

## ЛЕКЦИЯ № 6

### Тема. Жировая ткань и обмен триацилглицеридов

#### План:

1. Синтез жиров в жировой ткани и печени
2. Образование глицерол-3-фосфата. Мобилизация жиров из жировой ткани.
3. Гормональная регуляция синтеза и мобилизации жиров. Нарушения жирового обмена
4. Ожирение: генетические факторы в развитии ожирения. Роль лептина в регуляции массы жировой ткани. Вторичное ожирение

#### 1. Синтез жиров в жировой ткани и печени

Жировая ткань, разновидность соединительной ткани животных организмов, образуемая из мезенхимы и состоящая из жировых клеток. Почти всю жировую клетку, специфическая функция которой — накопление и обмен жира, заполняет жировая капля, окруженная ободком цитоплазмы с оттеснённым на периферию ядром. У позвоночных жировая ткань располагается главным образом под кожей (подкожная клетчатка), в сальнике, между органами, образуя мягкие упругие прокладки.

Основное физиологическое значение: она несёт функцию энергетического депо организма (при голодании количество жира в клетках уменьшается, при усиленном питании увеличивается) и предохраняет его от потери тепла. У водных млекопитающих, живущих в холодных водах Арктики и Антарктики, слой подкожной жировой клетчатки достигает значительной толщины (у некоторых китов до 50 см). Чрезмерное развитие жировой ткани у человека ведёт к ожирению.

Жировая ткань играет важную роль в жизнедеятельности организма человека. Жир является самым большим депо, в котором организм запасает энергию. Поскольку при липолизе высвобождается вода, жировая ткань является также депо воды. Жировая ткань принимает непосредственное участие в термогенезе и в регуляции температуры тела. Прослойки жировой ткани выполняют структурообразующую функцию и защищают органы от повреждения (примерами могут служить жировая капсула почки, жировая ткань на ступнях ног и ладонях и пр.). Жировая ткань обладает ауто- и паракринной функцией и продуцирует большое количество биологически активных веществ, принимает активное участие в метаболических процессах

в организме. Например, начальные этапы образования витамина D происходят в жировой ткани, благодаря чему последняя является важнейшим участником фосфорно-кальциевого обмена.

Жировая ткань активно участвует в обмене гормонов. У здоровой женщины с нормальным весом тела в жире вырабатывается до 60% тестостерона, до 15% дегидроэпиандростерона, до 10% дегидроэпиандростерона сульфата. Жировая ткань синтезирует также большое количество эстрадиола и эстрона. Считается, что количества эстрогенов, которые образуются в жировой ткани у женщины после менопаузы, при определенных условиях может оказаться достаточным для развития пролиферативных изменений в эндометрии и появления маточного кровотечения. В жировой ткани происходит не только продукция, но и депонирование гормонов, а также других, преимущественно жирорастворимых, биологически активных веществ. Жировая ткань состоит из жировых клеток – адипоцитов, располагающихся группами в рыхлой соединительной ткани. ("Адипо" (лат.) и «липо» (греч.) означает жир).

Адипоцит состоит из одной большой капли жира, оттесняющей ядро и остальные органы клетки к периферии. Количество жира в белой жировой ткани может достигать до 85 %. Неприятное свойство адипоцитов – их способность быстро увеличиваться в объеме. Их диаметр может возрасти в 27-40 раз. Кроме адипоцитов, жировая ткань содержит клетки - предшественники жировых - преадипоциты. Долгое время считалось, что число адипоцитов не меняется после полового созревания. И действительно, зрелый адипоцит утрачивает способность к размножению. Но, к сожалению, так называемые преадипоциты способны превращаться в адипоциты. (В данный момент эти клетки изучены недостаточно).

Таким образом, в любом возрасте возможно увеличение количества жировых клеток при неправильном питании или нарушениях гормонального обмена.

Сосудов в жировой ткани немного, но каждая здоровая жировая клетка контактирует по крайней мере с одним капилляром. Таким образом, в клетку поступают различные вещества и удаляются продукты распада. При ожирении и целлюлите далеко не каждая клетка оказывается связана с капилляром, что приводит к зашлаковыванию жировой ткани продуктами обмена.

### **Причины отложения жировой ткани**

Длительное присутствие высокой концентрации холестерина или триацилглицеридов в кровеносных сосудах может приводить к образованию отложений жира в артериальной стенке – атером; процесс - атеросклероз.

