
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-

гужены 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 усилием 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.

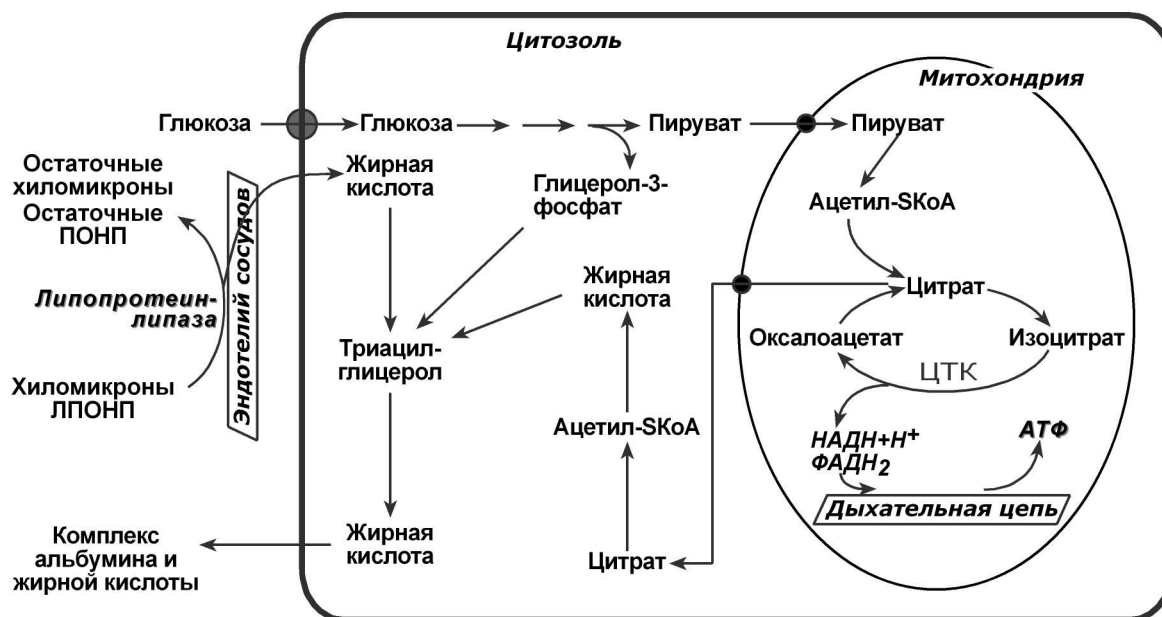


Схема метаболизма глюкозы и липидов в адипоците

Запасание жира

При интенсивном потреблении углеводов жировая ткань может превращать глюкозу (через пируват и ацетил-СоА) 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.

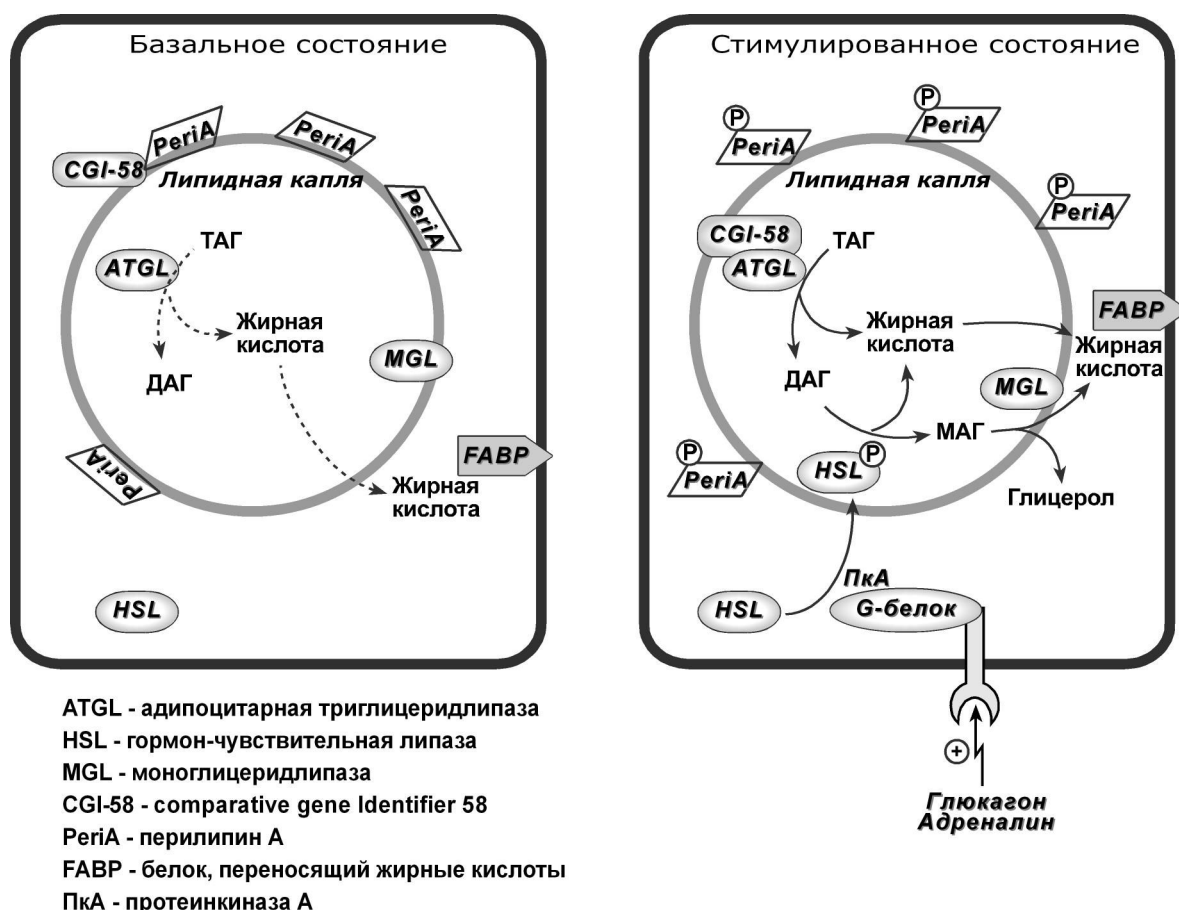
В обычных условиях на поверхности липидной капли находятся **перилипин**, **ATGL** и ее коактиватор под названием **CGI-58** (*comparative gene identification-58*, или также Abhd5, *abhydrolase domain-containing 5*). Гормон-чувствительная липаза (**HSL**, *hormone sensitive lipase*) и белок, переносящий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

