

В.Н. Титов

## **Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологического переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин**

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15-а

*Метаболический синдром, синдром переедания — филогенетически обусловленная последовательность симптомов с единым патогенезом. Этиологический фактор един — повышенное потребление пищи оптимальной по всем иным параметрам. Энтероциты и жировые клетки сальника — раннее в филогенезе, единое, паракринно регулируемое сообщество; реализует оно попеременно биологические реакции экзо- и эндотрофии. Висцеральное ожирение, высокий уровень незатерифицированных жирных кислот (ЖК), формирование в крови пула ЖК в форме мицелл, встраивание их в мембрану эндотелия и увеличение размеров энтероцитов — причина повышения гидродинамического давления. Ассоциаты альбумина с большим, чем физиологическое число ЖК, Толл-подобные рецепторы воспринимают как «не свои» и иницируют реакцию воспаления. В перегруженных липидами клетках формируется «эндоплазматический стресс», нарушен синтез (фолдинг) протеинов и активирована гибель их по типу апоптоза. Висцеральный жир — раннее в филогенезе депо ЖК для реализации биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации, регулировано на уровне паракринных сообществ и анатомически ограничен. Подкожное депо — реализация поздней в филогенезе функции локомоции; в размерах анатомически не ограничен. Висцеральные жировые клетки не имеют рецепторов к филогенетически позднему инсулину (ИНС); специализированными адипоцитами с рецепторами к ИНС и GLUT4 являются клетки подкожного депо ЖК; регулированы они филогенетически поздно гуморальным путем на уровне организма. Лептин — инициатор гуморальной, гипоталамической регуляции *in vivo* размера количественно запрограммированных в онтогенезе висцеральных, не чувствительных к ИНС жировых клеток; предотвращает «эндоплазматический стресс» и апоптоз клеток, призван регулировать количество потребляемой пищи. Лептин иницирует преклонение запасаения ЖК из висцерального пула жировых клеток в подкожный пул адипоцитов. Адипонектин — филогенетически поздний, гуморальный инициатор регуляции с уровня гипоталамуса оптимального числа клеток *in vivo*. Биологически предназначен для регуляции числа (пролиферации) инсулинзависимых адипоцитов в подкожной жировой ткани.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, незатерифицированные жирные кислоты, жировые клетки и адипоциты, лептин и адипонектин

V.N. Titov

## **Biological function of trophology and the pathogenesis of metabolic syndrome — syndrome of overeating. Phylogenetically theory of general pathology, role of leptin and adiponectin**

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, 15A, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia

*Metabolic syndrome (overeating) is a phylogenetically-determined succession of symptoms with the same pathogenesis. There is only one etiological factor, namely, increased consumption of physiologically optimal food. Enterocytes and omental fat cells are a phylogenetically early paracrine-regulated cell community that realizes the biological reactions of exo- and endotrophy. Visceral obesity, high levels of unesterified fatty acids (FA), formation of a pool of micellar FA in the blood, integration of these FA into endothelial cell plasma membrane and enlargement of adipocytes are the causes of hydrodynamic pressure elevation. Toll-like receptors recognize the associates between albumin and greater than physiological number of FA as «foreing» and initiate inflammatory response. «Endoplasm stress» develops in lipid-overloaded cells, protein synthesis (folding) in them is impaired and apoptosis-like cell death is activated. Visceral fat is a phylogenetically early depot of FA to fulfill the biological function of homeostasis, trophology, endoecology and ad-*

aptation; it is regulated at the level of paracrine communities and is anatomically limited. The subcutaneous fat depot fulfills the phylogenetically late function of locomotion; the depot size is not anatomically limited. Visceral fat cells have no receptors for phylogenetically late insulin (INS); specialized adipocytes bearing INS and GLUT4 receptors are cells that form the subcutaneous depot. These cells are regulated by phylogenetically late humoral factors at the entire body level. Leptin is an initiator of humoral hypothalamic regulation of in vivo number of ontogenetically programmed number of visceral INS-insensitive fat cells. It prevents «endoplasm stress» and apoptosis, being designed to regulate the amount of consumed food. Leptin initiates storage of FA from visceral pool into subcutaneous pool. Adiponectin is a phylogenetically late humoral hypothalamic regulatory factor that controls optimal number of fat cells in vivo. Its biological role consists in regulation of the number (proliferation) of insulin-dependent adipocytes in subcutaneous fatty tissue.

**Key words:** metabolic syndrome, unesterified fatty acids, fatty cells and adipocytes, leptin and adiponectin

Согласно филогенетической теории общей патологии, физиологичными параметрами биологической функции трофологии (питания) являются:

1. Отношение белки : жиры : углеводы по энергетической ценности как 1:1:1;
2. Отношение насыщенные жирных кислот (НЖК): мононенасыщенные ЖК (МЖК): ненасыщенные ЖК (ННЖК) + эссенциальные полиеновые ЖК (ПНЖК) как 1:1:1;
3. Содержание пальмитиновой НЖК — не более 15% всего количества ЖК;
4. Отношение  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 ЭС ПНЖК — не менее 1:5;
5. Количество пищи, при котором масса тела остается постоянной [26, 13].

Метаболический синдром (МС), по нашему мнению, синдром переядания; нарушение одного, последнего из параметров. Пища пациентов с МС физиологична по составу всех ингредиентов, только количество ее больше, чем необходимо для поддержания нормального, стабильного индекса массы тела. Патогенез МС можно понять только, если рассматривать его в аспекте филогенетической теории общей патологии.

#### Становление в филогенезе функции энтероцитов, жировых клеток сальника и адипоцитов подкожной жировой ткани

МС посвящены книги и многие статьи; однако изложение патогенеза далеко не однозначно. Разночтения начинаются с термина — синдром. Чаще его рассматривают как кластер (сумму) выявленных в клинике симптомов; один симптом порождает ассоциацию с остальными [16]. Вместе с тем, в греческом языке слово синдром составлено из двух слов: *сопутствие* и *дорога*; с позиций патофизиологии синдром — это группа симптомов, которые объединяет единый патогенез. Руководствуясь первым определением, авторы не соблюдают даже последовательность становления симптомов при описании синдрома. При медицинском же понимании синдрома, появление каждого из клиниче-

ских симптомов (включая содержание анализов в биологических жидкостях, плазме крови) соответствует последовательности их становления в патогенезе. И если авторы предлагают расширить понятие МС (добавить, к примеру, гиперурикемию), единый патогенез обязателен и для новых симптомов [11].

