Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д. И. Кузьменко, С. Н. Удинцев,
В. Ю. Серебров, Т. К. Климентьева

БИОХИМИЯ ГОЛОДАНИЯ И ОЖИРЕНИЯ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2014

УДК 616.056.25:577.15
ББК Н252.659+Р415.202.1-45
Б 638

ISBN 978-5-98591-104-6

Рекомендовано к изданию Редакционным советом ГБОУ ВПО «Сибирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Б 638 **Биохимия голодания и ожирения: новые аспекты и перспективы /** Д. И. Кузьменко, С. Н. Удинцев, В. Ю. Серебров, Т. К. Климентьева. – Томск: СибГМУ, 2014. – 270 с.

В монографии изложены современные взгляды на биохимию голодания и ожирения. Представлены результаты собственных исследований, в которых впервые было показано активное участие метаболитов сфингомиелинового цикла – вторичных мессенджеров липидной природы – в эндокринно-метаболическом ответе печени на голодание. Подробно освещены данные литературы о молекулярных механизмах участия сфинголипидов в процессе формирования резистентности тканей к инсулину при ожирении.

Книга адресована биохимикам, молекулярным биологам, физиологам, патофизиологам, а также аспирантам и соискателям, выполняющим исследования в области медико-биологических наук.

Рецензенты:

Цейликман В.Э. – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Маслов Л.Н. – д-р мед. наук, профессор, рук-ль лаборатории экспериментальной кардиологии, ФГБНУ НИИ кардиологии, г. Томск

УДК 616.056.25:577.15
ББК Н252.659+Р415.202.1-45

ISBN 978-5-98591-104-6

© Д. И. Кузьменко, С. Н. Удинцев, В. Ю. Серебров, Т. К. Климентьева, 2014
© ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКИ – активные карбонильные интермедиаты
АМК – амино-4-метилкумарин
АМФ – аденозинмонофосфат
АО - антиоксидант
АОА - антиоксидантная активность
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АФК – активные формы кислорода
АФОА – активные формы оксида азота
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
Г-6-Фаза – глюкозо-6-фосфатаза
ГЛЮТ – глюкозный транспортер
ГМК-КоА – гидроксиметилглутарил-КоА редуктаза
ДАГ – диацилглицерол
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДК – диеновые конъюгаты
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-1 – интерлейкин-1
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-8 - интерлейкин-8
ИЛ-10 - интерлейкин-10
ИМТ – индекс массы тела
КД – кетодиены
КПТ-I – карнитинпальмитоилтрансфераза-1
кСМаза – кислая сфингомиелиназа
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПЛ – липопротеинлипаза капилляров
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛПС – липополисахарид
ЛХАТ – лецитин-холестерол-ацилтрансфераза
МДА - малоновый диальдегид
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НАДН - никотинамиддинуклеотид восстановленный
$НАДФ^+$ – никотинамиддинуклеотидфосфат окисленный
НАДФН – никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
нСМаза – нейтральная сфингомиелиназа
НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты
ПК – протеинкиназа
ПКВ – протеинкиназа В (альтернативное обозначение – Akt)
ПКС – протеинкиназа С
ПКСζ – протеинкиназа Сζ, атипичная форма протеинкиназы С, не-

		чувствительная к действию форболового эфира и диацилглицерола
ПКСς	–	протеинкиназа Cς
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
С1Ф	–	сфингозин-1-фосфат
САД	–	систолическое артериальное давление
СД	–	сахарный диабет
СМ	–	сфингомиелин
СМаза	–	сфингомиелиназа
СОД	–	супероксиддисмутаза; изоферменты: Cu,ZnСОД – Cu^{2+},Zn^{2+}-супероксиддисмутаза; MnСОД – Mn^{2+}-супероксидистмутаза
СРБ	–	С-реактивный белок
СРО	–	свободнорадикальное окисление
Т3	–	трийодтиронин
Т4	–	тироксин
ТАГ	–	триацилглицерол
ТАГПБ	–	ТАГ-переносящий белок
ТБК	–	2-тиобарбитуровая кислота
ТБКАП	–	ТБК-активные продукты (ТБК – 2-тиобарбитуровая кислота)
ТЗД	–	тиазоладиндион
УФ	–	ультрафиолетовое излучение
ФАД	-	флавинадениндинуклеотид
ФЕПКК	–	фосфоенолпируваткарбоксикиназа
ФНО-α	–	фактор некроза опухоли-α (TNF-α)
ФЛ	-	фосфолипиды
ФС	–	фосфатидилсерин
ФХ	–	фосфатидилхолин
ФЭА	–	фосфатидилэтаноламин
ХМ	–	хиломикроны
ХС	–	холестерол
ХС-ЛПВП	–	холестерол липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	–	холестерол липопротенов низкой плотности
ц-3’5’АМФ	–	циклическая 3’,5’-аденозинмонофосфорная кислота (цАМФ)
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦТК	–	цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса, цикл лимонной кислоты)
ЭПР	-	эндоплазматический ретикулум
ЯМР	–	ядерный магнитный резонанс
ABTS	-	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)
Ac-DEVD-AMC	–	N-acetyl-(Asp-Glu-Val-Asp)-7-amino-4-methylcoumarin синтетический флуоригенный субстрат для определения активности каспазы-3

