

---

# БИОХИМИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

---

Жировая ткань представляет собой совокупность клеток адипоцитов (лат. *adeps* – жир, и *kytos* – полый пузырек), главной функцией которых является запасание энергии в виде жира. В состав структуры жировой ткани, наряду с адипоцитами и преадипоцитами, входят фибробласты, тучные клетки, клетки нервной ткани и эндотелия, макрофаги.

Выделяют два вида жировой ткани – **белая** и **бурая**, которые отличаются друг от друга по выполняемым функциям, роли в организме и предназначению. Белая жировая ткань имеет белый или желтоватый цвет, в то время как бурая жировая ткань имеет действительно бурый, коричневатый цвет, который обусловлен высокой васкуляризацией и большим количеством митохондрий с находящимися в них цитохромами. У человека белой жировой ткани гораздо больше, чем бурой. В организме здорового взрослого на нее приходится около 15% общей массы тела.

Жировая ткань распределяется в организме неравномерно. Выделяют два типа расположения: центральный (абдоминальный, андроидный, тип яблока) и периферический (гиноидный, тип груши). При центральном типе ожирения жир откладывается главным образом в брюшной полости, при периферическом – больше под кожей. При центральном типе ожирения вокруг внутренних органов имеется больше бурого жира, при периферическом ожирении под кожей откладывается метаболически неактивный белый жир. Последствия центрального и периферического ожирения также различны. Диабет, гипертония, атеросклероз – это осложнения андроидного ожирения.

## БЕЛАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

### СТРОЕНИЕ

Адипоциты белой жировой ткани – крупные клетки сферической формы, обычно диаметром от 30 до 70 мкм, однако эти клетки могут увеличивать свой диаметр в 20 раз, а свой объем в несколько тысяч раз.

В процессе эмбрионального развития жировая ткань развивается из мезенхимы – эмбриональной соединительной ткани. Мезенхима дает начало всем остальным клеткам соединительной ткани, в том числе и адипоцитам. Человек рождается с готовыми жировыми отложениями, которые начинают формироваться на 30 неделе внутриутробного развития.

Зрелые жировые клетки у взрослого не делятся, но клетки-предшественники адипоцитов имеются на протяжении всей жизни и в норме делятся только в двух жизненных периодах – последний триместр эмбрионального развития и пубертатный период. Однако в любом возрасте при избыточном накоплении жира в клетке (**гипертрофии**) и достижении критической массы преадипоциты получают сигнал и начинают делиться (**гиперплазия**). И если у обычного худощавого человека количество адипоцитов около 35 млрд, то при ожирении оно способно увеличиться в 4 раза. При похудении адипоциты не исчезают, а только уменьшаются в размере.

Адипоцит, как правило, почти полностью заполнен большой липидной каплей, которая составляет 65-85% массы и оттесняет митохондрии и ядро клетки на периферию, в узкое свободное от жира пространство вблизи плазматической мембраны. Липидная капля покрыта **мембраной**, состоящей из монослоя фосфолипидов, жирнокислотные остатки которых по-

гружены внутрь, а также из встроенных в мембрану и покрывающих ее комплексов белков (**перилипин** и **адипофилин**). Основную часть липидов составляют триацилглицеролы, присутствуют также холестерол (ХС), диацилглицеролы (ДАГ) и свободные жирные кислоты (СЖК).

### ФУНКЦИИ

1. **Термоизолирующая** – развитая жировая ткань образует теплоизоляционный слой, защищающий организм от действия очень низких температур. Особенно хорошо это проявляется у животных Арктики и Антарктики (тюлени, моржи, пингвины).

2. **Механическая защита** органов и создание "ложи", например, "жировая подушка" почки удерживает ее на месте.

3. **Пластическая** функция заключается в том, что белая жировая ткань замещает ткань некоторых органов при их инволюции. Примерами являются тимус, молочные железы, костный мозг.

4. **Регуляторная** функция. Являясь одним из компонентов стромы костного мозга, белый жир формирует микроокружение для развивающихся форменных элементов крови и обеспечивает их питательными веществами и ростовыми факторами.

5. **Резервно-энергетическая** (подробно см ниже) – большую часть массы адипоцитов составляют триацилглицеролы (ТАГ), являющиеся энергетическим субстратом.

6. **Эндокринная функция** (подробно см ниже). Жировая ткань является активным эндокринным органом, выделяющим разнообразные биологически активные молекулы.

7. Также функцией жировой ткани является **депонирование** жирорастворимых витаминов А, D, Е. С некоторым усилением к функции адипоцитов можно отнести связывание и накопление вредных гидрофобных соединений, и препятствование их переносу в другие ткани, т.е. пассивное обезвреживание, например, как в случае с избытком билирубина при гемолизе.

### РЕЗЕРВНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ

По сравнению с углеводами для целей накопления энергии жиры имеют преимущество – они могут накапливаться в большом количестве, не связывая воду, и в расчете на единицу веса в них содержится в два раза больше энергии. При окислении 1 грамма ТАГ образуется 9,3 ккал (38,9 кДж) тепла.

