : электронный // Здравоохранение Чувашии. – 2018. – № 4. – С. 73-82. – EDN YTUGUP.
8. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.30-34. doi: 10.14341/OMET2017130-34.
9. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов LEPR (rs1137100), LRP5 (rs3736228) и LPL (rs320) с риском развития сахарного диабета 2-го типа / О. В. Кочетова, Д. Ш. Авзалетдинова, Л. Ф. Шарипова [и др.] // Генетика. - 2019. - Т. 55. - №4. - С. 458-467. EDN: VVVVHG.
10. Крылов М. Ю. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе / М.Ю. Крылов, Л.И. Беневоленская, В.А. Мякоткин // Научнопрактическая ревматология. - 2010. - №.5. - С. 27-31. EDN: NDIFEV.
11. Особенности пищевого поведения детей младшей возрастной группы, проживающих в условиях урбанизированного города и районных центров / Я.В. Гирш, Т.А. Юдицкая, А.А. Тепляков [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. - 2018.- №2.- С. 47-51. EDN: OUEQRD.
12. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования / Л.С. Намазова-Баранова, К.А. Елецкая, Е.В.

Кайтукова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2018. - V.15. - №4. - С. 333-342. EDN: VJQHXL.

13. Cinti S, De Matteis R, Pico C, Ceresi E, Obrador A, Maffei C, et al. Secretory Granules of Endocrine and Chief Cells of Human Stomach Mucosa Contain Leptin. *Int J Obes* (2000) 24(6):789–93. doi: 10.1038/sj.ijo.0801228

14. Bluher, M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy / M. Bluher. – Текст : непосредственный // *Mol. Metab.* – 2014. – №3 (3). – Pp. 230-240.

15. Koch, C.E. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice / C.E. Koch, C. Lowe, D. Pretz [et al]. – Текст : электронный // *J. Neuroendocrinol.* – 2014. – №26 (2). – Pp. 58-67. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382295/>

16. Otero, Y.F. Liver but not adipose tissue is responsive to the pattern of enteral feeding / Y.F. Otero, T.M. Lundblad, E.A. Ford [et al]. – Текст : электронный // *Physiol. Rep.* – 2014. – №2(2). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24744913/>

17. Rousseau, K. Leptin and seasonal mammals / K. Rousseau, Z. Atcha, A.S. Loudon. – Текст : электронный // *J. Neuroendocrinol.* – 2003. – №15 (4). – Pp.409-414. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622842/>

18. Yang, R. Restoring leptin signaling reduces hyperlipidemia and improves vascular stiffness induced by chronic intermittent hypoxia / Yang R., Sikka G., Larson J. [et al]. – Текст : электронный // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2011. – №300 (4). – Pp. 1467- 1476. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075029/>

19. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus / M. Romanowski, V. Dziedziejko, A Maciejewska-Karlowska [et al.] // *Pharmacogenomics.* - 2015. V.16. - №11. -P. 1243-51.

20. Myers, M. G., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 643–651. doi:10.1016/j.tem.2010.08.002

21. Gong, Y., Ishida-Takahashi, R., Villanueva, E.C., Fingar, D.C., Munzberg, H. and Myers, M.G., Jr et al. (2007) The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *J. Biol. Chem.* 282, 31019–31027

22. Wang, T.-N., Chang, W.-T., Chiu, Y.-W., Lee, C.-Y., Lin, K.-D., Cheng, Y.Y, Huang, M.- C. (2013). Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 29(8), 436 – 443. doi:10.1016/j.kjms.2012.08.041

23. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 921–937.

24. Santos-Alvarez J., Goberna R., Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes // Cell. Immunol. – 1999. – Vol. 194. – P. 6–11.
25. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. Лептин и метаболический синдром. Росс. физиол. журнал. 2010; 96(10): 945 – 965.
26. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region current status. J. Endocrinol. Metabg. 2012; 16(1): 72 – 80.
27. Kien C.L. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. Curr. Diab. Rep. 2009; 9(1): 43 – 50.
28. Алмазов В.А., Благосклонная А.В., Шляхто Е.Н., Красильникова В.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Спб.: Изд-во СПбГМУ. 1999. 208 с.
29. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика. 2004. 168 с