Согласно Reaven, в синдроме X основная роль отведена резистентности к инсулину [32]. В кластер симптомов включены: гипергликемия, гипертриглицеридемия (гиперТГ), низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и артериальная гипертония (АГ). Позже этот кластер симптомов МС назвали — «смертельный квартет»: висцеральное ожирение, гиперТГ, АГ и гипергликемия. Избыток ТГ в жировых клетках сальника, является основой нарушенного при МС метаболизма, в первую очередь жирных кислот (ЖК). Предложено выделять ожирение андроида и гиноидного типов; нарушение метаболизма при андроидальном ожирении более выражено, чем при гиноидном накоплении ТГ в подкожной жировой ткани. Согласно С.М. Лейтесу [7], МС чаще развивается у женщин с оментальным ожирением, гиперТГ при физиологичном уровне спирта ХС, повышении в плазме крови содержания неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), развитию умеренной АГ, гиперТГ и гипергликемии. Измеряя окружность талии, мы получаем представление одновременно о двух пулах — висцеральном пуле жировых клеток и пуле подкожных адипоцитов.

На ранних ступенях филогенеза, группы дифференцированных клеток стали формировать первые, паракринно регулируемые сообщества клеток (ПС). ПС это — филогенетические структурные и функциональные единицы, всех органов, предшественники органов. Они включают три основные пула клеток:

- а) функционально специфичные клетки ПС;
- б) локальный перистальтический насос, который обеспечивает перфузию клеток ПС;
- в) пул рыхлой соединительной ткани (РСТ).

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена, e-mail: vn\_titov@mail.ru

Эти клетки реализуют биологические функции гомеостаза, трофологии, эндоекологии и содержат все клеточные элементы и волокна [14].

Первыми *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), биологические реакции экзо- и эндотрофии (внешнего и внутреннего питания) стали реализовать ПС энтероцитов.

В ПС энтероцитов на ранних ступенях филогенеза произошло разделение функций:

а) энтероциты стали поглощать экзогенные ЖК и этерифицировать их с гидрофильным, трехатомным спиртом глицерином, формируя неполярные триглицериды (ТГ);

б) пул РСТ, жировые клетки запасают в цитозоле НЖК и МЖК в форме ТГ.

Дальнейшее функциональное, анатомическое совершенствование ПС энтероцитов привело к формированию органов реализации биологической функции трофологии. В них энтероциты (тонкий кишечник) реализуют биологическую реакцию экзотрофии после приема пищи, а жировые клетки РСТ (сальник, omentum) — исполняют биологическую реакцию эндотрофии; происходит это в период сна, при гибернации (зимней спячке) и голодании. Позже тонкий кишечник + сальник, энтероциты + жировые клетки РСТ стали в филогенезе единой системой реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Донором ЖК в биологической реакции эндотрофии являются жировые клетки РСТ сальника. Экзогенные и эндогенные, синтезированные из глюкозы НЖК и МЖК можно быстро этерифицировать в ТГ, запасая их в клетках сальника. Столь же быстро можно мобилизовать ЖК из клеток при липолизе олеиновых и, менее быстро, пальмитиновых ТГ в биологической реакции эндотрофии и секретировать их в кровь в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК).

В реализации биологической функции локомоции на более поздних ступенях филогенеза, при начале синтеза инсулина на уровне организма, произошло формирование иного, анатомически не ограниченно пула подкожных адипоцитов. Это пул ЖК с иной функцией; формируют его инсулинзависимые клетки, которые призваны обеспечивать субстратами энергии биологическую функцию локомоции — сокращение поперечнополосатых, скелетных миоцитов, которые реагируют на электрический импульс. С позиций филогенетической теории общей патологии, жировые клетки нового, подкожного пула жировой клетчатки на поздних ступенях филогенеза, одновременно с новыми, скелетными миоцитами, кардиомиоцитами, перипортальными гепатоцитами и макрофагами Купфера, стали инсулинзависимыми. При

экспрессии генов, они начали синтезировать и выставлять на плазматическую мембрану рецепторы к инсулину и глюкозные транспортеры 4 (ГЛЮТ4). Это превратило функциональные клетки РСТ, которые запасали и липиды, в специализированные, инсулинзависимые адипоциты. Не исключено, что инсулинзависимой стала и часть жировых клеток РСТ сальника, как это произошло с перипортальными гепатоцитами. При этом, количество запасенных ЖК в форме ТГ в висцеральном депо жировой ткани (в брюшной полости) может увеличиться лишь ограниченно.

Жировые клетки РСТ филогенетически ранних пулов (оментальный пул и пул забрюшинной клетчатки), не имеют рецепторов и не реагируют на инсулин. Клетки подкожного жирового депо — это филогенетически поздние, специализированные инсулинзависимые адипоциты. Они формируют депо ЖК в форме ТГ для обеспечения субстратами энергии биологической функции локомоции. Они отличаются от клеток висцеральной жировой ткани:

а) механизмами регуляции липогенеза (синтез ЖК) и липолиза (гидролиз ТГ и освобождения НЭЖК);

б) по составу ЖК, которые этерифицированы в ТГ;

в) позиционной специфичности пальмитиновых и олеиновых ТГ.

Это можно понять так, что филогенетически ранних пул висцерального жира в клетках РСТ сальника, может быстро запасать ЖК в форме ТГ и также быстро мобилизовать (освобождать) ЖК в форме НЭЖК. Пул жировых клеток сальника — это пул быстрого депонирования ЖК *in vivo* и пул их быстрого *ex tempore* освобождения при первой соматической необходимости.

Висцеральный жир в жировых клетках РСТ сальника и секретлируемые ими НЭЖК, при регуляции на уровне ПС клеток, предназначены для реализации (обеспечения энергией) филогенетически ранних биологических функций, включая:

- функцию эндоекологии (поддержание «чистоты» межклеточной среды);

- функцию гомеостаза;

- биологическую функцию трофологии — реакцию эндотрофии;

- биологическую функцию адаптации.

В то же время, филогенетически более поздние, специализированные, инсулинзависимые адипоциты пула подкожной жировой ткани, призваны запасать и освобождать в кровотоке НЭЖК для реализации, главным образом, биологической функции локомоции.

Различна и секреция ими гуморальных медиаторов лептина и адипонектина [19].

Функционально гуморальные медиаторы призваны реализовать механизмы обратной связи между:

а) паракринными сообществами филогенетически раннего пула жировых клеток висцерального (метаболического) пула жировой ткани;

б) самого «молодого» *in vivo* пула адипоцитов подкожного жирового депо в реализации биологической функции локомоции на уровне организма.

И хотя при действии инсулина, неспецифические жировые клетки РСТ *in vivo* стали специализированными, подкожными адипоцитами и запасают ЖК в форме ТГ для снабжения ими только инсулинозависимых клеток и реализации биологической функции локомоции, они всегда готовы реализовать филогенетически более раннюю, биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. Это всегда произойдет при образовании «биологического мусора», который подлежит утилизации *in vivo* при действии оседлых, филогенетически ранних макрофагов; они присутствуют во всех пулах жировой ткани. Жировая ткань висцерального депо (сальника) и в меньшей мере адипоциты подкожной жировой клетчатки, всегда готовы смоделировать биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. Было бы «замусоривание» межклеточной среды флогогенами (эндогенными патогенами, инициаторами биологической реакции воспаления) большой молекулярной массы, более 70 кДа, больше молекулы альбумина.