Избыточное высвобождение неэтерифицированных жирных кислот, которое может происходить при стрессовых ситуациях, также может оказывать отрицательные побочные влияния на сердце и predisposing к нарушению его сократимости, в тяжелых случаях – к развитию фибрилляции желудочков – некоординированному сокращению волокон, делающему невозможным адекватный сердечный выброс. Имеется возможная связь между острой стрессовой ситуацией и сердечным приступом. Повышенный уровень неэтерифицированных жирных кислот приводит к повышению печеночной выработки триацилглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности, что повышает вероятность развития атеросклероза. Длительно существующий повышенный уровень неэтерифицированных жирных кислот нарушает чувствительность тканей к инсулину и может нарушать процесс секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Некоторые проспективные исследования с периодом наблюдения несколько лет показали, что повышенный плазменный уровень неэтерифицированных жирных кислот связан с повышенным риском развития сахарного диабета второго типа, а также с повышением вероятности внезапной смерти от сердечного приступа (вероятно это связано с нарушениями сердечного ритма).

Одним из серьезных (хотя и редких) осложнений избыточной концентрации липидов в плазме крови является жировая эмболия. Это может произойти после переломов, в частности, длинных трубчатых костей – при этом в кровоток выходят жировые клетки из желтого костного мозга. Капли жира могут заблокировать кровеносные сосуды, в частности, легких.

Осложнения, связанные с избыточной концентрацией липидов в крови, требуют регуляции их поступления и удаления из кровотока. Важную роль в этой регуляции играет белая жировая ткань.

Далее будут рассмотрены два различных аспекта метаболизма белой жировой ткани – накопление триацилглицеридов при избытке питательных веществ в крови (после еды) и высвобождение жирных кислот – мобилизация жира – когда в нем возникает потребность у других органов (во время физической нагрузки, после ночного голодания). Оба процесса происходят и регулируются одновременно – реципрокно (при запасании жира подавляется его мобилизация и наоборот).

Жиры, или липиды — это нерастворимые в воде органические вещества, к числу которых относятся разнообразные соединения. В состав липидов входят жирные кислоты — сравнительно небольшие молекулы, основу которых составляет длинная цепь, состоящая из атомов углерода и водорода.

У некоторых жирных кислот атомы углерода прочно соединены между собой. Такие жирные кислоты называются «насыщенными». У ненасыщенных жирных кислот стоящие рядом атомы углерода соединены нестойкой легко разрывающейся двойной связью.

Среди ненасыщенных жирных кислот наиболее важны олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты, так как они практически не синтезируются в организме.

К липидам относятся триацилглицеролы — сложные эфиры, в которых 3 остатка жирных кислот связаны со спиртом глицеролом. Среди веществ этой группы различают жиры и масла.

Жиры имеют твердую консистенцию, так как в их составе больше насыщенных жирных кислот.

Масла, содержащие больше ненасыщенных жирных кислот, остаются жидкими при комнатной температуре. Фосфолипиды близки по структуре к триацилглицеролам. Но в состав их молекулы входят группы, содержащие фосфор. Стероиды имеют иную структуру и являются производными холестерина. К липидам относится и большая группа жирорастворимых веществ, включая витамины А, Д, Е и К.

### **Функции жиров**

Липиды в организме выполняют пластическую и энергетическую функции.

**Пластическая функция:** ненасыщенные жирные кислоты иначе называют незаменимыми, т. к. они не могут синтезироваться в организме и являются предшественниками местных гормонов — простагландинов. Они обуславливают жидкое состояние липидов клеток, а также предотвращают развитие атеросклероза, так как препятствуют отложению холестерина и других липидов в стенках сосудов.

Фосфолипиды — фундаментальные структуры всех клеточных мембран. Липиды входят в состав серого и белого (миэлин) вещества нервной ткани. Жиры — второй растворитель в организме. Вещества, которые нерастворимы в воде, растворяются в жирах. Часть жиров накапливается в клетках жировой ткани — депо жира, который может составлять от 10 до 30% веса тела. Жировая ткань фиксирует внутренние органы и сосудисто-нервные пучки.

Жир — теплоизолятор, который способствует сохранению тепла, особенно в детском возрасте. Обмен липидов тесно связан с обменом белков и углеводов. При избыточном поступлении последние могут превращаться в жиры. В условиях голодания жиры переходят в углеводы.