Адипоциты метаболически очень активны, быстро отвечают на гормональные сигналы между печенью, скелетными мышцами и сердцем. Как и другие типы клеток, адипоциты активно осуществляют гликолиз, используют цикл лимонной кислоты для окисления пирувата и жирных кислот и проводят окислительное фосфорилирование до конца.

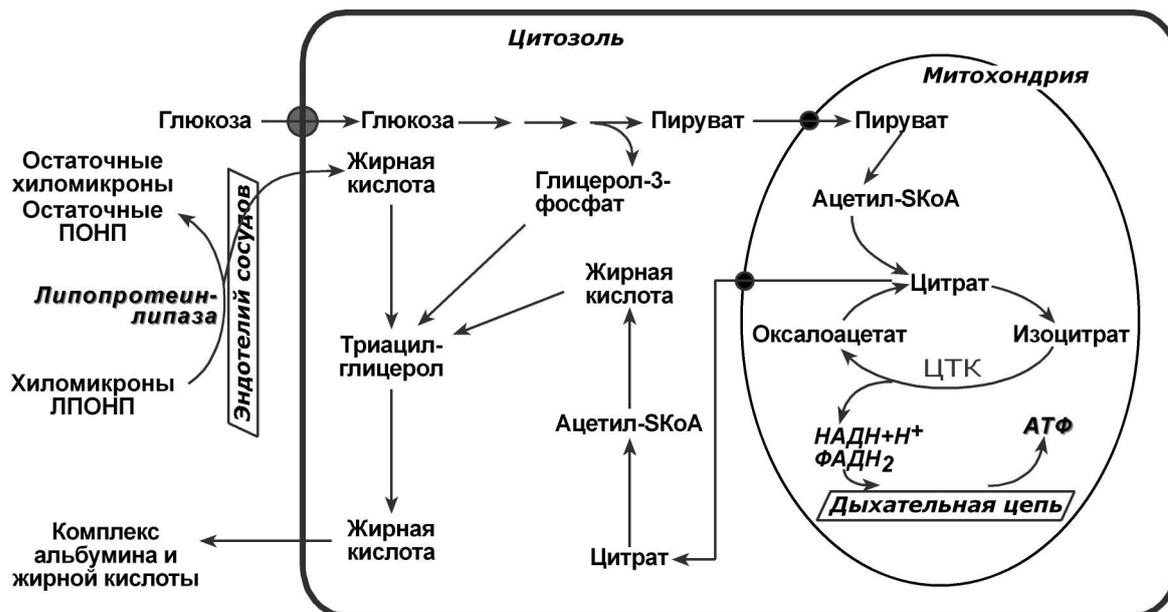


Схема метаболизма глюкозы и липидов в адипоците

### Запасание жира

При интенсивном потреблении углеводов жировая ткань может превращать глюкозу (через пируват и ацетил-SоА) в жирные кислоты, переводить их в состав триацилглицеринов и хранить в виде больших жировых капель, хотя, считается, что у человека синтез жиров происходит большей частью в гепатоцитах.

Запасы триацилглицеринов в адипоцитах пополняются из печени (переносятся кровью в виде ЛПОНП) и из кишечного тракта (переносятся в хиломикронах) после приема пищи, богатой жирами. Объем жирового депо у взрослого человека с нормальной массой достаточен для удовлетворения потребностей в энергии на протяжении 35-40 суток полного голодания.

### Мобилизация жира

В настоящее время, после открытия в 2004 году адипоцитарной триглицеридлипазы (ATGL, деснутрин), классическая концепция липолиза получила новое прочтение. ATGL несет ответственность за большую часть липолитической активности как в базальных, так и в стимулированных условиях.