### **Структурные, функциональные нарушения жировых клеток; адипоциты и биологическая функция адаптации, биологическая реакция воспаления**

Паракринные сообщества клеток реализуют:

а) биологическую функцию эндоэкологии и реакцию воспаления;

б) биологическую функцию адаптации, формирование иммунных реакций и секрецию всех гормонов (за исключением инсулина).

Напомним, что синтез гуморальных медиаторов, которые мы именуем гормонами, клетки ПС начали задолго до формирования анатомически изолированной системы желез внутренней секреции на уровне организма; происходит гуморальная регуляция на уровне каждого паракринно регулируемого СК. И если имеются побудительные причины, биологические реакции депонирования, освобождения ЖК, формирования биологической реакции воспаления в жировой ткани способны развиваться локально при секреции гуморальных медиаторов и зависимо от действия эндогенных флогогенов — инициаторов биологической реакции воспаления.

В филогенетически раннем ПС энтероцитов, после реэтерификации длинноцепочечных пальмитиновой, олеиновой, линолевой и линоленовой ЖК в ТГ,

поток лимфы в паракринном сообществе переносит неполярные липиды от энтероцитов к клеткам РСТ сальника. Лимфоток сформировался вначале локально, в отдельных паракринных сообществах для переноса гидрофобных субстратов, более вероятно неполярных липидов — ТГ. Лимфоток функционально объединил энтероциты и жировые клетки сальника, совершая перенос ЖК в форме ТГ в рамках одного паракринно регулируемого функционального ПС. Далее лимфатические пути соединили и иные ПС в одно функциональное целое; было это за миллионы лет до формирования сосудистого русла.

В биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, энтероциты всасывают ЖК (биологическая реакция экзотрофии) и жировые клетки РСТ сальника депонируют их в форме ТГ. В биологической реакции эндотрофии, жировые клетки сальника активируют липолиз ТГ и секретируют освобожденные ЖК в форме полярных НЭЖК в пул межклеточной среды. С ранних ступеней филогенеза, одно паракринное сообщество энтероцитов в биологической функции трофологии, реализует поочередно биологическую реакцию экзо- и эндотрофии. На более поздних ступенях филогенеза для переноса НЖК + МЖК в форме ТГ произошло формирование в лимфо-, кровотоке ассоциатов триглицеридов — хиломикронов; поглощали их только гепатоциты. Позже произошло становление ЛПНП, которые переносили к клеткам все ЖК в форме ТГ (НЖК + МЖК + ННЖК + ПНЖК) и клетки активно их поглощали. Последними в филогенезе сформировались ЛПОНП; они переносят только НЖК + МЖК в форме ТГ и только к инсулинозависимым клеткам [12].

Изменения в биологической реакции эндотрофии в филогенезе явились менее существенными по сравнению с экзотрофией. В межклеточной среде секретированные жировыми клетками НЖК и МЖК в форме полярных НЭЖК, как и миллионы лет ранее, связывает альбумин. На мембране клеток НЭЖК из комплексов с альбумином «извлекает» более гидрофобный белок клатрин; далее клетки поглощают НЭЖК + клатрин путем жидкостного пиноцитоза путем биологической реакции эндоцитоза. Несмотря на наличие многих этапов и белков-посредников, клетки быстро поглощают НЭЖК, однако не активно, а только активировано [36].

Важным совершенствованием биологической реакции локомоции явилось:

а) превращение полифункциональных жировых клеток РСТ висцерального пула сальника в специализированные адипоциты, синтез ими рецепторов к ИНС;

б) формирование второго, после висцерального пула жировых клеток, подкожного пула адипоцитов и депо запасаения НЖК + МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ.



Размеры этого пула не ограничены анатомически и регулированы биологическими регуляторами на уровне организма. Самый поздно сформированный пул клеток *in vivo* — это инсулинзависимые адипоциты и подкожный пул жировой ткани. Наличие *in vivo* двух филогенетически, функционально разных пулов клеток в реализации биологической функции трофологии (пул инсулинонезависимых висцеральных жировых клеток и пул инсулинозависимых подкожных адипоцитов), регуляция их на разных уровнях *in vivo* и является функциональной основой резистентности к инсулину и патогенеза МС, синдрома физиологичного переедания.

В раннем постнатальном периоде количество жировых клеток в сальнике невелико, однако может быть увеличено. При активации пищи (индукция субстратом) число жировых клеток сальника становится «запрограммированным» в постнатальном периоде, в 11—12 лет; далее число жировых клеток не увеличивается. Количество жировых клеток РСТ в сальнике и брюшинной клетчатке онтогенетически индивидуально. Переедание в детском возрасте может сделать число висцеральных жировых клеток больше, инициировать его избыточным количеством поглощаемой пищи; ребенка можно «раскормить». Таким образом, количество жировых клеток в брюшной полости, в рамках становления биологической функции трофологии, запрограммировано в онтогенезе и далее увеличено (уменьшено) быть не может.

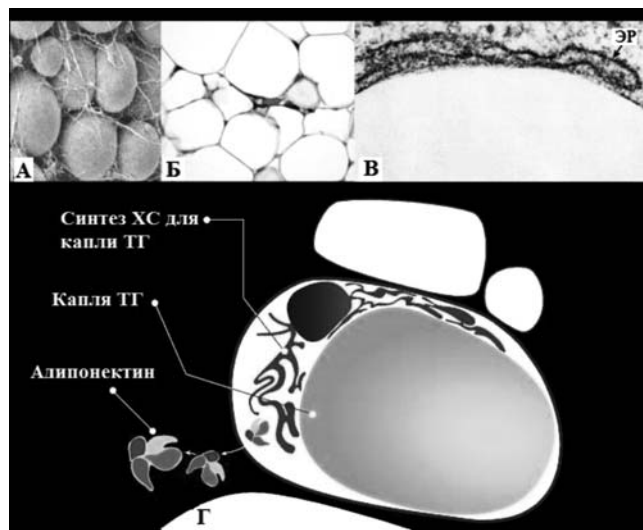


Рис. 1. Морфологические особенности перегруженных физиологичными ТГ жировых клеток, адипоцитов и происходящие нарушения структуры и функции: А — растровая микроскопия; В — световая микроскопия; С — электронная микроскопия; ЭР — эндоплазматическая сеть; Г — функциональная схема.