AdipoR1, 2 – adiponectin receptor 1 и 2 - рецептор 1 и 2 адипонектина
AGE's – advanced glycated end products
AgRP – agouti-related peptide
AIF – apoptosis-inducing factor
Akt – альтернативное обозначение протеинкиназы В (ПКВ)
ALP 4 – angiopoietin-like protein 4
AMPK – AMP-activated protein kinase, АМФ-активируемая протеинкиназа
ANG II – ангиотензин II
AP-1 – activator protein-1 – транскрипционный фактор
Apaf-1 – apoptotic protease activating factor 1
aPKC - атипичные протеинкиназы С (семейство)
AQP7 – aquaporin adipose или aquaporin 7
ARE – antioxidant response element
AT1R – angiotensin II receptor type I
BAD (Bad) – Bcl-2-associated death promoter – проапоптотический белок (представитель Bcl-2-семейства), участвует в инициации апоптоза
BAK (Bak) – Bcl-2 homologous antagonist/killer – проапоптотический белок митохондриальной мембраны, участвует в инициации апоптоза, способствуя выходу цитохрома с из митохондрий
Bcl-2 – представитель семейства регуляторных белков после взаимодействия с белком BAX позволяет последнему встраиваться в мембрану митохондрий, что приводит к выходу цитохрома С и других проапоптотических факторов в цитоплазму
Bcl-xL – B-cell lymphoma-extra large – трансмембранный белок митохондрий, препятствует выходу цитохрома с из органелл, обладает антиапоп-тотическим действием
BDNF – brain-derived neurotrophic factor
BID (Bid) – BH3 interacting-domain death agonist – проапоптотический белок
BIK (Bik) – Bcl-2-interacting killer – проапоптотический белок, чью функциональную активность подавляют антиапоптотические белковые факторы из семейства Bcl-2 (Bcl-xL)
CAP – adenylate cyclase associated protein
CAPK – ceramide- activated protein kinase (церамид-активируемая протеинкиназа). Альтернативное обозначение: KSR – kinase suppressor of RAS (супрессор киназы Ras).
CAPP – ceramide-activated protein phosphatase
CART – cocaine- and amphetamine-regulated transcripts, кокаин-, амфетаминрегуляторные транскрипты
Cb1 – cannabinoid receptor type 1
c-Jun – белок, участвующий в образовании транскрипционного