**Энергетическая функция:** из всех питательных веществ жиры содержат наибольшее количество энергии. При окислении 1 г жира выделяется 9,3 ккал тепла, т. е. в 2 раза больше, чем при окислении 1 г углеводов или белков при окислении 1 г этих веществ выделяется 4,1 ккал тепла.

### **Жиры пищи**

Среди липидов пищи преобладают триацилглицерины. Жиры бывают животные и растительные. Последние более полноценны, так как содержат больше ненасыщенных жирных кислот. С пищей поступает также небольшое количество свободных жирных кислот. При нормальных условиях питания до 40% общего числа потребляемых организмом калорий приходит в составе липидов.

### **Переваривание и всасывание жиров**

Переваривание жиров — ферментативный гидролиз, который происходит в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике под влиянием ферментов, содержащихся в соке поджелудочной железы и соке кишечных желез. Желчь необходима для переваривания жиров, так как она содержит детергенты (желчные кислоты), которые эмульгируют жиры, облегчая доступ к ним ферментов.

Продукты пищеварительного гидролиза — глицерин и жирные кислоты (в комплексе с желчными кислотами), из полости кишечника поступают в клетки его слизистой. В клетках слизистой кишечника из продуктов гидролиза вновь ресинтезируется жир и образуются особые частицы — хиломикроны, которые поступают в лимфу.

Откуда они, пройдя сквозь лимфатические сосуды, через грудной лимфатический проток попадают в кровь. Только небольшая часть образовавшихся при гидролизе жирных кислот с относительно короткой углеродной цепочкой (в основном, это продукты гидролиза жиров молока) могут всасываться и поступать в кровь воротной вены, а оттуда — в печень.

### **Роль печени в обмене жиров**

Печень играет очень важную роль в процессах мобилизации, переработке и биосинтеза жиров. Из пищеварительного тракта только жирные кислоты с короткой цепью (в комплексе с желчными кислотами) поступают в печень с кровью по воротной вене. Эти жирные кислоты окисляются при участии ферментных систем печени и не участвуют в процессах биосинтеза жиров. У взрослых людей они, по-видимому, не играют особой роли в обмене веществ.

Исключение составляют дети, в пищевом рационе которых преобладают жиры молока. Остальные липиды поступают в печень с кровью, притекающей по печеночной артерии в составе комплексов — хиломикронов или липопротеидов. В печени, как и в других тканях, идут процессы окисления жирных кислот.

Несмотря на свои важные функции, жиры — это заменяемые вещества, так как в организме жирные кислоты, кроме нескольких незаменимых ненасыщенных, синтезируются заново. Суммарный процесс синтеза жирных кислот называется липогенез, и печень занимает одно из первых мест среди других органов по интенсивности этого процесса. В печени происходят ферментативные процессы превращения холестерина и фосфолипидов.

Биосинтез фосфолипидов в печени обеспечивает обновление структурных компонентов ее клеточных мембран. Другие фосфолипиды, синтезированные в печени, поступают в кровь и становятся достоянием тканей.

### **Липиды крови.**

Липиды крови связаны с различными белковыми фракциями крови и называются липопротеиды. Липопротеиды разбиты на ряд фракций по их относительной плотности при центрифугировании.

Первая такая фракция — хиломикроны. Они состоят из жиров и тонкой белковой оболочки. Вторая фракция — липопротеиды очень низкой плотности. В их составе много жиров, преимущественно фосфолипидов. Третья фракция — липопротеиды низкой плотности. Она содержит большое количество холестерина. Четвертая фракция — липопротеиды высокой плотности. В их состав входит особенно много фосфолипидов. Пятая фракция — липопротеиды очень высокой плотности. Их состав отличается низким содержанием липидов. Они содержат жирные кислоты, связанные с альбумином, и ряд других липопротеидов.

Функция липопротеидов крови связана с переносом ею липидов. Хиломикроны образуются в клетках слизистой кишечника и переносят жир, который ресинтезирован в клетках слизистой из продуктов гидролиза жира, поступившего в организм с пищей. Липиды хиломикронов поступают, в основном, в печень и жировую ткань. Но клетки любых тканей организма могут потреблять жирные кислоты хиломикронов, если они имеют необходимые ферментные системы.

Липопротеиды очень низкой плотности переносят только жиры, которые синтезированы в печени. Эти жиры потребляются, в основном, жировой тканью, но могут быть использованы и другими клетками, имеющими

соответствующие ферментные системы. Жирные кислоты фракции липопротеидов очень высокой плотности — продукты ферментативного расщепления жира, содержащегося в депо — жировой ткани. Это очень мобильная фракция.