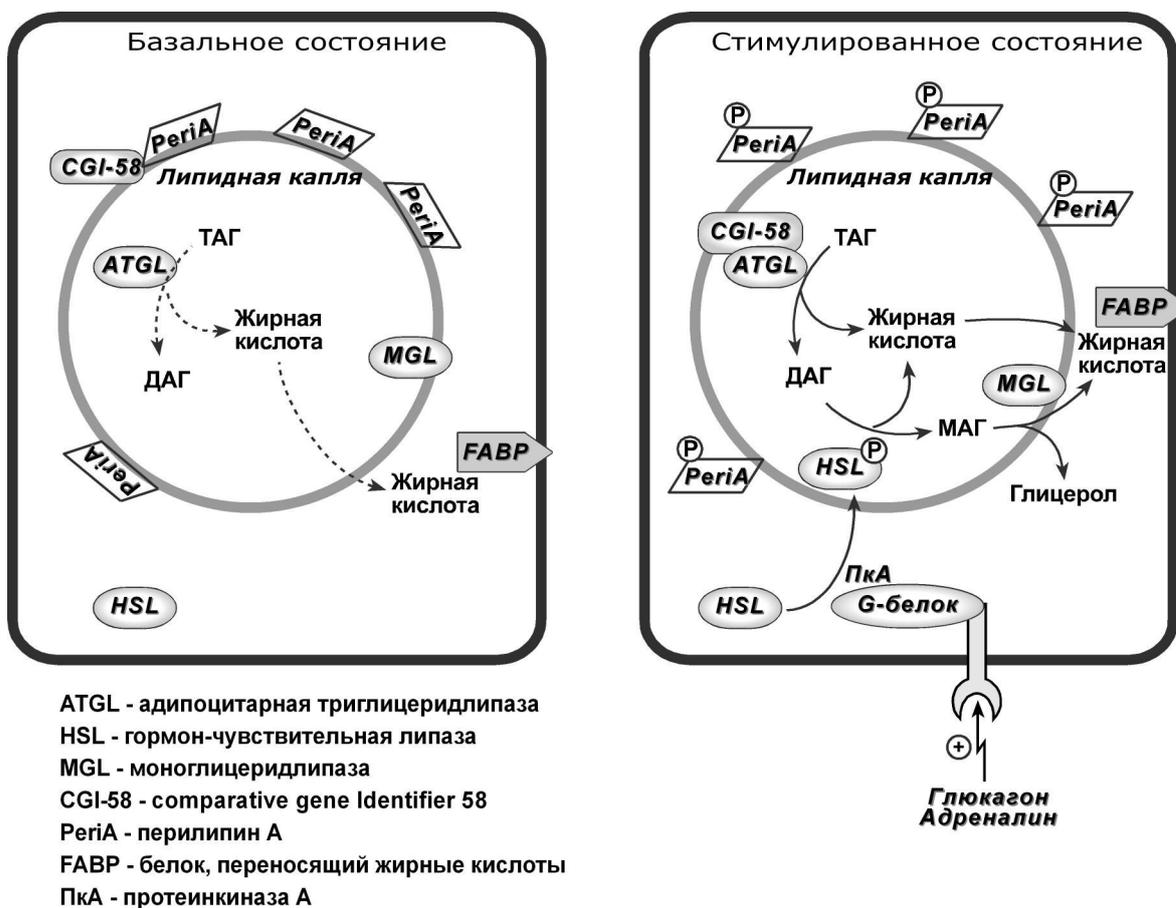
В обычных условиях на поверхности липидной капли находятся **перилипин**, **ATGL** и ее коактиватор под названием **CGI-58** (*comparative gene identification-58*, или также *Abhd5*, *abhydrolase domain-containing 5*). Гормон-чувствительная липаза (**HSL**, *hormone sensitive lipase*) и белок, переносящий жирные кислоты (**FABP**, *fatty acid binding protein*) в это время преимущественно находятся в цитоплазме.

В **спокойном** адипоците ATGL отщепляет жирные кислоты (C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>) во 2-м положении триацилглицерола с образованием продукта 1,3-ДАГ (**базальный липолиз**).

#### В стимулированной клетке

- **перилипин**, фосфорилируемый протеинкиназой А, изменяет свою структуру и уходит от поверхности капли в цитозоль,
- **белок CGI-58** отделяется от перилипина и присоединяется к ATGL, формируя с ней активный комплекс и меняя ее специфичность.
- **ATGL**, после связывания с CGI-58, начинает отщеплять жирные кислоты в 1-м положении, продуцируя 2,3-ДАГ, именно который является субстратом гормон-чувствительной липазы (HSL),

- **гормон-чувствительная липаза (HSL)** фосфорилируется протеинкиназой А и/или протеинкиназой G и в такой активной форме мигрирует к поверхности липидной капли. Отсутствие перилипина позволяет HSL подобраться к поверхности липидной капли, где она гидролизует 2,3-диацилглицеролы до моноацилглицеролов и свободной жирной кислоты. Хотя главным субстратом HSL являются диацилглицеролы, также она может гидролизовать ТАГ и МАГ, в соотношении скоростей гидролиза 20 : 2 : 1 для ДАГ:ТАГ:МАГ соответственно.
- **МАГ-липаза** находится как в цитозоле, так и на поверхности липидной капли и специфична к моноацилглицеролам.



Регуляция липолиза в базальном и стимулированном состоянии

Основную роль в липолизе играет изменение состояния **перилипина** под воздействием протеинкиназы А. Фосфорилирование гормон-чувствительной липазы, хотя и повышает ее активность в 2-3 раза, тем не менее, не способно обеспечить возрастание общей мощности процесса до 50 раз, которое наблюдается при гормональной стимуляции.

Жирные кислоты покидают жировую клетку и переносятся кровотоком, связываясь с сывороточным альбумином; затем они освобождаются от альбумина и проникают в мишеневые клетки с помощью белков-переносчиков жирных кислот.

**Базальный распад и синтез** триацилглицеролов в жировой ткани объединены в **субстратный цикл**. Продукт малоактивной ATGL – 1,3-ДАГ является предпочтительным субстратом одного из ферментов синтеза триацилглицеролов – **ДАГ-ацил-трансферазы**. В результате ATGL и ДАГ-ацил-ТФ действуют скоординированно и поддерживают цикл гидролиз-реэтерификация ТАГ. В состоянии покоя около 30% жирных кислот, высвобожденных при участии малоактивной ATGL, выходят в кровь, остальные 70% входят обратно в состав триацилглицеролов.

## ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ

Жировая ткань представляет интересный феномен, когда скопление неспецифических гормон-продуцирующих клеток образует полноценный эндокринный орган.

Часть из гормонов жировой ткани (**адипокинов**) продуцируется непосредственно адипоцитами, а часть – нежировыми клетками. Так, например, синтез лептина адипоцитами превышает таковой для иных клеток, секреция адипонектина теми и другими примерно одинакова, а продукция ФНО и ИЛ-6 в жировых клетках в несколько раз слабее, чем в нежировых. Из этого вытекает, что соотношение числа и размеров адипоцитов и неадипоцитов играет реальную роль в ее эндокринной функции.

Концентрация адипокинов в жировой ткани часто ниже, чем в общем кровотоке, что свидетельствует более об их ауто- и паракринных свойствах, чем об эндокринных эффектах.

### ЛЕПТИН

Лептин – один из основных гормонов жировой ткани. Он играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза, сигнализируя головному мозгу о запасах жира в организме.

Экспрессия мРНК гена *ob*, кодирующего лептин, зависит отряда факторов. Размер адипоцитов – первостепенная составляющая в синтезе лептина, т.к. большие жировые клетки продуцируют больше лептина. Такие гормоны как глюкокортикоиды, эстрогены и инсулин также повышают этот процесс.

Лептин взаимодействует со специфическими рецепторами в гипоталамусе (паравентрикулярными, латеральными, вентромедиальными, дорсомедиальными), что приводит к подавлению синтеза орексигенных пептидов и стимуляции анорексигенных факторов. Пищевое поведение снижается через подавление экспрессии генов и биосинтеза белков, стимулирующих аппетит и пищевое поведение – **нейропептида Y**, **AGRP-белка** и **меланин-концентрирующего гормона**. Параллельно лептин активирует экспрессию генов  **$\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона** и **CART** (*cocaine amphetamine regulated transcript*) в других нейронах, отвечающих за снижение пищевого поведения.

Кроме того, лептин является гипоталамическим стимулятором симпатической нервной системы, инициатором несократительного термогенеза благодаря экспрессии UCP-1 в адипоцитах бурой жировой ткани, что увеличивает основной обмен и тепловое рассеяние.

Кроме прямых липостатических функций, лептин обладает многими эндокринными и нейроэндокринными функциями, модулируя активность тиреотропной, соматотропной, кортикотропной и гонадотропной осей, изменяя чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и печени.

### АДИПОНЕКТИН

Адипонектин – полипептид, секреция которого стимулируется инсулином. Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. В отличие от других адипокинов его концентрация снижается при ожирении и при инсулинорезистентности. Вероятно, адипонектин влияет на активность TNF- $\alpha$  и выполняет защитную роль при гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклерозе.

### РЕЗИСТИН

Резистин синтезируется преимущественно преадипоцитами и, в меньшей степени, зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани.

Действие резистина вызывает контринсулярное действие – прекращение инсулин-стимулированного входа глюкозы в адипоцит, нарушение толерантности к глюкозе и разви-

тие инсулинорезистентности. Резистин играет ключевую роль в появлении избыточной массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа.

### **АДИПСИН**

Адипсин животных и человека идентичен фактору D комплемента. Экспрессия адипсина регулируется инсулином и глюкокортикоидами.

### **ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ $\alpha$**

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (кахексин) синтезируется преадипоцитами и зрелыми адипоцитами висцеральной и подкожной жировой тканей. Его синтез повышается при ожирении и коррелирует с массой жировой ткани и инсулинорезистентностью.

Под влиянием ФНО- $\alpha$  снижается активность инсулинового рецептора, уменьшается экспрессия ГлюТ-4 в миоцитах и адипоцитах, через активацию гормон-чувствительной липазы возрастает липолиз. ФНО- $\alpha$  изменяет экспрессию ряда других адипокинов – адипонектин, интерлейкин-6, лептин и ингибитор активатора плазминогена-1.

В жировой ткани он влияет на дифференцировку адипоцитов, оказывая тормозящее действие на экспрессию транскрипционных факторов, вовлеченных в адипогенез. В виду этого предполагается, что он селективно стимулирует апоптоз в клетках-мишенях и может снижать как объем, так и число жировых клеток.

### **ИНТЕРЛЕЙКИН-6**

Интерлейкин-6 является полифункциональным цитокином, более 30% его содержания обеспечивается жировой ткани, в основном висцеральными адипоцитами, которые образуют его в 2-3 раза больше, чем подкожные. На синтез интерлейкина-6 влияет фактор некроза опухоли  $\alpha$ , глюкокортикоиды и катехоламины.

Интерлейкин-6 оказывает тормозящее влияние на адипогенез и способствует снижению секреции адипонектина. В связи со спецификой расположения висцеральной жировой ткани секретируемый ею интерлейкин-6 оказывает прямое воздействие на метаболизм веществ в печени, также снижает синтез липопротеинлипазы в жировой ткани. Этот цитокин стимулирует термогенез и активность адреналовой системы, подавляет активность гормонов половой системы, секрецию тиреотропного гормона, нарушает цикличность секреции лютеинизирующего гормона.