		фактора AP-1
c-Jun N-terminal kinase	–	альтернативное обозначение JNK
COX-2	–	cyclooxygenase-2
cPKC	-	обычные протеинкиназы С (семейство)
CRD	–	cysteine-rich domain (богатый цистеином домен в составе ПКСς)
CREB	–	cAMP response element-binding protein, транскрипционный фактор
CSF-1	-	colony-stimulating factor-1
Cys(SH)2	–	тиол цистеина
CysSS	–	дисульфид цистеина
DGAT1	–	acyl coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase 1
DIABLO	–	белок митохондрий; после выхода в цитоплазму промотирует цитохром с - зависимую активацию каспаз на исполнительной фазе апоптоза. Альтернативное обозначение DIABLO – second mitochondria-derived activator of caspases (SMAC)
DTNB	–	5’5’-DTNB (5’5’дитиобиснитробензойная кислота)
eNOS	–	эндотелиальная NO-синтаза
ERK	–	extracellular signal-regulated kinase – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами
ERK-1/2	–	extracellular signal-regulated kinase 1/2
FADD	–	Fas/Apo-1-associated death domain
FAN	–	factor associated with neutral sphingomyelinase
Fas (FasL)	–	трансмембранный или растворимый белок из ФНО-семейства
FasL	–	Fas-лиганд
FasR	–	рецептор для Fas-лиганда (CD95).
FAT/CD 36	-	fatty acid translocase/CD36
FIAF	–	fasting induced adipose factor
FOXO1	–	forkhead box protein O1, транскрипционный фактор
GDNF	–	glial cell line-derived neurotrophic factor
GM1	-	monosialotetrahexosylganglioside
GPCR’s	–	G-protein coupled receptor(s), образуют семейство
GRP1	–	general receptor for phosphoinositides-1
GSH	–	глутатион восстановленный
GSK-3(β)	–	киназа-3(β) гликогенсинтазы
GSSG	–	глутатион окисленный
HIF-1б	–	hypoxia inducible factor-1б
HMW	-	high-molecular-weight додекамер, образуемый в плазме крови молекулами адипонектина
HO-1	-	heme oxygenase 1
HSD-1	–	11β-hydroxysteroid dehydrogenase-1
HSP	–	heat-shock proteins

HTRA2	–	HtrA serine peptidase 2 – сериновая пептидаза митохондрий. При апоптозе выходит в цитоплазму, где оказывает каспазо-подобное действие
IA2	–	inhibitor of apoptosis-2, ингибитор апоптоза-2
IAP	–	inhibitors of apoptosis – семейство белков, препятствующих апоптозу, путем связывания с белками DIABLO и HTRA2, которые выходят из митохондрий в цитоплазму в результате действия на клетку апоптогенного стимула
IKK	–	IkB kinase
IkKβ	–	ингибитор Kβ kinase
iNOS	–	inducible nitric oxide synthase, индуцибельная NO-синтаза
IRS1	–	insulin receptor substrate 1, субстрате 1 инсулинового рецептора
JAK	–	Janus kinase. Янус-киназы из семейства тирозиновых киназ, участвуют в передачи сигнала от цитокинов в ядро клетки посредством JAK/STAT- сигнального пути
JAK/STAT	–	сигнальный путь JAK/STAT, передающий информацию от внеклеточных химических факторов (цитокинов) в ядро клетки. Основные компоненты пути: рецептор плазматической мембраны, Янус-киназа (JAK) и STAT (транскрипционный фактор)
JNK	–	c- Jun N-terminal kinase
JNK/SAPK	–	сигнальный путь JNK/SAPK, входит в семейство MAPK
KSR	–	kinase suppressor of RAS (киназа супрессора Ras), альтернативное обозначение CAPK
LDM	–	low density microsome fraction
LR	-	рецептор лептина
MA-nSMase	–	mitochondria-associated neutral SMase
MAPK	–	mitogen-activated protein kinase
MCP-1	–	monocyte-chemoattractant protein-1, белок-хемоаттрактант моноцитов-1
MIF-1	–	macrophage migration inhibitory factor
MLK3	–	mixed lineage kinase-3
Mn-СОД	-	Mn^{2+}-супероксиддисмутаза
mRNA	-	матричная РНК
mTOR kinase	–	mammalian target of rapamycin, serine/threonine protein kinase (семейство phosphatidylinositol 3-kinase-related киназ)
NAC	-	N-ацетилцистеин
NAD+	-	никотинамиддинуклеотид окисленный
NADPH	-	никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
NF-kB	–	транскрипционный фактор
NO	-	оксид азота (монооксид азота)
nPKC	-	новые протеинкиназы С (семейство)
NPY	–	нейропептид Y
NQO1	–	adenine dinucleotide phosphate:quinone oxidoreductase 1