### Эндоплазматическая сеть, рибосомы, незавершенный фолдинг белков, накопление ТГ и эндоплазматический стресс

Депонирование липидов в клетках РСТ начитается с формирования мелких гранул, которые располагаются в цитозоле среди физиологично локализованных внутриклеточных органелл; большую часть цитозоля занимает эндоплазматическая сеть [34]. Она представлена двумя типами мембран: шероховатые (гранулярные) и гладкие. Вместе они составляют внутриклеточную структуру, которая объединяет все органеллы в функциональное целое и является, по сути, «динамичным скелетом» клетки. Мембраны шероховатой эндоплазматической сети имеют множество рибосом; в них происходит синтез белков. Жировые клетки РСТ висцерального сальника и брюшинной клетчатки при депонировании ЖК, при переедании, накапливают большое количество ТГ. Постепенно формируется одна столь большая капля липидов, что для остальных органелл места практически не остается [29]. Афизиологичное количество накопленных жировыми клетками ТГ можно считать проявлением одной из сторон феномена биологической «липотоксичности». На рис. 1 приведена растровая электронная микроскопия (А) наполненных ТГ жировых клеток, между которыми располагаются коллагеновые, эластичные волокна, единичные фибробласты и филогенетически ранние макрофаги. В жировых клетках практически нет цитозоля (В) и выражено стесненная в объеме эндоплазматическая сеть располагается рядом с большой, единой, гомогенной каплей физиологичных пальмитиновых и олеиновых ТГ (С). Ниже изображен адипоцит с деформированной эндоплазматической сетью (D), в состоянии «эндоплазматического стресса» [33]; в этом состоянии жировые клетки начинают активировать синтез и секрецию гуморального медиатора обратной связи подкожных адипоцитов — адипонектина.

Большая липидная капля ТГ в жировых клетках и адипоцитах выражено нарушает функцию органелл, эндоплазматической сети. Это становится причиной формирования «эндоплазматического стресса», незавершенного фолдинга — синтеза белков с нарушенной конформацией (пространственной формой молекулы), при нарушении активной третичной и четвертичной структуры [28]. Афизиологичная функция рибосом на мембране шероховатой эндоплазматической сети явилось основой того, что часть секретированных жировыми клетками РСТ белков не обладает функциональной активностью. Происходит это при невозможности для рибосом сформировать на нарушенных мембранах эндоплазматической сети правильное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей, их третичную и четвертичную структуру. Белки

после выхода из рибосом, для обретения биологической (каталитической) активности, должны быть «уложены» в стабильные трехмерные структуры; это-го-то и не происходит [37].

Нарушение фолдинга протеинов, синтез биологически неактивных молекул является патологией биологической функции эндоэкологии, активации биологической реакции воспаления с целью поддержать «чистоту» матрикса цитозоля, удаления и утилизации афизиологичных протеинов. «Замусоривание» цитозоля афизиологичными протеинами на аутокринном уровне запускает биологическую реакцию апоптоза и запрограммированную гибель клеток. Конечным продуктом этого являются тельца апоптоза; они «замусоривают» пул межклеточной среды вначале паракринных СК, а далее и организма, активируют биологическую функцию эндоэкологии и запускают биологическую реакцию воспаления [41]. Согласно филогенетической теории общей патологии, реакцию воспаления инициируют эндогенные флогены (денатурированные белки) — «биологический мусор» *in vivo*, а реализуют воспаление функциональные фагоциты — оседлые макрофаги, в том числе и в жировой ткани [38]. В них *in situ* превращаются моноциты гематогенного происхождения, когда они *per diapedesis* из кровотока входят в ткань, в пул межклеточной среды и начинают исполнять обязанности резидентных макрофагов [20].

Становление *in vivo* биологической реакции воспаления можно проследить на основании содержания в межклеточной среде первичных (про- и противовоспалительные цитокины) медиаторов воспаления, а также вторичных медиаторов биологической реакции — белков острой фазы (С-реактивный белок) [25]. Формирование эндоплазматического стресса происходит как при перегрузке физиологичными ТГ висцеральных жировых клеток РСТ, так и инсулинзависимых адипоцитов в пуле подкожной жировой ткани. Как же при накоплении в жировых клетках РСТ висцеральной клетчатки избытка ЖК в форме ТГ, содержание их можно понизить, если уменьшить пассивное поглощение клетками ЖК невозможно?

Максимальная нагрузка ЖК в форме ТГ всех жировых клеток висцерального депо вынуждают их усиленно противостоять перегрузке триглицеридами. Клетки формируют повышенную реакцию на норадреналин при секреции его в нервных окончаниях симпатической нервной системы. Клетки активируют фосфорилирование, активность гормонзависимой липазы и специфичного белка перилипина [22], активируя при этом гидролиз ТГ. Клетки постоянно секретируют в кровь максимальное (физиологично избыточное) количество НЖК + МЖК в форме полярных НЭЖК. Структура липидных капель цитозоля в жировых клетках и адипоцитах во многом сходна [39]. Перилипин

— специфичный белок липидных капель участвует как в формировании одной большой капли липидов из малых, так и в деструкции ее с образованием мелких капель, увеличивая количество освобождаемых жировыми клетками и адипоцитами НЭЖК [40]. Каждая капля липидов в цитозоле окружена монослоем из фосфолипидов и перилипина.

### Регуляция окисления митохондриями ЖК и ГЛЮ на аутокринном уровне

В отличие от стереоспецифичной постгепариновой липопротеинлипазы в плазме крови, гормонзависимая липаза гидролизует ТГ последовательно, быстро на четыре полярные молекулы: три НЭЖК и полярный, гидрофильный спирт глицерин. Содержание НЭЖК в крови при активации липолиза в висцеральной жировой ткани возрастает в 4—6 раз при физиологичных значениях 0,5—0,8 ммоль/л. Секретированные НЭЖК в плазме крови связывает липидпереносящий белок альбумин; концентрация его составляет 0,5 ммоль/л. Каждая молекула альбумина специфично связывает 2 молекулы С16 и С18 НЖК или МЖК; при этом повысить содержание альбумина в плазме крови физиологично невозможно. В этих условиях НЭЖК формируют в межклеточной среде и плазме крови два пула ЖК: а) физиологичный пул НЭЖК + альбумин и афизиологичный пул свободных ЖК (СЖК) [4]. Последние формируют в крови прямые мицеллы; стабильность их в водной среде обеспечивает гидратное окружение — оболочка из воды (рис. 2). Освобожденный при гидролизе ТГ трехатомный, гидрофильный спирт глицерин также оказывается в плазме крови.

Гидрофобные мицеллы из СЖК встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируя в ней афизиологичные, длительно функционирующие гидрофильные поры [3]. Согласно рис. 3, в плазматической мембране всегда есть гидрофобные поры между молекулами ФЛ. Они малоактивны и количество спонтанно, афизиологично входящих в цитозоль  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$  и выходящих ионов  $\text{K}^+$  не требуют активации

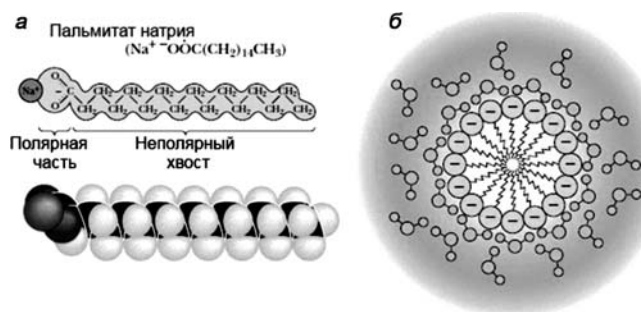


Рис. 2. НЭЖК в плазме крови, которые не связывает АЛБ, становятся СЖК; они спонтанно формируют прямые мицеллярные структуры.