### **ВИСФАТИН**

Висфатин синтезируется преимущественно в висцеральной жировой ткани. Он обладает инсулин-имитирующим действием, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами. Подобно инсулину, висфатин связывает инсулиновый рецептор и имитирует эффекты инсулина.

Отмечено повышение концентраций циркулирующего висфатина у здоровых добровольцев при гипергликемии.

### **АПЕЛИН**

Апелин (APLN) секретируется, кроме жировой, и в других тканях – почках, мозге, сердце. Его производство адипоцитами увеличивается во время дифференцировки и стимулируется инсулином.

Влияние апелина на сосудистую систему способствует образованию новых кровеносных сосудов, высвобождает NO, расслабляя стенку артерий, стимулирует сократительную способность миокарда. В мозгу апелин участвует в регуляции потребления воды, снижает секрецию вазопрессина и задействован в регуляции аппетита.

У больных ожирением с гиперинсулинизмом плазменные значения этого адипокина существенно повышены, действие апелина в норме угнетает секрецию инсулина.

## ЭСТРОГЕНЫ

В жировой ткани содержится фермент ароматаза (изоформа цитохрома P450), которая преобразует тестостерон в эстрадиол. Также ароматаза представлена в других тканях, включая гонады, мозг, кровеносные сосуды, кожу, волосяные фолликулы, кости, эндометрий. Наиболее высокой ароматазной активностью отличается жировая ткань брюшной стенки.

Физиологически роль ароматазы важна в жировой ткани у женщин во время менопаузы, когда продукция эстрадиола в яичниках существенно ослабевает. У мужчин активность фермента проявляется при андрогенном типе ожирения, которое связано с накоплением жира на животе и висцерального жира.

## ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ МАССУ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Как и многие медицинские проблемы, изменение размера жировой ткани имеет в своей причине наследственную природу или влияние внешних условий на организм, либо возникает как следствие заболеваний органов и систем.

1. Наследственные факторы:

- конституциональный тип человека, а именно **гиперстеничный** (эндоморфный), **нормостеничный** (мезоморфный), **астеничный** (экторморфный). Отличия между разными типами телосложения заключаются в скорости набора или снижения мышечной, жировой или общей массы тела.
- гормональный фон,
- врожденные особенности метаболизма (холостые циклы).

2. Внешние факторы – образ жизни:

- привычки и предпочтения в еде,
- распорядок дня,
- физическая активность.

Эти факторы являются **первопричиной** динамики жировой массы тела – возникает первичное ожирение, первичное истощение.

3. Заболевания органов и систем отражаются на состоянии жировой ткани и, соответственно, на массе тела в результате изменения рациона и частоты питания, снижения или усиления аппетита. Особенно ярко проявляется проблема при онкологических заболеваниях, нарушении желудочно-кишечного тракта и гормональных проблемах. Изменение массы тела в этом случае являются **вторичными** – вторичное ожирение, вторичное истощение.

## ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА

**Инсулин** активирует ферментные системы, ответственные за липогенез и тормозит ферментные системы ответственные за липолиз. Чем больше количество глюкозы в крови, тем больше в крови инсулина, тем больше поступает в адипоцит из крови глюкозы, глицерина и жирных кислот, тем больше образуется внутриклеточного жира. Поэтому избыточное употребление пищевых углеводов влечёт за собой увеличение количества жира в адипоцитах.

Еще один гормон, обеспечивающий запасание жира – **пролактин** или лактотропный гормон. Метаболические эффекты пролактина заключаются в повышении липолитической активности плазмы крови и перехода жирных кислот в ткани, усилении реакции инсулина на введение глюкозы. Особенно ярко проявляются эффекты пролактина во время беременности и после родов, когда количество пролактин-синтезирующих клеток в гипоталамусе увеличивается. Зачастую это количество сохраняется и после родов, что может вызывать ожирение. Секреция пролактина подвержена многим регуляторным влияниям. Например, образуемый

при обезвоживании или гипонатриемии ангиотензин II стимулирует секрецию пролактина. Стимулятором секреции пролактина является и тиреотропин-рилизинг-фактор гипоталамуса. При первичной недостаточности тиреоидных гормонов по механизму обратной отрицательной связи повышается синтез этого фактора в гипоталамусе и накопление пролактина в крови. Проявлением такого явления могут быть галакторея, отсутствие овуляции, аменорея и бесплодие.

Гормоны катехоламины: **адреналин и норадреналин** активируют как липогенез, так и липолиз в адипоцитах. Свое влияние на эти два противоположных процесса катехоламины реализуют через разные адренорецепторы адипоцитов –  $\alpha_2$ -адренорецепторы и  $\beta$ -адренорецепторы. Действие катехоламинов через  $\alpha_2$ -адренорецепторы активирует в адипоците липогенез, влияние через  $\beta$ -адренорецепторы – липолиз.  $\alpha_2$ -Адренорецепторы имеют большее сродство к катехоламинам, поэтому соединение катехоламинов с  $\beta$ -адренорецепторами происходит только тогда, когда свободных  $\alpha_2$ -адренорецепторов уже нет. Иными словами, когда концентрация катехоламинов низка, они соединяются с  $\alpha_2$ -адренорецепторами, активизируя в адипоците липогенез. При увеличении концентрации они связываются с  $\beta$ -адренорецепторами, активизируя в адипоците липолиз.

