

UDC 61

**Phylogenetically Theory of General Pathology. Nutritive Disturbance
Is the Basis of Metabolic Syndrome Pathogenesis, Overeating Syndrome.
Leptin and Adiponectin Role**

Vladimir N. Titov

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Russian Federation
15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552

Abstract. Metabolic syndrome (overeating) is a phylogenetically-determined sequence of symptoms with the same pathogenesis. There is only one etiological factor, namely, increased consumption of physiologically optimal food. Enterocytes and omentum fat cells are phylogenetically paracrine-regulated cell community that realizes the biological reactions of exo- and endotrophy. Visceral obesity, high level 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 hypertension. Toll-like receptors recognize the albumin associates with greater amount of FA than physiologically required as “non-self” and initiate inflammatory process. “Endoplasm stress” forms in lipid-laden cells, protein synthesis (folding) impairs and induces apoptosis-like cell death. Visceral fat is a phylogenetically repository of FA to fulfill the biological function of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation; it is regulated at the early level of paracrine communities and is anatomically limited. The subcutaneous fat repository fulfills the phylogenetically late function of locomotion; the repository size is not anatomically limited. Visceral fat cells don't have receptors for phylogenetically late insulin (INS); specialized adipocytes laden with INS and GLUT4 receptors are cells that form the subcutaneous repository. These cells are regulated by phylogenetically late humoral factors at the body level. Leptin is the initiator of humoral hypothalamic regulation of in vivo sized 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 transformation of FA storing from visceral repository into subcutaneous repository. Adiponectin is phylogenetically late humoral hypothalamic regulatory factor that controls optimal number of fat cells in vivo. Its biological role is to regulate the number (proliferation) of insulin-dependent adipocytes in subcutaneous fatty tissue.

Keywords: metabolic syndrome; unesterified fatty acids; fatty cells and adipocytes; leptin and adiponectin.

Введение. Согласно филогенетической теории общей патологии и биологической функции трофологии, физиологичными параметрами питания являются: 1. отношение белки: жиры: углеводы по энергетической ценности как 1:1:1; 2. отношение насыщенные жирных кислот (НЖК): моноеновые (МЖК): ненасыщенные ЖК (ННЖК)+эссенциальные полиеновые ЖК (ЭС ПНЖК) как 1:1:1; 3. содержание пальмитиновой НЖК, среди всех ЖК, не более 15%; 4. отношением $\omega-3/\omega-6$ ЭС ПНЖК не менее 1:5; 5. количество пищи, при котором масса тела остается постоянной [1, 2]. Метаболический синдром (МС), по нашему мнению, - синдром переедания; нарушение только последнего из физиологичных параметров. Пища пациентов с МС физиологична по составу всех ингредиентов, только количество ее больше того, которое необходимо для поддержания постоянно нормальной массы тела. Патогенез МС можно понять только при рассмотрении его в аспекте филогенеза.

1. Становление в филогенезе оментального пула жировых клеток и адипоцитов подкожной жировой ткани

МС посвящены десятки книг и сотни статей; однако изложение его далеко не однозначно. Разночтения начинаются с термина - синдром. Чаще его рассматривают как кластер (сумму) выявленных в клинике симптомов; один симптом порождает ассоциацию с остальными [3]. 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. Основу симптомов, которые формируют синдром, основу

клинической картины заболевания, составляет единый патогенез. Руководствуясь первым определением, авторы не задумываются о последовательности симптомов при описании синдрома. При медицинском же понимании синдрома, появление каждого из клинических симптомов (включая изменение количества химических аналитов в биологических жидкостях, в плазме крови) соответствует последовательности их роли в патогенезе. И если предлагают расширить симптомокомплекс МС (гиперурикемия), единый патогенез обязателен и для новых симптомов [4].

Согласно Reaven в синдроме X основная роль отведена резистентности к инсулину (ИНС) [5]. В кластер риска включены гипергликемия, гипертриглицеридемия (гиперТГ), низкий холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и артериальная гипертензия (АГ). Позже кластер симптомов МС назван - «смертельный квартет»: висцеральное ожирение, гиперТГ, АГ и гипергликемия. Избыток ТГ в жировых клетках и адипоцитах, является основой нарушенного при МС метаболизма. Предложено выделять ожирение андроида и гиноидного типов; нарушение метаболизма при абдоминальном ожирении более выражено, чем при гиноидном накоплении ТГ в подкожной жировой ткани. Согласно С.М. Лейтесу [6], МС чаще развивается у женщин с оментальным ожирением, гиперТГ при физиологичном уровне спирта ХС, повышении в плазме крови содержания незатерифицированных ЖК (НЭЖК), развитием умеренной АГ, гиперТГ и гипергликемии. Измеряя окружность талии, мы получаем представление одновременно о двух пулах – висцеральном и подкожном депо ЖК.