Nrf-2	–	nuclear respiratory factor 1, транскрипицонный фактор
Ob-R	–	рецептор к лептину. ObRa – «короткая» изоформа и ObRb – «длинная» изоформа рецепторов к лептину
PAI-1	–	plasminogen activated inhibitor, ингибитор-1 активатора плазминогена
PDGF	–	platelet-derived growth factor
PDK-1	–	phosphoinositide dependent kinase 1
PGC1	–	peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator
PH-domain	–	pleckstrin homology domain (домен гомологии к плекстрину)
PI3K	–	phosphatidylinositol 3-kinase – фосфатидилинозитол 3-киназа
PKC	–	протеинкиназа С и ее изоформы: -δ -ε и -θ
POMC	–	pro-opiomelanocortin, про-опиомеланокортин
PON1	–	paraoxonase/arylesterase 1
PP1	–	protein phosphatase 1, входит в семейство CAPP
PP2A	–	protein phosphatase 2A, входит в семейство CAPP
PPARα	–	peroxisome proliferators–activated receptor-α
PPAR-γ	–	peroxisome proliferator-activated receptor-γ
PtdIns(3,4,5)P3	–	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
PtdIns(4,5)P2	–	phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate
PTP	–	permeability transition pore
PTP1B	–	protein tyrosine phosphatase 1B
Raf-1	–	серин/треониновая протеинкиназа
RAGE	–	receptors for AGE
Rab-GTPase	–	ГТФаза, активируемая белками Rab (представитель семейства Ras-белков)
Ras	–	малый G-белок
Ras-MAPK	–	сигнальный путь
Rb	–	белок, продукт гена ретинобластомы
RBP4	–	retinol binding protein-4, ретинол-связывающий белок-4
ROS	–	reactive oxigen species
S1PR's	–	sphingosine-1-phosphate receptor(s)
SAA	-	serum amyloid A
SAPK	–	stress activated protein kinase
SH-2	–	Src-homology-2 домен
SHP-2	–	SH2-содержащая тирозин-специфическая протенинфосфатаза
SIRT1, 3	–	silentin formation regulator of transcription
Sirtuin	–	silent information regulator proteins, принадлежат семейству гистоновых НАД$^+$-зависимых деацетилаз
SMAC/Diablo	–	апоптогенный фактор, см. DIABLO
SMase	–	sphingomyelinase
SOCS3	–	suppressor of cytokine signaling 3

SoHo	–	домен sorbin homology
STAT	–	signal transducer and activator of transcription (signal transduction and transcription) – белковый транскрипционный фактор, активируемый с помощью Янус-киназ (JAK)
TGF-β	-	transforming growth factor - β
TLR-2 TLR-4	–	Toll-like receptors -2 и -4
TNFR	–	рецептор к TNF-α
TNF-α	–	tumor necrosis factor-α (ФНО-α)
TRADD	–	TNF receptor-associated death domain
TRPV1	–	– transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
Trx(SH)2	–	тиоредоксин восстановленный
TrxSS	–	тиоредоксин окисленный
UCP2	–	uncoupling protein-2 – разобщающий белок 2
VEGF	–	vascular endothelial growth factor
VO_{2max}	-	максимальная скорость поглощения кислорода

ВВЕДЕНИЕ

Одной из глобальных медико-социальных проблем современности является пандемия ожирения, охватившая не только все развитые страны, но уже заявившая о себе даже в развивающихся странах [Swinburn B. A. et al., 2011]. Ограничение калорийности пищи в результате частичного и/или полного голодания, как одного из способов лечения ожирения, всегда интересовал клиницистов, биохимиков и физиологов. В настоящее время активно изучаются самые различные аспекты молекулярных механизмов ответной реакции организма на голодание различной продолжительности, а также в условиях ограничения калорийности пищи. Интерес к углубленному исследованию биохимии голодания и ожирения во всем мире обусловлен настоятельной потребностью создания технологий лечебного голодания нового поколения, свободных от эмпирических подходов, которые призваны стать не только средством первичной профилактики и борьбы с избыточной массой тела, но и занять достойное место для профилактики сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистой патологии, иммунодефицитов и других социально значимых заболеваний [Kersten S. et al., 1999; Evans S. A. et al., 2005; Gredilla R. et al., 2005; Vina J. et al., 2005; Wan A. R. et al., 2005; Gerstenblith G., 2006; Varady K. A., Hellerstein M. K., 2007; Fontana L., Klein S., 2007**;** Hulbert A. J. et al., 2007].