клеточной помпы —  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , АТФ-азы для удаления  $\text{Na}^+$  и возвращения в цитозоль  $\text{K}^+$ . Повышение в цитозоле концентрации  $\text{Ca}^{++}$  и  $\text{Na}^+$  нарушает метаболизм митохондрий на аутокринном уровне и функцию эндотелий (поток) зависимой вазодилатации на уровне организма. Вхождение в цитозоль через гидрофильные поры иона  $\text{Na}$  сопровождаются 7 мол.  $\text{H}_2\text{O}$  в форме гидратной оболочки. Это:

- а) увеличивает высоту плоского эндотелия;
- б) уменьшает просвет артериол мышечного типа;
- в) повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла;
- г) нарушает параметры микроциркуляции.

Нарушение метаболизма тканей и гипоксия, компенсаторно иницируют с уровня сосудодвигательного центра (в рамках биологической функции адаптации, реакции компенсации) повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла; это восстанавливает нарушенную микроциркуляцию. Мы говорим о тех механизмах, которые изложили Ю.В. Постнов и С.Н. Орлов при описании ими мембранной теории АГ [10]. Так, мы полагаем:

- а) переиздание;
- б) депонирование афизиологического количества НЖК + МЖК в форме ТГ в жировых клетках сальника и формирование висцерального ожирения;
- в) секреция в кровь избытка ЖК в форме НЭЖК + СЖК и образование мицелл;
- г) встраивание мицелл в мембрану эндотелия;
- д) формирование липидных, гидрофильных пор;
- е) нарушение состава ионов цитозоля эндотелия при вхождении избытка  $\text{Na}^+$  и потере  $\text{K}^+$ , сужение просвета артериол мышечного типа;
- ж) нарушение функции эндотелий (поток) зависимой вазодилатации;
- з) повышение сопротивления кровотоку в дистальном отделе;
- и) компенсаторное повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла формируют специфичное — НЭЖК зависимое

повышение АД при МС, при синдроме физиологического переиздания.

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза, за миллионы лет до синтеза инсулина, сформировалось биологическое предпочтение (последовательность) в окислении субстратов: митохондрии не начнут окислять в цикле Кребса ацетил-КоА, образованный из глюкозы, пока есть возможность метаболизировать ацетил-КоА из ЖК. Ко времени синтеза инсулина, регуляция метаболизма глюкозы была завершена миллионами лет ранее; места для инсулина в регуляции метаболизма глюкозы не осталось. В то же время, глюкоза — это тоже субстрат для окисления скелетными миоцитами, для синтеза АТФ и реализации биологической функции локомоции. Позднее в филогенезе действие инсулина реализовано, в первую очередь, в регуляции метаболизма субстрата оптимального для реализации биологической функции локомоции — метаболизма ЖК.

Чтобы активировать метаболизм клетками глюкозы и окисление митохондриями ацетил-КоА образованного из глюкозы, инсулин лишает митохондрии возможности окислять ЖК. Действуя в реализации биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, инсулин:

- а) ингибирует гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах;
- б) понижает содержание НЭЖК в межклеточной среде и в цитозоле;
- в) «вынуждает» клетки окислять глюкозу.

При МС, как бы активно инсулин не ингибировал гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах, инсулиннезависимые жировые клетки висцерального депо сальника, особенно при образовании локальных очагов эндогенной биологической реакции воспаления, будут продолжать секретировать НЭЖК. Независимо от источника поступления НЭЖК, при наличии их в межклеточной среде и пассивном поглощении их клетками, они не станут окислять глюкозу. Пока в межклеточной среде и цитозоле есть НЭЖК, клетки метаболизировать глюкозу не будут.

Физиологично, специфично альбумин, в гидрофобных карманах между тремя доменами, связывает две НЭЖК не длиннее  $\text{C18}$ . Но на поверхности альбумина — универсального переносчика, имеется еще 5 мест низкоаффинного связывания; часть из них при конкуренции лигандов может быть так же занята НЭЖК; при этом происходит формирование афизиологичных комплексов альбумин + НЭЖК. Ассоциация с альбумином в межклеточной среде и плазме крови большого количества НЭЖК придает комплексу физико-химическое сходство с липополисахаридами, токсинами грам-отрицательных бактерий [15]. Состоят они, в частности, из протеина А и нескольких НЖК ( $\text{C14-0}$

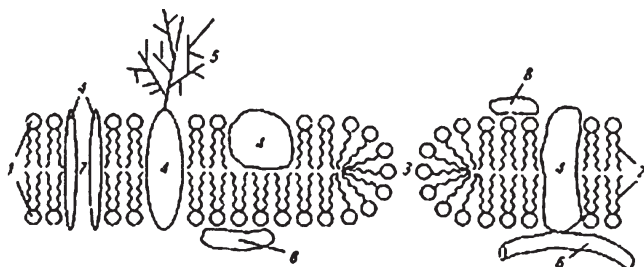


Рис. 3. Формирование в бислоистой структуре ФЛ гидрофильной липидной поры из СЖК:

1 — ФЛ; 2 — СЖК; 3 — гидрофильная липидная пора; 4 — интегральные белки; 5 — гликокаликс; 6 — элемент цитоскелетона; 7 — гидрофобная пора; 8 — белок цитозоля.



миристиновая и С16:0 пальмитиновая). Вероятно, с афизиологичным альбумином + НЭЖК ассоциируется протеин первой линии защиты — белок связывающий липолисахариды; содержание его в крови — это часть системы врожденного иммунитета. Перегруженный ЖК альбумин с 3—4 НЭЖК, Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток, которые призваны дифференцировать *in vivo* все белки по принципу «свой — не свой», распознают такие комплексы как «не свои», как биологический «мусор» и, активируя биологическую функцию эндоекологии, запускают биологическую реакцию воспаления, синдром системного воспалительного ответа. Точечная мутация в структуре гена, выбивание его и выпадение функции Толл-подобных рецепторов-4 исключает развитие индуцированной переяданием биологической реакции воспаления в клетках РСТ висцеральной жировой ткани [23].

Формирование на поздних ступенях филогенеза столь сложного, опосредованного активностью ферментов, рецептора к инсулину на мембране инсулинзависимых клеток [9], создает дополнительные трудности в реализации действия гормона. Нарушение восприятия сигнала инсулина формирует гликопению в цитозоле и на уровне ПС клеток, согласно циклу Рендла, активирует липолиз. После связывания инсулина с рецептором следует выставление на мембрану дополнительного количества GLUT4; активированное поглощение клетками глюкозы возрастает пропорционально гликопении и градиенту концентрации ее межклеточная среда — цитозоль. Это проявляется только в инсулинзависимых клетках, в первую очередь, в скелетных миоцитах. В филогенезе действию инсулина предшествовал инсулиноподобный фактор роста-1; действие его являлось, в большей мере, анаболическим [2].