На ранних ступенях филогенеза группы дифференцированных клеток стали формировать первые, паракринные сообщества (ПС) клеток. Это - структурные и функциональные единицы всех органов. ПС состоят из трех частей: а) функционально специфичные клетки ПС; б) локальный перистальтический насос, который обеспечивает перфузию клеток ПС и в) пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); она реализует биологические функции гомеостаза, трофологии, эндэкологии и содержит все клеточные элементы и волокна [7]. Первыми *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), реакции экзо- и эндотрофии стали реализовать ПС энтероцитов.

В ПС энтероцитов на ранних ступенях филогенеза произошло разделение функций: энтероциты стали поглощать и этерифицировать в ТГ экзогенные ЖК; пул РСТ, жировые клетки стали запасать в цитозоле НЖК и МЖК в форме неполярных ТГ. Дальнейшее функциональное, морфологическое, анатомическое совершенствование ПС энтероцитов привело к формированию *in vivo* органов реализации биологической функции трофологии. В них энтероциты (тонкий кишечник) реализуют биологическую реакцию экзотрофии в постпрандиальном периоде, а жировые клетки РСТ (сальник, omentum) – исполняют биологическую реакцию эндотрофии в период сна, при гибернации (зимней спячке) и голодании. Тонкий кишечник + сальник, энтероциты и жировые клетки РСТ стала единой в филогенезе 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 (ГЛЮ) 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.

В реализации биологической функции локомоции на более поздних ступенях филогенеза, при начале функции гуморального (гормонального) медиатора ИНС на уровне организма, произошло формирование иного, анатомически не ограниченного 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. С позиций филогенетической теории общей патологии, жировые клетки РСТ нового, подкожного пула клетчатки на поздних ступенях филогенеза, одновременно с новыми поперечнополосатыми, скелетными миоцитами, кардиомиоцитами и перипортальными гепатоцитами, стали инсулинзависимыми. При экспрессии соответствующих генов, они начали синтезировать и выставлять на плазматическую мембрану рецепторы к ИНС 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 (в брюшной полости) может увеличиться лишь незначительно.

Жировые клетки РСТ филогенетически ранних пулов (оментальный пул и пул забрюшинной клетчатки), не реагируют на ИНС. 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), а также б) по составу ЖК, которые этерифицированы в ТГ и в) по позиционной специфичности пальмитиновых и олеиновых ТГ. Это можно понять так, что филогенетически ранний пул висцерального жира в клетках РСТ, способность его быстро запасать и мобилизовать ЖК в форме НЭЖК, *in vivo* используется *ex tempore* – быстро, при первой необходимости. Висцеральный жир в РСТ и секретируемые ими НЭЖК при регуляции на уровне ПС клеток, предназначены, в первую очередь, для реализации биологической функции эндотрофии, биологических функций гомеостаза, эндоэкологии и адаптации. В то же время, специализированные, инсулинзависимые адипоциты пула подкожной жировой ткани, освобождают НЭЖК для реализации биологической функции локомоции. Различается и секреция ими гуморальных медиаторов лептина и адипонектина [8]; функционально они призваны реализовать механизмы обратной связи между паракринными сообществами самого «молодого» *in vivo* пула адипоцитов и организма в целом. И хотя при действии ИНС неспецифичные жировые клетки РСТ стали специализированными адипоцитами и запасают ЖК в форме ТГ, они всегда готовы реализовать биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. Это произойдет при наличии субстрата – «биологического мусора», который подлежит утилизации *in vivo* при действии оседлых, специализированных макрофагов; они всегда присутствуют в жировой ткани.

2. Синдром передания, структурные, функциональные нарушения жировых клеток, адипоцитов и биологические реакции адаптации in vivo

ПС клеток реализуют: а) биологическую функцию эндоэкологии и реакцию воспаления; б) биологическую функцию адаптации, формирование иммунных реакций и секрецию всех гормонов (за исключением ИНС) в паракринных СК. Напомним, что синтез гуморальных медиаторов, которые мы именуем гормонами, клетки ПС начали задолго до формирования анатомически изолированной системы желез внутренней секреции на уровне организма. И если имеются побудительные причины, биологическая реакция воспаления в жировой ткани развивается пропорционально действию эндогенных флогенов – инициаторов воспаления.

В рамках филогенетически раннего ПС энтероцитов, после реэтерификации короткоцепочечных миристиновых, длинноцепочечных пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых полярных диглицеридов, все ЖК в форме, вероятно, первичных белок:липидных комплексов, поток лимфы переносит от энтероцитов к клеткам РСТ сальника. В рамках единого ПС энтероцитов, перенос ЖК в форме неполярных ТГ проходит по лимфатическим путям. Лимфоток в ПС, функционально соединяет энтероциты и жировые клетки сальника: энтероциты всасывают ЖК (биологическая реакция экзотрофии), а жировые клетки РСТ сальника депонируют их в форме ТГ, осуществляют липолиз и секретируют ЖК в форме полярных НЭЖК в пул межклеточной среды – биологическая реакция эндотрофии. С ранних ступеней филогенеза и много позже одно паракринное сообщество энтероцитов в биологической функции трофологии, реализует, поочередно, биологическую реакцию экзо- и эндотрофии. Производительность филогенетически самой поздней системы липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), более чем на порядок выше филогенетически более раннего поглощения ЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза [9].