В **спокойном** адипоците ATGL отщепляет жирные кислоты (C₁₆-C₁₈) 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 **α -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- α 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 α

Фактор некроза опухоли α (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- α снижается активность инсулинового рецептора, уменьшается экспрессия ГлюТ-4 в миоцитах и адипоцитах, через активацию гормон-чувствительной липазы возрастает липолиз. ФНО- α 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 тканью, в основном висцеральными адипоцитами, которые образуют его в 2-3 раза больше, чем подкожные. На синтез интерлейкина-6 влияет фактор некроза опухоли α , 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, волосные 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 β -адренорецепторы. Действие катехоламинов через $\alpha 2$ -адренорецепторы активирует в адипоците липогенез, влияние через β -адренорецепторы – липолиз. $\alpha 2$ -Адренорецепторы имеют большее сродство к катехоламинам, поэтому соединение катехоламинов с β -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 β -адренорецепторами, активизируя в адипоците липолиз.

Глюкокортикоиды могут изменять соотношение $\alpha 2$ - и β -адренорецепторов на поверхности адипоцитов. Количество $\alpha 2$ - и β -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 β -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 гормон-чувствительной 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 **Na^+/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.

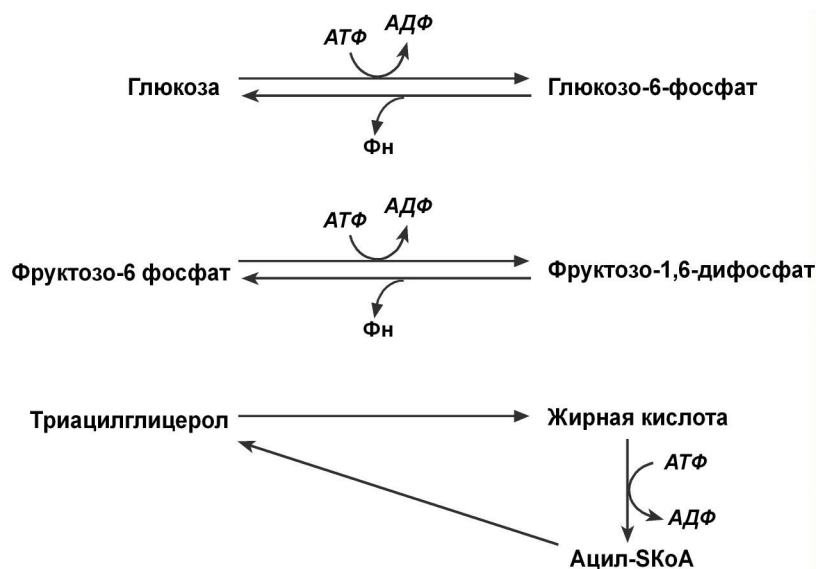
Грелин – пептид, вырабатывающийся в пустом желудке. Оказывая влияние на гипоталамус и гипофиз, грелин вызывает чувство голода. Он участвует в адаптивном ответе на снижение веса, т.е. в ответ на голодание и потерю веса происходит увеличение его концентрации в крови и повышенное потребление пищи. По всем 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 Na^+/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 β_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 α (*peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha*, PGC-1 α), 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.