#### **Лептин и адипонектин — гуморальные регуляторы обратной связи, размеров жировых клеток и числа адипоцитов**

Рассмотрение патогенеза МС с позиций филогенетической теории общей патологии дает представление о различии становления в филогенезе и разной биологической роли висцеральной и подкожной жировой клетчатки. На ранних ступенях филогенеза ПС энтероцитов сформировалось для реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзотрофии (всасывание ЖК энтероцитами) и эндотрофии (секреция ЖК жировыми клетками РСТ в форме НЭЖК). В биологической реакции экзотрофии в энтероцитах происходит ресинтез в ТГ принятых с пищей ЖК, а в гепатоцитах синтез ЖК *in situ de novo* из углеводов пищи и запасание их в жировых клетках сальника [35].

Часть НЭЖК из внутрисосудистого пула межклеточной среды поглощают гепатоциты, этерифицируют ЖК в ТГ, после чего апоВ-100 связывает ТГ в состав пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. Функциональные параметры паракринного сообщества энтероцитов отработаны на ранних ступенях филогенеза, при жизни в третьем мировом океане, когда переядание было практически недостижимо [5]; запастись ЖК *in vivo* кроме висцерального пула жировых клеток было негде. Вся регуляция биологической функции трофологии, как экзотрофии, так и эндотрофии, локализована на уровне паракринных сообществ. Регуляция только последней из функций — локомоции, включая систему инсулина, и подкожное жировое депо адипоцитов, реализована на уровне организма.

На поздних ступенях филогенеза при становлении функции локомоции (движение за счет скелетной, поперечнополосатой, электровозбудимой мускулатуры) произошло формирование системы инсулина. Роль — обеспечение энергией биологической функции локомоции, включая формирование нового депо жировой ткани, запасание субстратов для скелетных миоцитов, НЖК + МЖК в форме ТГ. При становлении функции локомоции произошло формирование и замкнутой системы кровообращения; она представлена филогенетически ранним, дистальным отделом артериол мышечного типа (локальные перистальтические насосы в ПС) и поздним в филогенезе проксимальным отделом — сердце + артерии эластического типа. Для реализации биологической функции локомоции, инсулин сформировал *in vivo* пул инсулинзависимых клеток. Для запасаания субстратов энергии для функции локомоции, на поздних ступенях филогенеза произошло:

а) формирование пула адипоцитов подкожной жировой ткани;

б) ЛПОНП; это высокопроизводительная система предназначена для запасаания, главным образом, в адипоцитах НЖК + МЖК. Эти ЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ, сформированные гепатоцитами, клетки поглощают в ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза, в основном, инсулинзависимые клетки, скелетные миоциты.

Различия между висцеральным и подкожным пулом жировой ткани *in vivo*, мы полагаем, состоят в следующем.

1. Филогенетически ранний пул висцеральных жировых клеток это часть ПС энтероцитов; он реализует *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), биологические реакции экзо- и эндотрофии. Поздний в филогенезе подкожный пул адипоцитов призван реализовать биологическую функцию локомоции. Синдром Berardinelli, при котором *in vivo*



практически нет пула адипоцитов при физиологичном состоянии пула висцеральных жировых клеток, является тому аутосомно-рецессивным подтверждением.

2. Висцеральное депо ЖК — часть ПС энтероцитов и представлено клетками РСТ, которые должны функционально накапливать ЖК в ТГ. На уровне паракринного сообщества клетки РСТ регулируют все биологические функции и реакции метаболизма; делать это они продолжают и в висцеральном пуле сальника. На поздних ступенях филогенеза, гормон экспрессировал синтез жировыми клетками РСТ рецепторов к инсулину, ГЛЮТ4 и превратил их в специализированные адипоциты. Функция адипоцитов регулирована, как и сам инсулин, на уровне организма в биологической функции локомоции (рис. 4).

3. Жировые клетки висцерального пула являются филогенетически ранними и рецепторов к инсулину не имеют. Возможно, что у части жировых клеток сальника и сформировались рецепторы к гормону, как у перипортальных гепатоцитов, однако чувствительность жировых клеток сальника к гормону (ингибирование липолиза) всегда низкая. В то же время, инсулин регулирует все параметры метаболизма адипоцитов *in vivo*.

4. Ни энтероциты, ни клетки висцеральной жировой клетчатки не могут оказать влияния на превращения экзогенных ЖК, поступивших с пищей. В жировом депо происходит накопление всего количества С16:0 пальмитиновой НЖК в пище; уменьшить депонирование невозможно. Это определено тем, что филогенетически ранняя пальмитоил-КоА-десатураза может превратить в С16:1 пальмитолеиновую МЖК



Рис. 4. Два филогенетически, анатомически и функционально разные депо жировой ткани — висцеральный и подкожные пулы.

только малое количество С 16:0 пальмитиновой НЖК; к тому же  $\omega$ -7 пальмитолеиновая МЖК является для человека афизиологичной. И если пища содержит афизиологичное количество пальмитиновой НЖК, то столь же афизиологичными оказываются и пальмитиновые ТГ в адипоцитах как пальмитоил-пальмитоил-олеат глицерол, олеил-пальмитоил-пальмитат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол — трипальмитат.

5. Инсулин определяет и «качественные» параметры ТГ, которые депонированы в адипоцитах подкожного депо. При физиологичном действии инсулина и экспрессии стеарил-КоА-десатуразы, гормон инициирует превращение всей синтезированной в гепатоцитах из глюкозы *in situ de novo* С16:0 пальмитиновой НЖК в  $\omega$ -9 С18:1 олеиновую кислоту с образованием олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол, олеил-олеил-пальмитат и олеил-олеил-олеат. Скорость гидролиза олеиновых ТГ в подкожной жировой ткани намного выше, чем пальмитиновых ТГ. Однако, при резистентности гепатоцитов к инсулину, когда вся синтезированная из глюкозы пальмитиновая НЖК физиологично не превращается в олеиновую, гидролиз ТГ в подкожных адипоцитах становится медленным. Это инициирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и постоянный, потенциальный дефицит *in vivo* энергии, снижение синтеза АТФ по причине недостаточно быстрого образования ацетил-КоА — субстрата окисления в митохондриях.

6. Висцеральные жировые клетки поглощают НЖК, МЖК и ННЖК путем апоВ-100 эндоцитоза в филогенетически ранних ЛПНП; подкожные адипоциты поглощают ЖК в форме ТГ путем более позднего и более производительного апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Количество ЖК в форме ТГ, которые переносят к клеткам филогенетически поздние ЛПОНП, во много раз больше, чем переносят филогенетически более ранние ЛПНП.