Изменения в реакции эндотрофии в филогенезе явились менее существенными, по сравнению с экзотрофией. В межклеточной среде, секретированные жировыми клетками насыщенные ЖК и МЖК в форме полярных НЭЖК, как и миллионы лет ранее, связывает АЛБ. На мембране клеток НЭЖК из комплексов с АЛБ «извлекает» более гидрофобный

белок клатрин; далее клетки поглощают НЭЖК+клатрин путем жидкостного пиноцитоза в составе эндосом. Несмотря на много стадий и белков-посредников, клетки быстро поглощают НЭЖК, однако не активно, а только активировано [10].

Наиболее важным функциональным совершенствованием биологической реакции эндотрофии явилось: а) превращение многофункциональных жировых клеток РСТ в специализированные адипоциты, синтез ими рецепторов к ИНС и б) формирование второго, после висцерального, подкожного пула адипоцитов и депо запасания 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 для реализации биологической функции трофологии (пул инсулиннезависимых висцеральных жировых клеток и пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов), регуляция их на разных уровнях *in vivo* и составляет основу инсулинорезистентности (ИР) и патогенеза МС, синдрома переедания. У ребенка в раннем постнатальном периоде количество жировых клеток в сальнике невелико, но постепенно увеличивается; число жировых клеток становится «запрограммированным» в позднем постнатальном периоде, в 11-12 лет и далее не возрастает. Количество жировых клеток РСТ в сальнике и брюшинной клетчатке онтогенетически индивидуально; переедание в детском возрасте может сделать число висцеральных жировых клеток большим, инициировать 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 позже увеличено быть не может.

3. 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 [11]. Она представлена двумя типами мембран: шероховатые (гранулярные) и гладкие. Вместе они составляют внутриклеточную структуру, которая объединяет все органеллы в единое целое и является, по сути, динамичным скелетом клетки. Мембраны шероховатой эндоплазматической сети имеют множество рибосом, в которых, происходит синтез белков. Жировые клетки РСТ сальника при депонировании ЖК, при переедании накапливают максимальное количество ТГ; постепенно формируется одна столь большая капля липидов, что для остальных органелл места практически не остается [12]. Афизиологичное количество накопленных ТГ можно считать проявлением одной из сторон многогранного феномена липотоксичности. На **рис. 1** приведена растровая электронная микроскопия (А) наполненных ТГ жировых клеток, между которыми располагаются коллагеновые, эластичные волокна, единичные фибробласты и 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), с нарушением метаболизма в состоянии «эндоплазматического стресса» [13]; клетка начинает усиливать синтез и секрецию гуморального медиатора адипоцитов - адипонектина.

Большая липидная капля ТГ в жировых клетках и адипоцитах выражено нарушает функцию органелл, особенно эндоплазматической сети; физиологично эта сеть занимает почти весь цитозоль клеток. Это является причиной формирования «эндоплазматического стресса», незавершенного фолдинга – синтеза белков с нарушенной конформацией (пространственной формой), без активной третичной и четвертичной структуры [14].

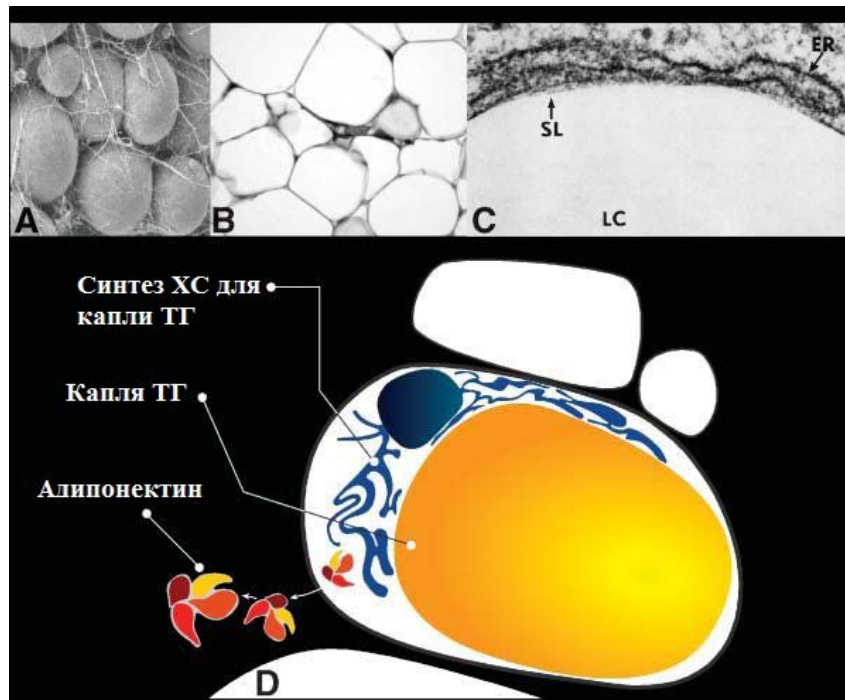


Рис. 1. Морфологические особенности перегруженных физиологическими ТГ жировых клеток, адипоцитов и происходящие при этом нарушения структуры и функции. Пояснения в тексте