Голодание рассматривают как одну из разновидностей стресса, что подтверждается характерными для состояния функционального напряжения организма эндокринно-метаболическими перестройками, происходящими в ответ на лишении его пищи. Изучение механизмов мобилизации адаптивных процессов на различных уровнях организации биосистем продолжает оставаться одной из центральных проблем современной биологии и медицины [Меерсон Ф. З., 1981; Казначеев В. П., Казначеев С. В., 1986; Айрапетянц М. Г., Гуляева Н. В., 1988; Яковлев Г. М., и др., 1990; Кулинский В. И., Ольховский И. А., 1992; Коренева Е. А., 1996; Судаков К. В., 1996; Волчегорский И. А., 1997; Kvetnansky R., 1995; Stratakis C. A., Chrousos G. P., 1995].

Голодание вызывает глубокие эндокринно-метаболические сдвиги в организме, которые систематически изучаются с 60–70 гг. прошлого века. Вместе с тем молекулярные механизмы, ответственные за «перенастройку» гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при голодании и реализацию ответной реакции на уровне «клетка – ткань (орган)», остаются исследованы недостаточно [Speakman J. R., Hambly C., 2007].

Установление в 70-е г. XX века отличий в реакции энергетического метаболизма мужского и женского организмов на голодание [Cortright R. N., Koves T. R.,2000; Vina J. et al., 2005], открытие в 1994 г. лептина Дж. Фридманом [Zhang Y. et al., 1994], а также феномена экспрессии в ответ на голодание нескольких тысяч генов, чей профиль находится в четкой зависимости от его продолжительности [Li Rong-Ying et al., 2006], лишь подчеркнули глубину проблемы. Только в последние годы работами разных групп исследователей показано, что простым изменением продолжительности голодания животных и комбинированием периодов голодания и возобновления кормления (перемежающееся голодание) можно как замедлять гепатокарциногенез, так и повышать восприимчивость печени к диэтилнитрозамину [Tomasi C. et al., 1999; Tessitore L., 2000], а также активно влиять на реакцию нормальных и пренеопластических гепатоцитов [Raffaghello L. et al., 2008].

Лишение организма пищи порождает в нем сложную цепь адаптивных реакций, как специфических, так и неспецифических. Последние в значительной степени связаны с удовлетворением существенно возросших затрат энергии, потребляемой специфическими адаптивными реакциями. При голодании печень играет исключительно важную роль в межклеточной и межорганной кооперации, осуществляя адаптивное переключение энергетического метаболизма с «углеводного» типа на «жировой», тем самым обеспечивая его качественную структурно-функциональную перестройку. В рамках адаптивных реакций печени осуществляется мобилизация энергетических ресурсов и их целесообразное перераспределение между различными органами и тканями. Это позволяет голодающему организму на определенных сроках лишения пищи активно бороться за выживание [Панин Л. Е., 1978, 1983; Панин Л. Е., Соколов В. П., 1981; Панин Л. Е., Кузьменко Д. И., 1982; Панин Л. Е. и др., 1982, 1983].

Ключевым звеном реализации долговременной фенотипической адаптации организма является формирование на определенной стадии стресс-реакции системного структурного следа, позволяющего достигнуть предельной уровень работоспособности функциональных систем, доминирующих в приспособлении организма к изменившимся условиям существования [Меерсон Ф. З., 1981; Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988; Судаков К. В., 1996]. Пластическое обеспечение функций и формирование системного структурного следа метаболической адаптации печени неразрывно связано не только с интенсификацией синтеза белка, увеличением количества активно работающих структур и адаптивной гиперплазией клеточных ультраструктур, но и с процессом регулируемой оптимизации состава ее клеточной популяции – апоптозом, в ходе которого осуществляется избирательная элиминация нежизнеспособных клеток [Лушников У. Ф., Абросимов А. Ю., 2001; Швембергер И. Н., Гинкул Л. Б., 2002; Москалева Е. Ю., Северин С. Е., 2006; Kiechle F. L., Zhang X., 2002].