7. Филогенетически ранний висцеральный пул жировых клеток анатомически ограничен объемом брюшной полости; число жировых клеток в онтогенезе в сальнике запрограммировано с возраста 11—12 лет; позже число их уже не увеличивается, но и не уменьшается. Число подкожных адипоцитов анатомически не ограничено и при нарушении регуляции нейроэндокринной системой на уровне организма может возрасти значительно.

8. Заполнение жировых клеток и адипоцитов ЖК в форме ТГ происходит в той же последовательности, что и в филогенезе; вначале оментальный пул, далее подкожный. Можно обоснованно полагать, что *in vivo*, функционирует система гуморальных медиаторов, которые регулируют функцию филогенетически раннего и позднего жировых депо.

9. Эволюционно, физико-химически, миллионами лет на уровне аутокринной регуляции определились оптимальные размеры клеток. Это в полной мере относится и к висцеральным клеткам жировой ткани, которые, как и все клетки в биологической функции трофологии, являются субстратзависимыми. Желание *in vivo* депонировать большее количество гидрофобных ТГ не может превзойти величину биологического, анатомического и физико-химического оптимума. Мы обоснованно полагаем, что *in vivo* реализованы гуморальные механизмы, которые регулируют оптимальный объем клеток, в частности, филогенетически ранних висцеральных клеток абдоминальной жировой ткани. Биологическое предназначение этих механизмов — физиологичными методами на уровне организма уменьшить количество потребляемой пищи и уменьшить размеры висцеральных жировых клеток.

10. Запасание субстратов для реализации биологической функции локомоции в адипоцитах подкожной жировой ткани тоже не может быть беспредельными. Вне сомнения, *in vivo* функционируют механизмы, которые регулируют оптимальное число клеток; в первую очередь, адипоцитов подкожного жирового депо. Основное условие — физиологично уменьшить индукцию субстратом, блокировать избыточное потребление пищи и увеличить окисление ЖК в реакциях, которые происходят параллельно окислению ЖК в митохондриях, увеличив окисление НЖК в пероксисомах без образования АТФ. Если сделать это не удастся, гуморальные регуляторы на уровне организма запускают физиологичный процесс гибели клеток по типу апоптоза. Результатом этого является формирование биологической реакции воспаления и синдром системного воспалительного ответа.

Самый эффективный способ уменьшить размеры висцеральных жировых клеток и количество подкожных адипоцитов — усиление потребления ЖК скелетными миоцитами при высокой физической активности, при реализации биологической функции локомоции. Биология миллионы лет в филогенезе совершенствовала биологическую функцию локомоции, которую *Homo sapiens* все в большей мере игнорирует. У человека есть биологическое право — есть что он хочет и сколько хочет; но у него есть и биологическая обязанность — все съеденное истратить.

11. Поскольку пул адипоцитов подкожной жировой ткани сформировался на поздних ступенях филогенеза, регуляция его на уровне организма и взаимодействие с филогенетически более ранним пулом висцеральных жировых клеток, который регулирован в ПС клеток, возможна только гуморальным путем. Реализовать регуляцию можно только на уровне организма путем нейросекреции в ядрах гипоталамуса и эндокринной системы, т.е. гуморальной системе регуляции [8].

Мы полагаем, что филогенетически поздний лептин является гуморальным медиатором обратной связи на уровне организма; призван он отслеживать (регулировать) оптимальные размеры филогенетически ранних [27], запрограммированных в онтогенезе висцеральных жировых клеток. Происходит это путем ингибирования гуморальных механизмов ощущения голода. Однако регуляторная система лептина, направленная на ограничение потребления пищи на уровне организма филогенетически является более поздней. Действие ее приходит в функциональное противоречие с филогенетически ранними механизмами регуляции биологической функции трофологии в ПС клеток. Согласно методологическому принципу биологической «субординации», такая регуляторная система в филогенезе является ранней, действие той и имеет биологическое преимущество.

Согласно биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, индукция субстратом *in vivo* у экзотрофов является облигатной; всю съеденную пищу необходимо полностью усвоить; ведь нет же информации, удастся ли еще раз поесть. В биологической реакции экзотрофии нет ингибиторов, которые бы понижали усвоение пищи. И рассуждения о том, что апоС-III является ингибитором гидролиза ТГ в ЛПОНП и поглощения клетками ННЖК + ПНЖК, лишено основания. Согласно филогенетической теории общей патологии, новая регуляторная система органично надстраивается над более ранней, физиологично, функционально с ней взаимодействует, но изменить регуляторное действие более ранней системы, более поздняя в филогенезе система не может.

Регулировать размеры жировых клеток сальника, лептин может только на уровне организма, в ядрах гипоталамуса; уменьшить количество поступающей пищи — биохимического субстрата лептин может только путем ингибирования чувства голода. Ведь процессы метаболизма основных субстратов *in vivo* регулируются в ПС клеток, а не на уровне организма. Запрограммированная низкая эффективность действия лептина, механизма обратной связи, влечет за собой развитие висцерального (оментального) ожирения [30], высокое содержание в межклеточной среде НЭЖК + альбумин и СЖК в форме мицелл, повышение АД, гиперТГ, гипергликемию, синдром резистентности к инсулину и гиперинсулинемию [6]; так поэтапно формируется МС, синдром физиологичного переедания.

Гуморальный медиатор инсулинозависимых адипоцитов подкожной жировой клетчатки — адипонектин, на уровне организма, биологически призван механизмами обратной связи регулировать оптимальное количество клеток *in vivo* [24], число адипо-

цитов в подкожном жировом депо. Функциональная несостоятельность адипонектина при отсутствии реализации биологической функции локомоции и действие механизмов прямой и обратной связи на уровне гипоталамуса и эндокринной системы, заложена в патогенезе синдрома ожирения [18]. При этом, как и для лептина, биологическая роль адипонектина приходит в функциональное противоречие с биологической функцией трофологии, биологической реакцией экзотрофии. Нейросекреторную же систему гипоталамус + железы внутренней секреции рационально рассматривать как вариант репликации филогенетически ранней гуморальной регуляции с уровня ПС клеток на поздние ступени филогенеза, на уровень организма.

Вероятно, мы полагаем, рационально филогенетически поздние, специализированные, с рецепторами к инсулину клетки подкожной жировой клетчатки именовать адипоцитами. Филогенетически же ранние, полифункциональные, инсулинонечувствительные клетки сальника именовать жировыми клетками. Создается такое впечатление, что гуморальную систему механизма обратной связи, лептина и адипонектина, необходимо дополнять реализацией биологической функции интеллекта, когнитивной функцией. Одновременно необходимо активировать и биологическую функцию локомоции, Ведь для реализации именно этой функции и произошло на поздних ступенях филогенеза формирование системы инсулина и всех инсулинозависимых клеток, включая скелетную мускулатуру и адипоциты подкожной жировой клетчатки.