Афизиологичная функция рибосом на мембранах шероховатой эндоплазматической сети явилось основой того, что часть секретированных жировыми клетками РСТ белков лишены активности. Происходит это в силу невозможности для рибосом сформировать на деформированных мембранах эндоплазматической сети правильное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей, их третичную и четвертичную структуру. Синтезированные белки после выхода из рибосом для обретения биологической (каталитической) активности, должны быть уложены в стабильные трехмерные структуры. Вот это-то и не происходит [15].

Нарушение фолдинга протеинов является условием активации на аутокринном уровне биологической реакции воспаления с целью поддержать «чистоту» матрикса цитозоля. «Замусоривание» цитозоля афизиологичными протеинами на аутокринном уровне запускает биологическую реакцию апоптоза и гибель клеток. Конечными продуктами 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 [16]. 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 [17]. В них *in situ* превращаются моноциты гематогенного происхождения, когда они *per diapadesis* выходят из кровотока в ткани, в пул межклеточной среды и исполняют обязанности макрофагов [18].

Развитие *in vivo* биологической реакции воспаления можно проследить на основании содержания в межклеточной среде первичных (про- и противовоспалительные цитокины) и вторичных медиаторов биологической реакции воспаления (С-реактивный белок) [19]. Это типично как для перегрузки физиологическими 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, содержание их можно понизить, если уменьшить пассивное поглощение ЖК клетками невозможно?

Максимальная загрузка ЖК в форме ТГ всех жировых клеток висцерального депо вынуждают их усиленно избавляться от ЖК. Клетки формируют повышенную реакцию на

норадреналин при секреции его в нервных окончаниях симпатической вегетативной нервной системы. Фосфорилирование гормонзависимой липазы и действие специфического белка перилипина [20], активируют гидролиз ТГ; клетки секретируют в кровь максимальное (физиологично избыточное) количество НЖК+МЖК в форме НЭЖК. Структура липидных капель цитозоля в жировых клетках и адипоцитах во многом сходна [21]. 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 освобожденных НЭЖК [22]. Каждая капля липидов в цитозоле окружена монослоем из фосфолипидов (ФЛ) и перилипина.

3. Регуляция окисления митохондриями ЖК и ГЛЮ на аутокринном уровне

В отличие от стереоспецифичной постгепариновой липопротеинлипазы в плазме крови, гормонзависимая липаза гидролизует ТГ сразу на четыре полярные молекулы: три НЭЖК и спирт глицерин. Содержание НЭЖК в крови при активации липолиза в висцеральной жировой ткани может возрастать в 4-6 раз, до 5,0 и более при физиологичных значениях 0,5-0,8 ммоль/л. НЭЖК в плазме крови связывает липидпереносящий белок альбумин (АЛБ); концентрация его составляет 0,5 ммоль/л. Каждая молекула АЛБ специфично связывает 2 молекулы С 16 и С 18 ЖК; при этом повысить содержания АЛБ в плазме крови невозможно. В этих условиях НЭЖК формируют в плазме крови два пула ЖК: а) физиологичный пул НЭЖК+АЛБ и афизиологичный пул свободных ЖК (СЖК) [23]. Последние формируют в крови прямые мицеллы; стабильность их в водной среде обеспечивает гидратное окружение, оболочка из воды, **рис. 2**. Освобожденный при гидролизе ТГ трехатомный спирт глицерин также оказывается в плазме крови.