Например, при голодании до 70% общих энергетических затрат организма могут быть покрыты за счет жирных кислот этой фракции.

Холестерин и фосфолипиды фракций липопротеидов низкой и высокой плотности — это источник обмена с соответствующими компонентами мембран клеток, с которыми эти липопротеиды могут вступить в контакт.

## **2. Образование глицерол-3-фосфата. Мобилизация жиров из жировой ткани**

### **Превращение липидов в тканях.**

В тканях жиры расщепляются под действием различных липаз, а образовавшиеся жирные кислоты входят в состав других соединений (фосфолипиды, эфиры холестерина и т. д.) или окисляются до конечных продуктов.

Окисление жирных кислот совершается несколькими путями. Часть жирных кислот при окислении в печени дает ацетон. При тяжелом сахарном диабете, литюидном нефрозе и других заболеваниях количество ацетоновых тел в крови резко увеличивается.

### **Регуляция обмена жиров.**

Регуляция жирового обмена осуществляется сложным нервно-гуморальным путем, однако в ней преобладают механизмы гуморальной регуляции. Так при понижении функции щитовидной железы, гипофиза и половых желез усиливаются процессы биосинтеза жира и отложения его в жировой ткани, что приводит к ожирению. Гормон поджелудочной железы, инсулин, играет важную роль в регуляции жирового обмена.

Поскольку существует возможность перехода углеводов в жиры, а жиров в углеводы, то при недостатке инсулина усиливаются процессы биосинтеза углеводов, и происходит ускорение процессов расщепления жиров, в ходе которого образуются промежуточные продукты, используемые для синтеза углеводов.

Суммарное количество жиров в организме человека составляет 15–20% (суточная потребность 70–80 г.).

Жиры, поступившие в пищеварительный аппарат, распадаются на глицерин и жирные кислоты, которые потом всасываются в лимфатические сосуды и далее из лимфы переходят в кровь. Продуктом окисления жирных кислот является ацетилкоэнзим А, который затем расщепляется до двуокиси углерода и воды. Ацетилкоэнзим А является связующим звеном между углеводным и жировым обменом. Уровень жирных кислот в организме регулируется как отложением (депонированием) их в жировой ткани, так и высвобождением из нее. По мере увеличения уровня глюкозы в крови, жирные кислоты под влиянием инсулина, депонируются в жировой ткани.

Высвобождение жирных кислот из жировой ткани стимулируется адреналином, глюкагоном и соматотропным гормоном, тормозится — инсулином.

#### ***Функции жиров в организме:***

Нейтральные жиры: являются важнейшим источником энергии. При окислении 1 г вещества выделяется максимальное по сравнению с окислением белков и углеводов количество энергии. За счёт окисления нейтральных жиров образуется 50% всей энергии в организме; составляют основную массу животной пищи и липидов организма (10–20% тела); являются компонентом структурных элементов клетки — ядра, цитоплазмы, мембраны; депонированные в подкожной клетчатке, предохраняют организм от потерь тепла, а окружающие внутренние органы — от механических повреждений.

Физиологическое допонирование нейтральных жиров выполняют липоциты, накопление которых происходит в подкожной жировой клетчатке, сальнике, жировых капсулах различных органов. Увеличение массы тела на 20–25% против нормы считается предельно допустимой физиологической границей.

Фосфо- и гликолипиды: входят в состав всех клеток организма (клеточные липиды), особенно нервных; являются повсеместным компонентом биологических мембран организма; синтезируются в печени и кишечной стенке, при этом печень определяет уровень фосфолипидов во всем организме, поскольку выделение фосфолипидов в кровь происходит только в печени.

Бурый жир: представляет собой особую жировую ткань, расположенную в области шеи и верхней части спины у новорожденных и грудных детей и составляет у них около 1–2% от всей массы тела. В небольшом количестве

(0,1–0,2% от массы тела) бурый жир имеется и у взрослого человека; способен давать в 20 и более раз больше тепла (на единице массы его ткани), чем обычная жировая ткань; несмотря на минимальное содержание в организме способен генерировать 1/3 всего образующегося в организме тепла; играет важную роль в адаптации организма к низким температурам.