**Глюкокортикоиды** могут изменять соотношение  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторов на поверхности адипоцитов. Количество  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторов на адипоцитах разных частей тела неодинаково, поэтому жир откладывается по телу неравномерно. Это определено **индивидуальной** (генетической, наследственной) особенностью и **половой** принадлежностью. Если количество  $\alpha_2$ -адренорецепторов преобладает над количеством  $\beta$ -адренорецепторов, адипоцит больше работает на запасание ТАГ. У женщин  $\alpha_2$ -адренорецепторов больше на жировых клетках в области ягодиц, бедер, коленей. У мужчин – в области подкожной жировой клетчатки живота и висцерального жира. Адипоциты в этих местах гораздо активнее накапливают жир и существенно медленнее отдают жир при похудании. Т.е. при ожирении триацилглицеролы накапливаются именно в указанных зонах, а при снижении веса тела, например, при диетах или голодании, исчезновение жира происходит в других участках тела. Каждое последующее увеличение/уменьшение массы жировой ткани будет увеличивать жировые отложения именно в этих конкретных вышеуказанных местах.

Под влиянием избыточного количества глюкокортикоидов в подкожных адипоцитах лица и верхней части туловища соотношение адренорецепторов смещается в сторону  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Как результат, при обычных концентрациях катехоламинов ТАГ начинают наиболее интенсивно откладываться в области лица и верхней части туловища (например, при болезни Кушинга). Такое ожирение усиливается за счет сопутствующей гипергликемии и дополнительной секреции инсулина, стимулирующего липогенез.

Еще один эффект **глюкокортикоидов** заключается в индукции синтеза гормончувствительной липазы, ключевого фермента липолиза. Однако необходимо помнить, что кортизол сам по себе не стимулирует липолиз, без участия других липолитических гормонов данный эффект не проявляется.

**Глюкагон** активирует в адипоцитах ферментные системы, ответственные за липолиз, и тормозит липогенез. Количество глюкагона в крови увеличивается при голодании, а также при повышенном расходовании глюкозы с появлением гипогликемии, например, при физической нагрузке. Поэтому количество жира в жировой ткани можно уменьшить в результате голодания и физической нагрузки.

Гормоны **щитовидной железы** повышают активность  **$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы** и повышают потребности клетки в энергии, что решается ускорением катаболизма. Поскольку на обеспечение работы этого фермента (поддержание мембранного потенциала) затрачивается от 40 до 60% всей клеточной АТФ, малейшая его активация резко повышает катаболизм гликогена и триацилглицеролов для восполнения затрат АТФ. Параллельно тиреоидные гормоны снижают активность фосфодиэстеразы, гидролизующей цАМФ и уменьшающей катаболизм. Таким образом, избыточное действие тиреоидных гормонов приводит к снижению массы тела.

Общий катаболический эффект тироксина и трийодтиронина присутствует во всех тканях, кроме печени.

Способностью активировать в адипоцитах процесс липолиза обладают также гормоны СТГ, АКТГ, тестостерон.

Гормон адипоцитов **лептин**, попадая с током крови в гипоталамус, уменьшает образование в гипоталамусе **нейропептида Y**, который стимулирует пищевое поведение. Адипоцит начинает синтезировать и секретировать в кровь лептин при увеличении количества внутриклеточных ТАГ. Т.е. при увеличении размеров адипоцита количество лептина возрастает и, через нейропептид Y, снижается потребление пищи. Однако существует феномен снижения чувствительности рецепторов гипоталамуса к лептину, также встречается генетическое изменение структуры лептина. Из-за этого стимуляция лептином гипоталамуса понижается и синтез нейропептида Y не прекращается при увеличении размера адипоцита, поиск и потребление пищи продолжается.