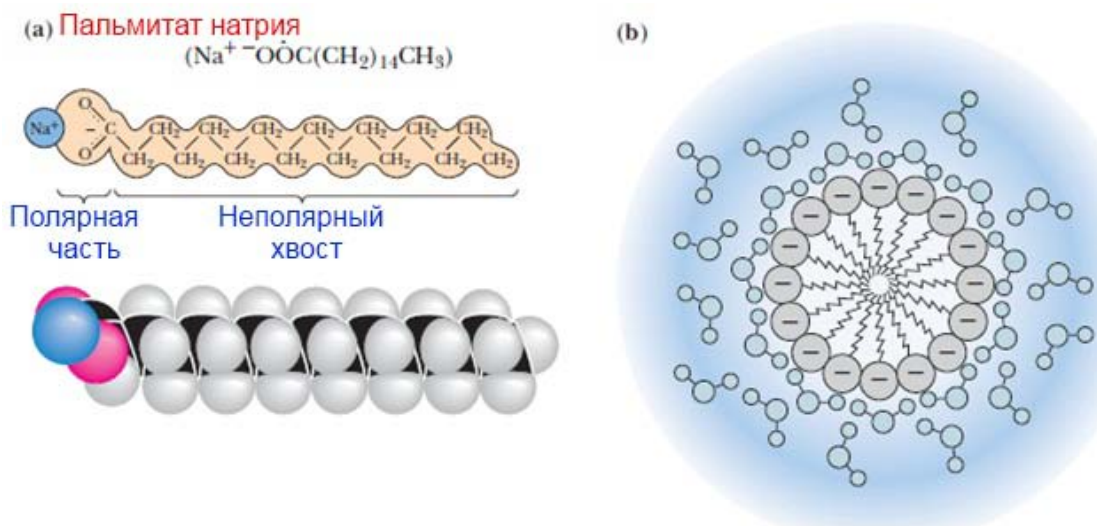


Рис. 2. НЭЖК в плазме крови, которые не связывает АЛБ, становятся СЖК; они спонтанно формируют мицеллярные структуры

Гидрофобные мицеллы из СЖК встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируя в ней афизиологичные, длительно функционирующие гидрофильные поры [24]. Согласно рис. 3, в плазматической мембране всегда есть гидрофобные поры между молекулами ФЛ. Они малоактивны и количество спонтанно, афизиологично входящих в цитозоль Na^+ и Ca^{++} и выходящих ионов K^+ требуют активации клеточной помпы - $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{ATP}$ -азы для удаления Na^+ и возвращения в цитозоль K^+ . Повышение в цитозоле концентрации Ca^{++} и Na^+ нарушает метаболизм митохондрий на аутокринном уровне и функцию эндотелий (поток) зависимой вазодилатации на уровне организма. Вхождение в цитозоль иона Na сопровождают 7 мол. H_2O 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 и г) нарушает параметры микроциркуляции. Нарушение метаболизма тканей и гипоксия с уровня сосудодвигательного центра (в рамках биологической функции адаптации, реакции компенсации) инициируют повышение гидродинамического давления в

проксимальном отделе артериального русла; это восстанавливает нарушенную микроциркуляцию. Это те механизмы, которые изложили авторы при описании мембранной теории АГ [25]. Так, мы полагаем, последовательно: а) переизбыток; б) депонирование афизиологического количества НЖК+МЖК в форме ТГ в жировых клетках сальника и формирование висцерального ожирения; в) секреция в кровь избытка СЖК и образование мицелл; г) встраивание мицелл в мембрану эндотелия; д) формирование липидных, гидрофильных пор; е) нарушение состава ионов цитозоля эндотелия при вхождении избытка Na^+ и потере K^+ , сужение просвета артериол мышечного типа; ж) нарушение функции эндотелий (поток) зависимой вазодилатации; з) повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе; и) компенсаторное повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла и формируется повышение АД при МС, при синдроме переизбытка.

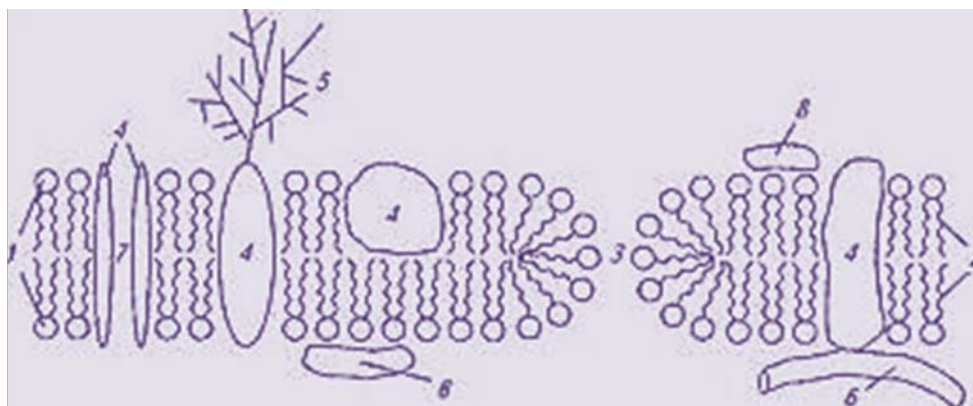


Рис. 3. Формирование в бислоидной структуре ФЛ гидрофильной липидной поры из СЖК. 1- ФЛ; 2 - СЖК; 3 - гидрофильная липидная пора; 4 - интегральные белки; 5 - гликокаликс; 6 - элемент цитоскелетона; 7 - гидрофобная пора; 8 - белок цитозоля

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

Чтобы активировать окисление митохондриями ГЛЮ, ИНС лишает их возможности окислять ЖК. Действуя в реализации биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, ИНС: а) ингибирует гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах; б) понижает содержание НЭЖК в межклеточной среде и в цитозоле и в) «вынуждает» клетки окислять ГЛЮ. При МС, как бы активно ИНС не ингибировао гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах, инсулиннезависимые жировые висцеральные клетки, особенно при образовании локальных очагов эндогенной биологической реакции воспаления, будут продолжать секретировать НЭЖК. Независимо от источника НЭЖК, клетки не будут окислять ГЛЮ, пока в цитозоле есть НЭЖК в ассоциации с АЛБ.