У новорожденных низкая функциональная активность организма и незрелость центральных и периферических механизмов терморегуляции не обеспечивают достаточную теплопродукцию.

Вероятно, роль дополнительного специфического генератора тепла играет бурый жир. У взрослых необходимость в дополнительном источнике тепла отпадает и теплопродукция обеспечивается более совершенными механизмами.

Жирные кислоты: являются основными продуктами гидролиза липидов в кишечнике. Большую роль в процессе всасывания жирных кислот играют желчь и характер питания; чрезвычайно важны для нормальной жизнедеятельности организма, к незаменимым жирным кислотам, которые не синтезируются организмом, относятся олеиновая, линолевая, линоленовая и арахидовая кислоты (суточная потребность 10–12 г).

Линолевая и линоленовая кислоты содержатся в растительных жирах, арахидовая — только в животных. Дефицит незаменимых жирных кислот в пище приводит к замедлению роста и развития организма, снижению репродуктивной функции и различным поражениям кожи. Способность тканей к утилизации жирных кислот ограничена их нерастворимостью в воде, большими размерами молекул а также структурными особенностями клеточных мембран самих тканей.

Вследствие этого значительная часть жирных кислот связывается липоцитами жировой ткани и депонируется.

Сложные жиры: фосфатиды и стерины — способствуют поддержанию постоянного состава цитоплазмы нервных клеток, синтезу половых гормонов и гормонов коркового вещества надпочечников, образованию некоторых витаминов (например, витамин D).

### **3. Гормональная регуляция синтеза и мобилизации жиров. Нарушения жирового обмена**

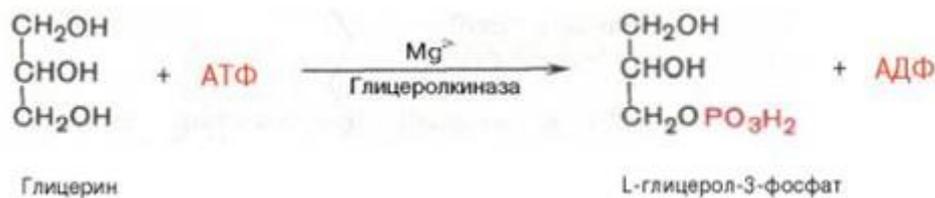
Регуляция процессов образования липоцитов (липолиза и липогенеза). Чрезмерный систематический прием высококалорийной пищи вызывает

частые сильные подъемы концентрации инсулина в крови, ведущих к развитию адаптивной толерантности клеток к инсулину, стимуляции секреции бета-клеток поджелудочной железы. Гиперинсулинизм повышает утилизацию в клетках органов и тканей незаменимых полиненасыщенных жирных кислот и через возрастание простагландинсинтетазы усиливает во всех клетках синтез простагландинов. Накопление последних в жировой ткани ингибирует липолиз и вызывает гипертрофию адипоцитов как главного фактора ожирения.

Известно, что скорость биосинтеза жирных кислот во многом определяется скоростью образования триацилглицеридов и фосфолипидов, так как свободные жирные кислоты присутствуют в тканях и плазме крови в небольших количествах и в норме не накапливаются.

Синтез триглицеридов происходит из глицерина и жирных кислот (главным образом стеариновой, пальмитиновой и олеиновой). Путь биосинтеза триглицеридов в тканях протекает через образование  $\alpha$ -глицерофосфата (глицерол-3-фосфата) как промежуточного соединения.

В почках, а также в стенке кишечника, где активность фермента глицеролкиназы высока, глицерин фосфорилируется за счет АТФ с образованием глицерол-3-фосфата:



В жировой ткани и мышцах вследствие очень низкой активности глицеролкиназы образование глицерол-3-фосфата в основном связано с процессами гликолиза и гликогенолиза. Известно, что в процессе гликолитического распада глюкозы образуется дигидроксиацетонфосфат (см. главу 10). Последний в присутствии цитоплазматической глицерол-3-фосфатдегидрогеназы способен превращаться в глицерол-3-фосфат:

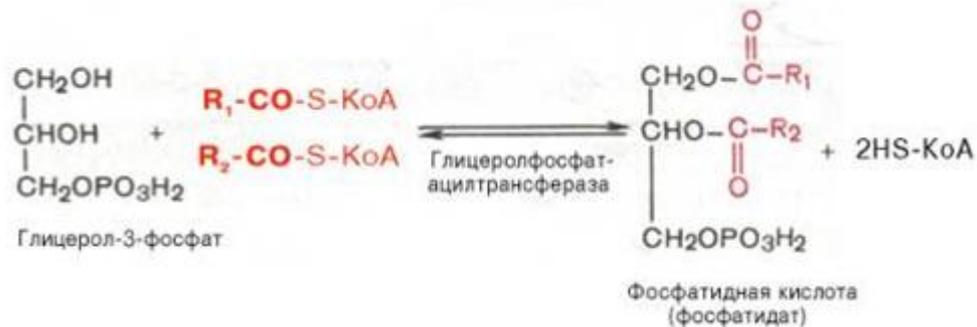


Отмечено, что если содержание глюкозы в жировой ткани понижено (например, при голодании), то образуется лишь незначительное количество глицерол-3-фосфата и освободившиеся в ходе липолиза свободные жирные

кислоты не могут быть использованы для ресинтеза триглицеридов, поэтому жирные кислоты покидают жировую ткань.

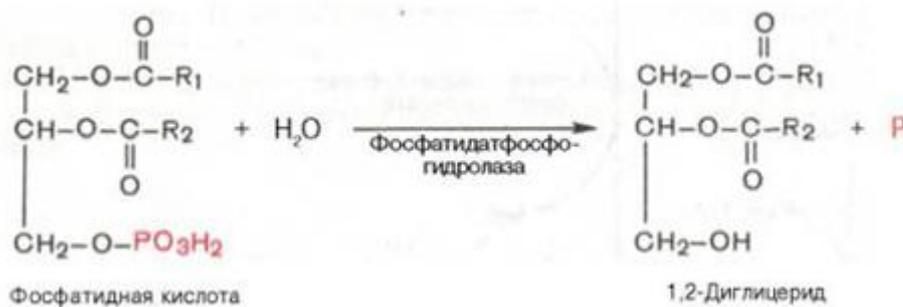
Напротив, активация гликолиза в жировой ткани способствует накоплению в ней триглицеридов, а также входящих в их состав жирных кислот. В печени наблюдаются оба пути образования глицерол-3-фосфата.

Образовавшийся тем или иным путем глицерол-3-фосфат последовательно ацилируется двумя молекулами КоА-производного жирной кислоты (т.е. «активными» формами жирной кислоты – ацил-КоА). В результате образуется фосфатидная кислота (фосфатидат):

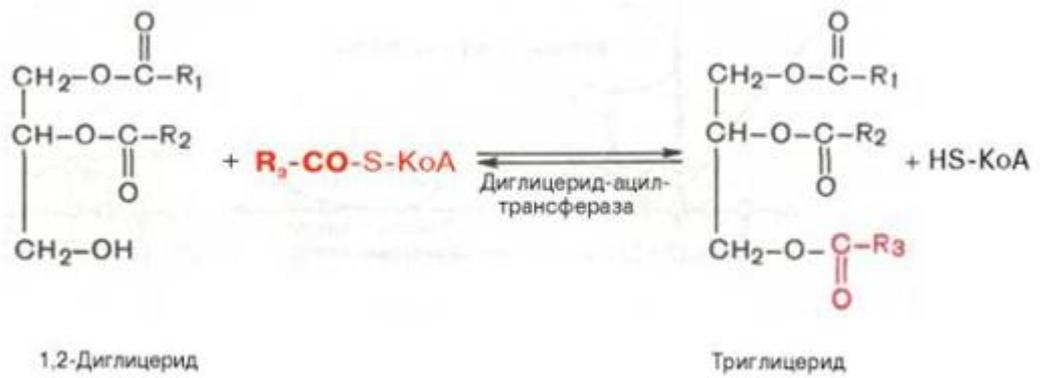


Как отмечалось, ацилирование глицерол-3-фосфата протекает последовательно, т.е. в 2 этапа. Сначала глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза катализирует образование лизофосфатидата (1-ацилглицерол-3-фосфата, а затем 1-ацилглицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза катализирует образование фосфатидата (1,2-диацилглицерол-3-фосфата).