На рубеже 80–90-х гг. прошлого столетия было установлено, что одними из регуляторов баланса меду апоптозом и клеточной пролиферацией

являются метаболиты сфингомиелинового цикла (СМ цикла), выполняющие функции вторичных посредников. Это, прежде всего, проапоптотик церамид и сфингозин-1-фосфат (С1Ф) – активатор пролиферативных процессов [Hannun Y.A., 1994; Alessenko, A. V., 2000; Huwiler A., 2000; Andrieu-Abadie N. et al., 2001; Pettus B. J., 2002; Ruvolo P. P., 2003; Hannun Y. A., Obeid L. M., 2008; Bartke N., Hannun Y. A., 2009]. Изучение участия различных путей внутри- и межклеточной сигнальной трансдукции в мобилизации механизмов метаболической адаптации различных тканей только начинается [Yang G. et al., 2009]. Данные о возможном участии компонентов СМ цикла в метаболической адаптации печени к начальным фазам голодания отсутствуют, что определяет несомненную актуальность выяснения природы проапоптотической сигнализации, участвующей в этом процессе.

Известно, что активность внутриклеточных сигнальных путей находится в тесной зависимости от редокс-статуса клетки, в изменении которого существенный вклад способны вносить нарушения нормального протекания процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Турпаев К. Т., 2002; Droge W., 2002; Nathan C., 2003; Won Je-S., Singh I., 2006; Janssen-Heininger Y. M. W. et al., 2008]. Феномен активации процессов ПОЛ в печени при голодании известен [Панин Л. Е., 1983; Marczuk-Krynicka D. et al., 2003], однако он недостаточно изучен в динамике, то есть с учетом фаз голодания. Этот аспект важен еще и потому, что активность ключевого фермента СМ-цикла – нейтральной сфингомиелиназы (нСМазы), также зависит от редокс-статуса клетки [Won Je-S., Singh I., 2006]. В связи с этим существенный интерес представляет оценка состояния процессов ПОЛ на I и II фазах голодания [Li Rong-Ying et al., 2006], то есть на тех сроках, когда происходят мобилизация адаптивных механизмов и реализация метаболической адаптации печени соответственно [Belkhou R. et al., 1991; Li Rong-Ying et al., 2006].

Таким образом, за последние годы в изучении регуляции метаболизма в организме человека и животных с участием вторичных посредников различной химической природы получен ряд новых данных, которые открыли перед медико-биологической наукой совершенно новые горизонты. Появилась возможность на качественно новом уровне понимания принципов регуляции энергетического метаболизма вновь обратиться к традиционно изучаемым вопросам биохимии голодания, что обещает перспективу новых подходов в разработке более эффективных технологий лечебного голодания. С нашей точки зрения, одним из безусловно актуальных направлений экспериментальных исследований является изучение участия метаболитов СМ цикла в реализации ответной реакции печени в пределах I и II фаз голодания, а также уточнение закономерностей во взаимоотношениях, складывающихся между функциональным состоянием СМ цикла и активностью процессов ПОЛ в печени в динамике ее метаболической адаптации.

Авторы выражают искреннюю благодарность председателю Томского научного центра СО РАН, директору Института физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск), доктору физико-математических наук, профессору ***Сергею Григорьевичу Псахье*** *за поддержку наших исследований и кандидату медицинских наук* ***Павлу Геннадьевичу Бурову****, принимавшему активное участие в сборе и обработке фактического материала.*

Часть 1

БИОХИМИЯ ГОЛОДАНИЯ И ОЖИРЕНИЯ (обзор литературы)

1.1. Ожирение – актуальная медико-социальная проблема

Ожирение – одна из глобальных медико-социальных проблем современности. Количество лиц, имеющих излишний вес, ежегодно увеличивается. В 2008 г. ожирением страдали около 12 % взрослых жителей планеты старше 20 лет, а около 35 % имели избыток массы тела, что составляло 400 миллионов и более 1,6 миллиарда людей соответственно [Swinburn B. A. et al., 2011]. По прогнозу ВОЗ, к 2015 г. количество лиц с ожирением на планете достигнет 700 миллионов, а у 2,3 миллиардов будет избыток массы тела [Nguyen D. M., El-Serag H. B., 2010]. Прогнозы эти, конечно, весьма условны – наиболее объективные данные о динамике заболевания существуют только по тем странам, где были проведены как минимум два национальных репрезентативных исследования – это США, Япония, страны ЕЭС и Саудовская Аравия. По данным отдела Питания для Здоровья и Развития ВОЗ, среди 28 стран, соответствующих этому критерию, только в 2 из них, в Дании и Саудовской Аравии, отмечается тенденция к снижению количества мужчин с ожирением, и в 5 странах (Дания, Ирландия, Саудовская Аравия, Финляндия и Испания) – женщин. В остальных же странах количество людей обоего пола с ожирением прогрессивно нарастает [Nishida C., Mucavele P., 2005]. Согласно последним данным Глобальной базе данных по индексу массы тела (ИМТ) ВОЗ (Global Database on Body Mass Index World Health Organization) за 2008 г. наиболее неблагополучной в этом отношении страной являлась Науру (Полинезия), где ожирением страдали 67,5 % мужчин и 74,7 % женщин; избытком массы тела – 26,0 и 17,6 %, что составляет в сумме 93,5 и 92,3 % соответственно. Наименьшее количество жителей с ожирением и избытком массы тела было в Бангладеш: 7,6% мужчин и 7,8 % женщин [World Health Organization, 2009].