Физиологично, специфично АЛБ, в гидрофобных карманах между тремя доменами, связывает две НЭЖК не длиннее С 18. Но на поверхности АЛБ как универсального переносчика, имеется еще 5 мест низкоаффинного связывания; часть из них при конкуренции лигандов может быть так же занята НЭЖК; при этом образуются афизиологичные комплексы АЛБ+НЭЖК. Содержание в крови АЛБ+>2 НЭЖК придает комплексу физико-химическое

сходство с липополисахаридами, токсинами Грам-отрицательных бактерий [26]. Состоят они, в частности, из протеина А и нескольких НЖК (С 14:0 миристиновая и С 16:0 пальмитиновая). Вероятно, с афизиологичным АЛБ ассоциируется протеин первой линии защиты – белок связывающий липополисахариды, содержание его в крови это часть системы врожденного иммунитета. Перегруженный ЖК альбумин с несколькими (3-4 НЖК), 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 эндозеологии, 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 висцеральной жировой ткани [27].

Формирование на поздних ступенях филогенеза функционально столь сложного, опосредованного активностью ферментов, рецептора к ИНС на мембране инсулинзависимых клеток [28], создает дополнительные трудности в реализации действия ИНС. Нарушение восприятия сигнала ИНС формирует гликопению в цитозоле и на уровне ПС клеток активирует липолиз. После связывания ИНС с рецептором следует выставление на мембрану дополнительного количества ГЛЮТ4; активированное поглощение клетками ГЛЮ возрастает пропорционально гликопении и градиенту концентрации ГЛЮ межклеточная среда → цитозоль. Это проявляется только в инсулинзависимых клетках, в первую очередь, в скелетных миоцитах. В филогенезе действию ИНС предшествовал инсулиноподобный фактор роста-1, но действие его являлось анаболическим [29].

3. Лептин и адипонектин – гуморальные регуляторы механизма обратной связи, размеров жировых клеток и числа адипоцитов in vivo

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 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 [30]. В биологической реакции эндотрофии происходит гидролиз запасенных в жировых клетках ТГ, секреция в кровоток НЭЖК, поглощение всеми клетками *in vivo*, синтез в митохондриях АТФ для обеспечения энергией реакций метаболизма.

Часть НЭЖК из внутрисосудистого пула межклеточной среды поглощают гепатоциты, этерифицируют ЖК в ТГ, после чего апоВ-100 связывает ТГ в состав филогенетически более ранних ЛПНП. Параметры паракринного сообщества энтероцитов отработаны на ранних ступенях филогенеза, при жизни в третьем мировом океане, когда переядание было практически недостижимо [31]; запастись ЖК *in vivo* 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 ИНС, и подкожное жировое депо адипоцитов, реализована на уровне организма.

На поздних ступенях филогенеза при становлении функции локомоции (движение за счет поперечнополосатой, скелетной мускулатуры) произошло формирование системы ИНС. Роль ИНС – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции, включая формирование нового депо жировой ткани, запаса 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 ПС) и поздним в филогенезе проксимальным отделом - сердце + артерии эластического типа. Для реализации биологической функции локомоции, ИНС сформировал *in vivo* пул инсулинзависимых клеток. Все они стали синтезировать и выставлять на мембрану рецепторы к ИНС и ГЛЮТ4. Для запасаения субстратов энергии для функции локомоции, на поздних ступенях филогенеза произошло: а) формирование пула адипоцитов подкожной жировой ткани и б) системы ЛПОНП; это высокопроизводительная система предназначена для запасаения, главным

образом, в адипоцитах только НЖК+МЖК. Эти ЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ, сформированные гепатоцитами, поглощают в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза, в основном, инсулинзависимые скелетные миоциты.

Различия между висцеральным и подкожным пулом жировой ткани *in vivo* 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 физиологическом состоянии пула висцеральных жировых клеток, является тому аутосомно-рецессивным подтверждением.

2. Висцеральное депо ЖК – часть ПС энтероцитов и представлено клетками РСТ, которые функционально накапливать ЖК в форме 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, ИНС экспрессировал синтез жировыми клетками РСТ рецепторов к ИНС, ГЛЮТ4 и превратил их в специализированные адипоциты. Функция адипоцитов регулирована, как и сам ИНС, на уровне организма в рамках биологической функции локомоции.