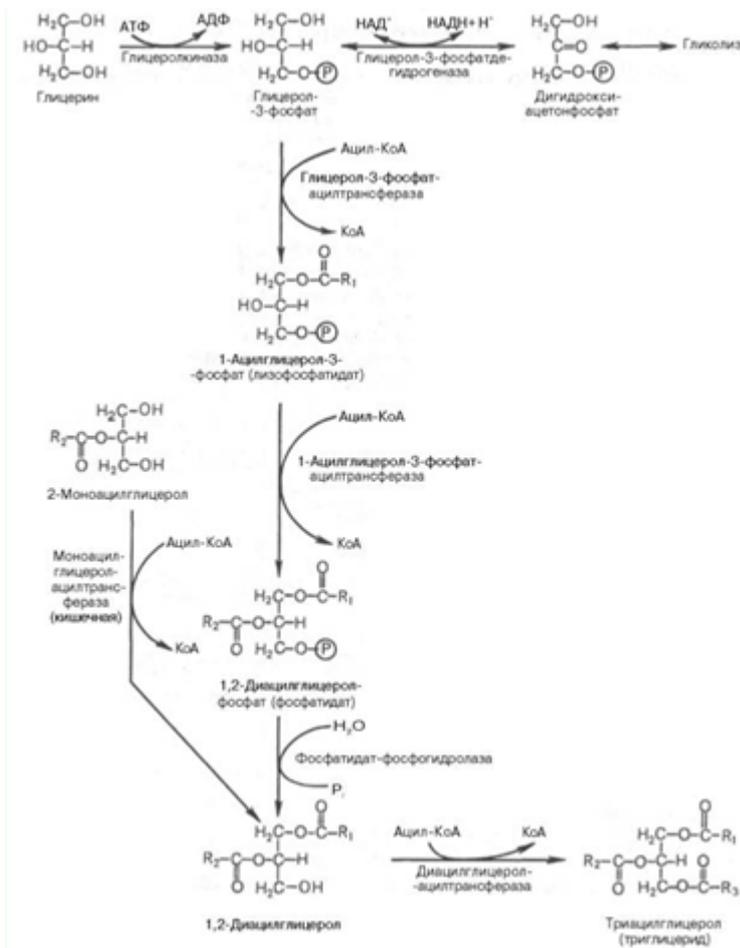
Далее фосфатидная кислота гидролизуется фосфатидат-фосфогидролазой до 1,2-диглицерида (1,2-диацилглицерола):



Затем 1,2-диглицерид ацилируется третьей молекулой ацил-КоА и превращается в триглицерид (триацилглицерол). Эта реакция катализируется диацилглицерол-ацилтрансферазой:



Синтез триглицеридов (триацилглицеролов) в тканях происходит с учетом двух путей образования глицерол-3-фосфата и возможности синтеза триглицеридов в стенке тонкой кишки из  $\beta$ -моноглицеридов, поступающих из полости кишечника в больших количествах после расщепления пищевых жиров. На рис. 11.6 представлены глицерофосфатный, дигидроксиацетон-фосфатный и  $\beta$ -моноглицеридный (моноацилглицероловый) пути синтеза триглицеридов.



Установлено, что большинство ферментов, участвующих в биосинтезе триглицеридов, находятся в эндоплазматическом ретикулуме, и только некоторые, например глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза, – в митохондриях.

#### **4. Ожирение: генетические факторы в развитии ожирения; роль лептина в регуляции массы жировой ткани; вторичное ожирение**

Жировая ткань составляет 20-25% от общей массы тела у женщин и 15-20% у мужчин. Однако избыточное накопление жира в адипоцитах (ожирение) широко распространено. Среди взрослого населения некоторых стран около 50% людей страдает ожирением.

Ожирение - важнейший фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. Ожирением считают состояние, когда масса тела превышает 20% от "идеальной" для данного индивидуума. Образование адипоцитов происходит ещё во внутриутробном состоянии, начиная с последнего триместра беременности, и заканчивается в препубертатный период. После этого жировые клетки могут увеличиваться в размерах при ожирении или уменьшаться при похудании, но их количество не изменяется в течение жизни.

Первичное ожирение характеризуется множеством гормональных и метаболических особенностей у лиц, страдающих этим заболеванием. В самом общем виде можно сказать, что первичное ожирение развивается в результате алиментарного дисбаланса - избыточной калорийности питания по сравнению с расходами энергии. Суточные потребности организма в энергии складываются из: основного обмена - энергии, необходимой для поддержания жизни; основной обмен измеряют по поглощению кислорода или выделению тепла человеком в состоянии покоя утром, после 12-часового перерыва в еде; энергии, необходимой для физической активности.