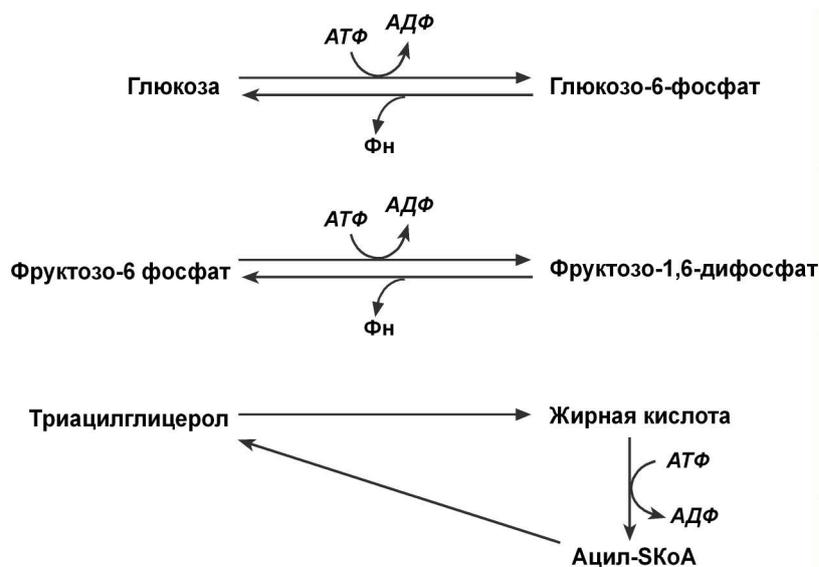
**Грелин** – пептид, вырабатывающийся в пустом желудке. Оказывая влияние на гипоталамус и гипофиз, грелин вызывает чувство голода. Он участвует в адаптивном ответе на снижение веса, т.е. в ответ на голодание и потерю веса происходит увеличение его концентрации в крови и повышенное потребление пищи. По всем эффектам грелин и лептин оказывают реципрокное действие, реализуемое на периферии и на уровне центральных гипоталамических механизмов. При этом такие взаимоотношения присутствуют как на этапе кратковременной регуляции потребления пищи, так и долговременной регуляции энергетического гомеостаза.

Одновременно грелин стимулирует такие разные процессы как секреция гормона роста и формирование новых синапсов в головном мозге, т.е. усиливает процессы запоминания. Как тут не вспомнить поговорку: "Сытое брюхо к учению глухо".

### ***ХОЛОСТЫЕ ЦИКЛЫ***

Бесполезные или "холостые" циклы – это активное протекание противоположных реакций, требующих затрат энергии, например, реакции синтеза и распада глюкозо-6-фосфата, фруктозо-1,6-дифосфата, цикл липолиз-липогенез.

В результате таких циклов возрастает потребность клетки в энергии АТФ, которая черпается из окисления глюкозы или жирных кислот. Таким образом, расход энергетических субстратов возрастает, скорость катаболизма увеличивается.



Примеры холостых циклов

Повышение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы под действием тиреоидных гормонов также можно отнести к "холостым" циклам, так как величина мембранного потенциала существенно не изменяется из-за обратной диффузии электролитов по градиенту концентрации, а АТФ расходуется гораздо больше.

## РОЛЬ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Накопление жировой массы ускоряется:

- при избытке субстрата для синтетических реакций, а именно жира и углеводов,
- при низкой физической активности.

Абсолютно необходимым условием увеличения массы тела являются повышение синтеза подкожного жира или снижение его распада. Вопрос баланса энергии – ключевой при рассмотрении проблемы ожирения. По одному шутливому выражению, ожирение – это синдром двойного невставания, т.е. отказ больного вовремя встать из-за стола и нежелание встать с дивана ради физической нагрузки.

Как известно, энергия для деятельности человека достается ему вместе с пищей. Наличие в продуктах **избыточного количества жира** обеспечивает быстрый прирост объема адипоцитов и жировой массы. При этом нежелательной особенностью является более приятный вкус у жирных продуктов. Подобные вкусовые нюансы закреплены эволюционно для повышения шансов на выживание при голодании. Ведь если индивид отдавал предпочтение жирной пище, то и запасов энергии у него было больше. К сожалению, пищевая промышленность знает об этом и активно использует вкусовые предпочтения для продвижения своей продукции, добавляя "скрытый" жир в кондитерские, молочные и другие изделия.

**Избыток углеводов** в продуктах тоже неблагоприятно сказывается на состоянии жировой массы, хотя и не так быстро, как чистый жир. На самом деле жировая ткань превращает в жир лишь 20% избыточной глюкозы. Остальные 80% лишнего сахара сгорают в печени или мышцах, повышая величину основного обмена. Только единоразовый прием около 100 г легкоусвояемых углеводов (моно- и дисахариды) приводит в печени к превращению глюкозы в нейтральный жир с последующим его переносом в адипоциты.

В то же время при таком психическом нарушении как **нейрогенная булимия** больной поглощает огромное количество продуктов, даже не относящихся к вкусной деликатесной

пище. Обычно такое состояние наступает после длительной диеты с целью похудеть. Рекордное потребление энергии при таком расстройстве составило 50 000 ккал/сутки.

Необходимо заметить, что избыток субстрата, особенно у девочек и женщин, в **определенные возрастные периоды** вызывает стойкое ожирение. Объясняется это способностью жировых клеток к делению, причем деление происходит в зависимости не столько от генетических программ, сколько от количества жира в клетке. Переполнение жировых клеток у плода в последние 3 месяца беременности, в раннем младенчестве, пубертатном и преклимактерическом возрасте стимулирует эти клетки к делению. Жировая ткань разрастается, повышается ее способность к запасанию и синтезу жира.

**Пониженная физическая активность** в развитых странах является одной из существенных причин проблемы ожирения. Дело в том, что мышцы, как при работе, так и в спокойном состоянии сжигают огромное количество глюкозы и жирных кислот. Уменьшение доли используемых мышцей метаболитов приводит к перенаправлению их избытка в жировую ткань.

## БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

### СТРОЕНИЕ

Клетки белой и бурой жировой ткани значительно отличаются друг от друга. Клетка бурой жировой ткани имеет по всей цитоплазме много мелких жировых капель, окружающих большое количество митохондрий, обильно снабжена окончаниями симпатических нервов и кровеносными сосудами. В эмбриогенезе она развивается из миобластов миотома сомитов, т.е. из предшественников скелетной мускулатуры, а не из предшественников соединительной ткани, подобно белым адипоцитам.

Бурая жировая ткань у младенцев составляет около 5% от массы их тела. Она расположена подкожно, между лопатками, в виде небольших отложений вокруг мышц и кровеносных сосудов шеи, в щеках (комочки Биша), а также в большом количестве – в подмышечных впадинах. Более глубокие отложения находятся в переднем средостении, вдоль позвоночника, вокруг почек, надпочечников, аорты., между лопатками, около почек и щитовидной железы. Между лопатками, на грудной клетке и на плечах у младенцев бурые адипоциты граничат с белыми, но нет четкой грани между клетками, среди бурых адипоцитов на «территории» бурой жировой ткани располагаются в некотором количестве белые адипоциты.

По мере взросления количество клеток бурой жировой ткани в указанных зонах снижается, но совсем не исчезает. По частоте встречаемости в организме одна клетка бурого жира, в среднем, приходится на 100-200 белых адипоцитов. У женщин количество клеток бурого жира и их насыщенность митохондриями в 5 раз выше, чем у мужчин.

### ФУНКЦИИ

Функцией бурой жировой ткани является оперативное обеспечение организма тепловой энергией (**адаптивный термогенез**). Именно поэтому ее много у животных, которые зимой впадают в зимний сон и зимнюю спячку, температура тела у них поддерживается за счет сжигания липидов в бурых адипоцитах. Адаптивный термогенез – это повышение теплопродукции в ответ на изменение окружающей среды, в первую очередь снижение ее температуры; на избыток потребления пищи или изменение ее состава; также на ряд патологических воздействий. У человека адаптивный термогенез существует у новорожденных, но при взрослении становится менее востребованным и постепенно исчезает, заменяясь на иные способы сохранения тепла.

Основной механизм адаптивного термогенеза определяется тем, что в митохондриях клеток бурых адипоцитов процессы окисления и фосфорилирования не сопряжены и при окислении жирных кислот происходит, в основном, выделение тепла, а не синтез АТФ. Раз-

общение обеспечивают специальные белки – **термогенины** (разобщающие белки, *uncoupling proteins*, UCP). Существуют несколько изоформ разобщающих белков: **UCP-1** находится преимущественно в бурой жировой ткани, **UCP-2** – в бурой и белой, **UCP-3** – в скелетных мышцах. Катехоламины через  $\beta_3$ -адренорецепторы повышают транскрипцию гена UCP-1, что приводит к увеличению энергозатрат, но у больных ожирением в связи с частым отсутствием бурой жировой ткани подобный эффект практически не проявляется.

Небольшие количества бурой жировой ткани у здоровых взрослых людей осуществляют **постпрандиальный термогенез**, что в определенной степени препятствует отложению жира на фоне избытка пищи. При ожирении клетки бурой жировой ткани практически отсутствуют и, соответственно, процесс постпрандиального термогенеза не происходит.

## БЕЖЕВАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Установлено, что помимо белой и бурой жировых тканей имеется промежуточная разновидность – **бежевая** жировая ткань. Эта ткань является переходной между белой и бурой жировыми тканями. Бежевые адипоциты первоначально имеют крайне низкое количество термогенина, но, как и классические бурые адипоциты, реагируют на определенную стимуляцию (понижение температуры, мышечная работа) началом высокой экспрессии термогенина и превращением в активные бурые адипоциты. Переход белой жировой ткани в бурую через бежевую жировую ткань является доказанным фактом и служит важным механизмом поддержания энергетического температурного гомеостаза.

При работе **скелетных мышц** в них повышается содержание **особого белка** – фактора транскрипции PGC-1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha*, PGC-1 $\alpha$ ), этот белок также экспрессируется в **бурой жировой ткани**, сердце и почках. Он стимулирует увеличение количества другого белка FNDC5 (*fibronectin type III domain-containing protein 5*).

У белка FNDC5 имеется две функции. Во-первых, он даже в очень низких концентрациях увеличивает синтез мРНК белка **термогенина** в 70-100 раз. И, во-вторых, при его расщеплении образуется секретируемый **мышцами** полипептид, который был назван **ирисином** (по имени древнегреческой богини Ириды, которая являлась вестницей богов Олимпа Зевса и Геры). Именно этот гормон является посредником между физическими нагрузками и различными тканями организма, в том числе белой и бурой жировыми тканями. Вырабатываясь в **работающих** мышцах, ирисин преобразует белую жировую ткань в бурую.

Ирисин вырабатывается мышечной тканью не только при физической работе, но и при действии на организм **холода**. Так, при дрожании от холода в течение 10-15 минут вырабатывается такое же количество ирисина, как и при часовой езде на велосипеде со средней интенсивностью.