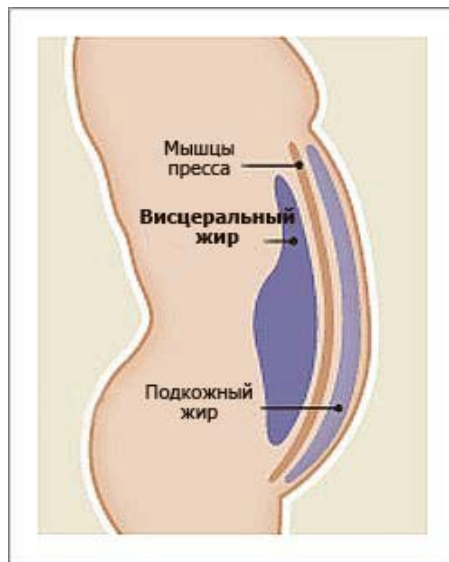


Рис. 4. Два филогенетически, анатомически и функционально разные депо жировой ткани – висцеральный и подкожные пулы

3. Жировые клетки висцерального пула являются филогенетически ранними и рецепторов к ИНС не имеют. Возможно, что у части жировых клеток сальника и появились рецепторы к ИНС, как у перипортальных гепатоцитов, однако чувствительность жировых клеток сальника к ИНС (ингибирование липолиза) всегда является низкой. В то же время, ИНС 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 С 16:0 пальмитиновой НЖК в пище; уменьшить депонирование практически невозможно. Это определено тем, что филогенетически ранняя стеарил-КоА-десатураза-1 может превратить в С 16:1 пальмитолеиновую МЖК только малое количество С 16:0 пальмитиновой НЖК. И если пища содержит афизиологичное количество пальмитиновой НЖК, то столь же афизиологичными оказываются и пальмитиновые ТГ в висцеральных жировых клетках как пальмитоил-пальмитоил-олеат, олеил-пальмитоил-пальмитат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат, трипальмитат.

5. ИНС определяет и «качественные» параметры ТГ, которые депонированы в адипоцитах подкожного депо. При физиологическом действии ИНС и экспрессии стеарил-КоА-десатуразы-2,

гормон инициирует превращение всей синтезированной в гепатоцитах из ГЛЮ *in situ de novo* С 16:0 пальмитиновой НЖК в ω -9 С 18:1 олеиновую кислоту с образованием олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат, 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 ИНС, когда вся синтезированная из ГЛЮ 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 уровня синтеза АТФ.

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

7. Пул филогенетически ранней висцеральной пул анатомически ограничен объемом брюшной полости и число жировых клеток в онтогенезе запрограммировано с возраста 11–12 лет; позже число их уже не увеличивается. Число подкожных адипоцитов анатомически не ограничено и при нарушении регуляции на уровне организма, функции нейро-эндокринной системы может увеличиться значительно.

8. Заполнение жировых клеток и адипоцитов ЖК в форме ТГ происходит последовательно тому, что и в филогенезе; вначале оментальный пул, далее подкожный. *In vivo*, можно обоснованно полагать, функционирует система гуморальных медиаторов, которые регулируют функцию филогенетически раннего и позднего в филогенезе жирового 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 превысить 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 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, заблокировать избыточное потребление пищи и увеличить окисление ЖК в реакциях, которые происходят параллельно окислению ЖК в митохондриях, увеличив при этом потребление ЖК. 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 все в большей мере *Homo sapiens* игнорирует. У человека есть биологическое право – потреблять с пищей, что он хочет и сколько хочет; но у него есть и биологическая обязанность – все съеденное истратить. Таков суть братия, во узах нами содержимая.

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, может происходить только гуморальным путем. Реализовать регуляцию можно только на уровне организма путем нейросекреции в ядрах гипоталамуса и эндокринной системы – гуморальной системе регуляции на уровне организма [32].

Мы полагаем, что филогенетически поздний лептин является гуморальным медиатором обратной связи на уровне организма; призван он отслеживать оптимальные размеры филогенетически ранних [33], запрограммированных в онтогенезе висцеральных жировых клеток. Происходит это путем снижения индукции субстратом, уменьшения чувства голода. Неэффективность этого механизма обратной связи влечет за собой висцеральное ожирение [34], высокое содержание в межклеточной среде пула НЭЖК и СЖК в форме мицелл, повышение АД, гиперТГ, гипергликемию, гиперинсулинемию и ИР [35], т. е. МС, синдром переедания. Одновременно гуморальный медиатор адипоцитов подкожной жировой клетчатки - адипонектин, опять-таки на уровне организма, призван, при реализации также механизма обратной связи, мы полагаем, регулировать *in vivo* оптимальное количество клеток [36], чаще адипоцитов в подкожном жировом депо. Несостоятельность функции адипонектина и механизмов прямой и обратной связи на уровне гипоталамуса и эндокринной системы заложена в патогенез синдрома ожирения [37]. 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.