Что касается России, то, по данным ВОЗ, в 2008 г. число мужчин с ожирением составляло в стране 18,4 %, женщин – 29,8 %; с избытком массы тела – 37,4 и 29,1 % соответственно, что составляет в сумме 55,8 и 58,9 % – также немало [World Health Organization, 2009]. По информации «Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения

НИУ-ВШЭ (RLMS-HSE)», проведенного в 1994–2010 гг. Национальным исследовательским университетом Высшей школой экономики и ЗАО «Демоскоп» при участии Центра народонаселения Университета Северной Каролины и Института социологии РАН, в России в 2009 г. избыток массы тела и ожирение имели 53,8 % женщин и 54,5 % мужчин. В 1994 г., когда был начат мониторинг, эти показатели составляли 45,7 % и 40,9 % соответственно % [Российский мониторинг… 2012].

В России в 2008 г. число мужчин с ожирением составляло 18,4 %, женщин – 29,8 %; с избытком массы тела – 37,4 и 29,1 % соответственно, что составляет в сумме 55,8 и 58,9 % [Российский мониторинг… 2012].

Среди множества способов, к которым прибегает человек в попытке похудеть, наиболее популярными являются различные диетологические мероприятия, включающие ограничение потребления пищи, т. е. полное или частичное голодание – субстратно-энергетическая недостаточность.

1.1.1. Диетотерапия как метод профилактики и лечения ожирения

Механизм ожирения чрезвычайно сложен и тем более сложен комплекс метаболических нарушений, индуцируемых в процессе его формирования и ведущих к развитию целого ряда алиментарно-зависимых заболеваний – патологии сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей, сахарного диабета, иммунодефицитов и т. д., в конечном счете приводящих к сокращению жизни. Такой принцип лечения ожирения, как диетотерапия, т. е. субстратно-энергетическая недостаточность, направлен, в сущности, не только на снижение жировой массы как таковой, но и на профилактику перечисленных выше заболеваний и, как следствие, предупреждение преждевременного старения организма человека и продление его жизни [Minor R. K. et al., 2010]. Первые научные исследования в этом направлении были проведены еще в 30-е гг. прошлого столетия C. M. McCay и M. F. Crowell (1934), показавшими возможность продления жизни лабораторных крыс в результате ограничения калорийности их рациона. Последующие исследования, проведенные на различных видах животных, включая обезьян, полностью подтвердили эти данные [Weindruch R., 1996].

Благоприятный эффект ограничения калорийности рациона рассматривают, в частности, с точки зрения гормезиса – феномена, который характеризуется мягким стрессорным воздействием на организм. Гормезис проявляется в стимуляции физиологических функций при малых дозах воздействий и подавления – на фоне больших доз. Влияние гормезиса на феномен увеличения продолжительности жизни изучали давно. У экспериментальных животных гормезис на фоне ограничения калорийности пищи без явлений malnutrition способствовал отсрочке многих возрастных изменений, снижал риск развития аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, патологии сердца и сосудов, нейродегенеративных расстройств и в целом достоверно увеличивал продолжительность жизни. Изученные диетологические программы были различными – ограничение

калорийности рациона, кратковременное полное голодание, интервальное голодание и т. д. [Kouda K., Iki M., 2010; Pijl H., 2012].

Работы в этом направлении активно ведутся и в настоящее время. Так, в ряде исследований, в том числе C. V. Dang (2012), ограничение калорийности рассматривается как значимый фактор предупреждения рака. Автор считает, что в основе подобного эффекта диетотерапии лежит снижение уровня окислительного стресса [Dang C. V., 2012].