Затраты энергии, необходимые для физической активности, разделяют на 3 уровня:

I - 30% энергии от основного обмена (у людей, ведущих сидячий образ жизни);

II - 60-70% от энергии основного обмена (у людей, которые 2 ч в день имеют умеренную физическую нагрузку);

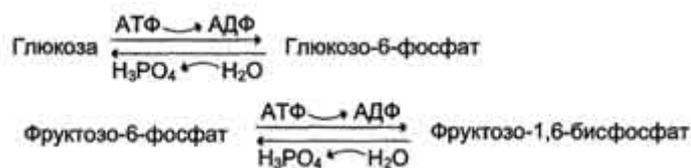
III - 100% и более от энергии основного обмена (у людей, которые в течение нескольких часов в день занимаются тяжёлой физической работой).

В зависимости от интенсивности нагрузки и возраста суточная потребность в энергии колеблется у женщин от 2000 до 3000 ккал в день, а у мужчин - от 2300 до 4000 ккал. Количество потребляемой пищи определяется многими факторами, в том числе и химическими регуляторами чувства голода и насыщения. Эти чувства определяются концентрацией в крови глюкозы и гормонов, которые инициируют чувство насыщения: холецистокинина, нейротензина, бомбезина, лептина.

Причины первичного ожирения: генетические нарушения (до 80% случаев ожирения - результат генетических нарушений); состав и количество потребляемой пищи, метод питания в семье; уровень физической активности; психологические факторы.

### **Генетические факторы в развитии ожирения.**

Метаболические различия между тучными и худыми людьми до настоящего времени не могут быть определены однозначно. Существует несколько теорий, объясняющих эти различия: генетически детерминированная разница в функционировании "бесполезных" циклов (субстратных циклов, раздел 7). Эти циклы состоят из пары метаболитов, превращаемых друг в друга с помощью двух ферментов. Одна из этих реакций идёт с затратой АТФ. Например:



если эти субстраты превращаются друг в друга с одинаковой скоростью, то происходит "бесполезный" расход АТФ и, соответственно, источников энергии, например жиров; у людей, склонных к ожирению, вероятно, имеется более прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования, т.е. более эффективный метаболизм; возможно, разное соотношение аэробного и анаэробного гликолиза.

Анаэробный гликолиз (как менее эффективный) "сжигает" гораздо больше глюкозы, в результате снижается её переработка в жиры; у отдельных индивидуумов имеется различие в активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ:азы, работа которой требует до 30% энергии, потребляемой клетками.

Роль лептина в регуляции массы жировой ткани. У человека и животных имеется "ген ожирения" - *obese gene (ob)*. Продуктом экспрессии этого гена служит белок лептин, состоящий из 167 аминокислот, который синтезируется и секретируется адипоцитами и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса.

В результате его действия снижается секреция нейропептида Y. Нейропептид Y стимулирует пищевое поведение, поиск и потребление пищи у животных. Другие пептиды, участвующие в регуляции чувства сытости, например холецистокинин, также влияют на секрецию нейропептида Y. Таким опосредованным путём лептин выступает регулятором жировой массы, необходимой для роста и репродукции. Уровень лептина у больных ожирением может быть различным. У 80% больных концентрация лептина в крови тучных людей больше в 4 раза, чем у людей с нормальной массой тела.

В этих случаях имеется генетический дефект рецепторов лептина в гипоталамусе, поэтому, несмотря на продукцию лептина, центр голода в гипоталамусе продолжает секрецию нейропептида Y. 20% больных имеют изменения в первичной структуре лептина.

К настоящему времени описаны 5 одиночных мутаций в гене лептина, которые приводят к развитию ожирения. У этих больных наблюдают повышение отложения жиров в жировой ткани, чрезмерное потребление пищи, низкую физическую активность и развитие сахарного диабета типа II.

Патогенез ожирения при дефекте гена *ob* может быть следующим: низкий уровень лептина в крови служит сигналом недостаточного количества запаса жиров в организме; этот сигнал включает механизмы, приводящие к увеличению аппетита и в результате к увеличению массы тела.

Следовательно, можно сделать вывод о том, что первичное ожирение - не просто следствие переизбытка, а результат действия многих факторов, т.е. ожирение - полигенное заболевание. Вторичное ожирение - ожирение, развивающееся в результате какого-либо основного заболевания, чаще всего эндокринного.

Например, к развитию ожирения приводят гипотиреоз, синдром Иценко-Кушинга, гипогонадизм и многие другие заболевания.