Рассматривая особенности метаболических пандемий в странах средиземноморья, видно, что существенное снижение заболеваемости в популяции атеросклерозом все-таки сочетается с высокой частотой МС [21]. Это означает, что само совершенное антиатерогенное питание может способствовать развитию МС, если количество пищи превышает физиологические параметры [31]. Происходит это в тех случаях, когда самой совершенной по составу ЖК, самой антиатерогенной пищи оказывается больше физиологической потребности организма. Метаболический синдром — сформированный в течение миллионов лет, на многих ступенях филогенеза, синдром переедания физиологической по всем параметрам пищи, за исключением ее количества. Это и составляет основу лечения и профилактики метаболического синдрома — ограничение индукции физиологическим субстратом [1]. Эффективных механизмов противостояния перееданию *in vivo* на ступнях филогенеза не создано. Эффективной в данной ситуации может оказаться только биологическая функция интеллекта. Если переедание длится годами, в определенном числе на-

блюдений, одной диетотерапии для нормализации индукции субстратом может оказаться явно недостаточной. На повестку дня встанет вопрос о необходимости начала гиполипидемической терапии [1, 17]. Рациональным может оказаться и медикаментозная коррекция афизиологичной активации липолиза в условиях реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, когда избыточная секреция в кровь НЭЖК, пула СЖК становится причиной нежелательных осложнений. Эти вопросы коллегиально решают терапевты, кардиологи, эндокринологи, липидологи и клинические биохимики.

### Список литературы

1. Алмазов В.А., Благодосклонная А.В., Шляхто Е.Н., Красильникова В.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
2. Анисимов В.Н. Роль системы гормонов роста — инсулиноподобный фактор роста-1 — инсулин в старении и долголетию: эволюционный аспект // Росс. физиол. журнал. — 2008. — 94 (9). — С. 1092—1109.
3. Белослудцев К.Н., Миронова Г.Д. Митохондриальная липидная пальмитат/ $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированная пара и ее возможная роль в деградации нервных клеток // Патол. физиол. и эксп. терапия. — 2012. — 3. — С. 20—32.
4. Заводник И.Б., Лапишина Е.А., Брышевская М. Эффект свободных жирных кислот на состояние липидного и белкового компонентов мембран // Биол. мембраны. — 1995. — 12 (5). — С. 516—523.
5. Караман Ю.К. Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке: Автореф. дисс. 03.03.01, 03.01.04. — Владивосток, 2011.
6. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.Б., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. — 2012. — 18 (2). — С. 164—176.
7. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Медицина, 1967. — 386 с.
8. Панков Ю.А. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета // Молекулярная биология. — 2013. — 47 (1). — С. 38—49.
9. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секреторируемых факторов // Биохимия. — 2013. — 78 (1). — С. 14—26.
10. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М.: Медицина, 1987. — 192 с.
11. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клин. лаб. диагностика. — 2012. — 36. — С. 7—10.
12. Тутов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез «метаболических пандемий». Сахарный диабет. — М.: ИНФРА-М, 1914. — 222 с.
13. Тутов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий» // Клин. медицина. — 2013. — 4. — С. 4—11.



14. **Тумов В.Н.** Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. — М.: ИНФРА-М, 2013. — 335 с.
15. **Тумов В.Н., Дугин С.Ф.** Синдром транслокации, липосахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления // Клини. лаб. диагностика. — 2010. — 4. — С. 21–37.
16. **Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н.П., Яковлев В.Н.** Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний // Клини. медицина. — 2012. — 2. — С. 70–73.
17. **Чазова Е.И., Мычка В.Б.** Метаболический синдром. — М.: Медиа Медика, 2004. — 168 с.
18. **Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И.** Лептин и метаболический синдром // Росс. физиол. журнал. — 2010. — 96 (10). — С. 945–965.
19. **Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М.** Жировая ткань как эндокринный регулятор (Обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — 1 (11). — С. 32–43.
20. **Шварц В.** Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии. — 2009. — 55 (4). — С. 44–49.
21. **Anagnostis P.** Metabolic syndrome in the Mediterranean region current status // J. Endocrinol. Metab. — 2012. — 16 (1). — P. 72–80.
22. **Douglas R.S., Bell C.** Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 276–284.
23. **Fessler M.B., Rudel L.L., Brown M.** Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. — 2009. — 20 (5). — P. 379–385.
24. **Fève B.** Adiponectin: an anti-carcinogenic adipokine? // Ann. Endocrinol. — 2013. — 74 (2). — P. 102–105.
25. **Gregor M.F., Hotamisligil G.S.** Inflammatory mechanisms in obesity // Annu. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 29. — P. 415–445.
26. **Grundy S.M.** Metabolic syndrome pandemic // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 629–636.
27. **Guo S., Gonzalez-Perez R.R.** Notch, IL-1 and leptin crosstalk outcome (NILCO) is critical for leptin-induced proliferation, migration and VEGF/VEGFR-2 expression in breast cancer // PLoS ONE. — 2011. — 6 (6). — P. 21467–21478.
28. **Hummasi S., Hotamisligil G.S.** Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes // Circ. Res. — 2010. — Vol. 107. — P. 579–591.
29. **Jensen M.D.** Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — 93 (1). — P. 57–63.
30. **van der Kallen C., van Greevenbroek M., Stehouwer C., Schalkwijk C.G.** Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the development of diabetes: is there a role for adipose tissue and liver? // Apoptosis. — 2009. — 14 (12). — P. 1424–1444.
31. **Kien C.L.** Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats // Curr. Diab. Rep. — 2009. — 9 (1). — P. 43–50.
32. **Matsusava Y., Funahashi T., Nakamura T.** The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism // J. Atheroscler. Thromb. — 2011. — Vol. 18. — P. 629–639.
33. **Mondal A.K., Das S.K., Varma V.** et al. Effect of endoplasmic reticulum stress on inflammation and adiponectin regulation in human adipocytes // Metab. Syndr. Relat. Disord. — 2012. — 10 (4). — P. 297–306.
34. **Paar M., Jungst C., Steiner N.A.** et al. Remodeling of lipid droplets during lipolysis and growth in adipocytes // J. Biol. Chem. — 2012. — 287 (14). — P. 11164–11173.
35. **Panchal S.K., Brown L.** Rodent models for metabolic syndrome research // J. Biomed. Biotechnol. — 2010. — Vol. 2011. — P. 14–23.
36. **Sethi J.K., Vidal-Puig A.J.** Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation // J. Lipid. Res. — 2007. — 48 (6). — P. 1253–1262.
37. **Tramontato A.** Integral and differential form of the protein folding problem // Physics. Life. Rev. — 2004. — Vol. 1. — P. 103–127.
38. **Tripathi Y.B., Pandey V.** Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses // Front. Immunol. — 2012. — Vol. 3. — P. 240–248.
39. **Wajchenberg B.L.** Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // Endocr. Rev. — 2000. — 21(6). — P. 687–738.
40. **Wang H., Sreenevasan U., Hu H.** et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria // J. Lipid. Res. — 2011. — 52 (12). — P. 2159–2168.
41. **Weisberg S.P., McCann D., Desai M.** et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–808.

Поступила 10.01.14