Рассматривая особенности метаболических пандемий в странах средиземноморья, можно видеть, что значительное снижение частоты атеросклероза все-таки сочетается с высокой частотой МС [38]. Это означает, что сама совершенная антиатерогенная диета может способствовать развитию МС, если количество пищи превышает параметры физиологии [39]. Происходит в тех случаях, когда самой совершенной по составу ЖК, самой антиатерогенной пищи оказывается больше, чем физиологические потребности организма. Метаболический синдром - сформированный в течение миллионов лет, на многих ступенях филогенеза, синдром переедания физиологичной по всем параметрам пищи, за исключением ее количества. Это и составляет основу лечения и профилактики метаболического синдрома – ограничение индукции физиологичным субстратом [40]. 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 наблюдений, одной диетотерапии для нормализации индукции субстратом может оказаться явно недостаточно. На повестке дня встанет вопрос о необходимости гипополипидемической терапии [40, 41]. 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, острых осложнений. Эти вопросы коллегиально решают терапевты, кардиологи, эндокринологи, липидологи и клинические биохимики.

Примечания:

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 629–636.
2. Титов 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: 4–11.
3. Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н. П., Яковлев В.Н. Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний. *Клин. медицина.* 2012; 2: 70–73.
4. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 3: 7–10.
5. Matsusava Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18: 629–639.
6. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Медицина, 1967. 386 с.
7. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М. 2013. 335 с.
8. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (Обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2008; 1(11): 32–43.
9. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клин. лаб. диагностика.* 2012; 10: 5–13.

10. 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): 1253–1262.
11. 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): 11164–11173.
12. Jensen M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(1): 57–63.
13. 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): 297–306.
14. Hummasti S., Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circ. Res.* 2010; 107: 579–591.
15. Tramontato A. Integral and differential form of the protein folding problem. *Physics. Life. Rev.* 2004; 1: 103–127.
16. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796–1808.
17. Tripathi Y.B., Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. *Front. Immunol.* 2012; 3: 240–248.
18. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии.* 2009; 55(4): 44–49.
19. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 415–445.
20. Douglas R.S., Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes.* 2004; 53: 276–284.
21. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21(6): 687–738.
22. 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): 2159–2168.
23. Заводник И.Б., Лапшина Е.А., Брышевская М. Эффект свободных жирных кислот на состояние липидного и белкового компонентов мембран. *Биол. мембраны.* 1995; 12(5): 516–523.
24. Белослудцев К.Н., Миронова Г.Д. Митохондриальная липидная пальмитат/ Ca^{2+} - индуцированная пора и ее возможная роль в дегенерации нервных клеток. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2012; 3: 20–32.
25. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. *М. 1987. Медицина,* 192 с.
26. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липосахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (Лекция). *Клин. лаб. диагностика.* 2010; 4: 21–37.
27. 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): 379–385.
28. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретируемых факторов. *Биохимия.* 2013; 78(1): 14–26.
29. Анисимов В.Н. Роль системы гормон роста – инсулиноподобный фактор роста-1 – инсулин в старении и долголетию: эволюционный аспект. *Росс. Физиол. журнал.* 2008; 94(9): 1092–1109.
30. Panchal S.K., Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2011: 14 p.
31. Караман Ю.К. Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке. Автореф. дисс. 03.03.01, 03.01.04. Владивосток. 2011.
32. Панков Ю.А. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. *Молекулярная биология.* 2013; 47(1): 38–49.
33. 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): 21467–21478.
34. 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): 1424–1434.
35. Красильникова Е.И., Благосклонная Я.Б., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия.* 2012; 18(2): 164–176.
36. Feve B. Adiponectin: an anti – carcinogenic adipokine? *Ann. Endocrinol.* 2013; 74(2): 102–105.
37. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. Лептин и метаболический синдром. *Росс. физиол. журнал.* 2010; 96(10): 945–965.
38. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region current status. *J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(1): 72–80.

39. Kien C.L. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. *Curr. Diab. Rep.* 2009; 9(1): 43–50.

40. Алмазов В.А., Благосклонная А.В., Шляхто Е.Н., Красильникова В.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ. 1999. 208 с.

41. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика. 2004. 168 с.

УДК 61

Филогенетическая теория общей патологии. Нарушение биологической функции питания – основа патогенеза метаболического синдрома, синдрома переедания. Роль лептина и адипонектина

Владимир Николаевич Титов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Российская Федерация
121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская, 15-а
доктор медицинских наук, профессор
E-mail: vn_titov@mail.ru

Аннотация. 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 неэтерифицированных 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 физиологичное число ЖК, Толл-подобные рецепторы воспринимают как «не свои» и инициируют 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 ГЛЮТ4 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 инициирует переключение 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; неэтерифицированные жирные кислоты; жировые клетки и адипоциты; лептин и адипонектин.