Полагают, что подобный подход эффективен для профилактики, в частности рака молочной железы, что неоднократно подтверждалось экспериментальным путем. [Harvie M., Howell A., 2012].

Патогенез развития алиментарно-зависимых заболеваний имеет ряд общих элементов, в том числе и феномен хронического воспаления и, как следствие, повышения генерации АФК различными популяциями лейкоцитов и развитие окислительного стресса. Именно окислительный стресс в течение ряда лет рассматривался как основной патогенетический фактор преждевременного старения организма человека, а применение антиоксидантов – как эффективный способ его предупреждения. К сожалению, это оказалось не так. В журнале JAMA в 2007 г. был опубликован метаанализ 68 клинических исследований биодобавок, содержащих витамины-антиоксиданты Е, А и бета-каротин; в исследованиях участвовало в общей сложности 232 606 человек. Оказалось, что неумеренное употребление таких продуктов ведет к повышению смертности, в первую очередь от злокачественных новообразований [Bjelakovic G. et al., 2007].

Известно, что уровень окислительного стресса на фоне ожирения повышается. Еще в 1999 г. в эксперименте, проведенном на крысах линии Zucker с ожирением по сравнению с тощими животными, было показано, что уровень гидроперекисей и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов) в левом желудочке сердца крыс с ожирением был на 19,3 и 25,2 % выше, чем у тощих крыс соответственно. Активность Mn^{2+}-супероксиддисмутазы (Mn^{2+}-СОД) в левом желудочке у крыс с ожирением была выше на 15,4 %. При проведении эксперимента in vitro на фоне стимуляции процесса окисления ионами железа уровень ТБК-активных продуктов в ткани левого желудочка крыс с ожирением был выше на 31,5 % [Vincent H. K. et al., 1999].

J. Beltovski et al. (2000) также изучали активность процесса ПОЛ в экспериментах на крысах с ожирением, вызываемым путем обогащения рациона насыщенными жирами либо углеводами. Через 8 недель пребывания на такой диете масса тела животных обеих опытных групп была выше контроля (крысы, получающие стандартный рацион) на 9,3 и 15,2 %. Уровень ТБК-активных продуктов в этих группах возрос на 43 и 52 % соответственно, а активность СОД снизилось на 47,5 и 21,1 %. Общая АОА плазмы была ниже на 8,8 и 9,0 %. В крови также было повышено содержание ТАГ и снижено содержание ХС-ЛПВП. Таким образом, было доказано, что ожирение способствует активации ПОЛ и повышению риска развития кардиометаболических заболеваний [Beltovski J. et al., 2000].

Полученные данные были подтверждены при проведении эпидемиологических и клинических исследований у людей. Так, в ходе контролируемого клинического исследования Shanghai Women's Health Study наблюдалась когорта жительниц Китая в количестве 74 942 человек в возрасте 40–70 лет. У участниц определяли содержание в моче уровня 15-F2t-isoprostane (15-F2t-IsoP) и его метаболита 2,3-dinor-5,6-dihydro-15-F2t-IsoP (15-F2t-IsoPM) – конечных продуктов ПОЛ, а также фиксировали частоту рака молочной железы.

Уровень экскреции с мочой изопростанов не отличался существенно между здоровыми и больными, но у женщин с избытком массы тела их уровень был положительно ассоциирован с частотой опухоли, причем эта зависимость возрастала по мере увеличения показателя ИМТ. Среди женщин с ИМТ более 29 кг/м^2, имеющих наибольшую концентрацию в моче 15-F2t-IsoPM, частота развития опухоли была в 10,27 раза выше чем у тех, у кого содержание маркера был наименьшим. Наоборот, среди женщин с нормальной массой тела концентрации 15-F2t-IsoP и 15-F2t-IsoPM были обратно связаны с частотой рака. У женщин с ИМТ $\leq$ 23 кг/м^2 частота опухоли была в 2,1 раза реже у имеющих наиболее высокое содержание 15-F2t-IsoP, чем у тех, у кого оно был наименьшим. Авторы полагают, что окислительный стресс играет важную роль в патогенезе рака молочной железы у лиц с ожирением [Dai Q. et al., 2009].

Такие же закономерности выявлены и у лиц с ожирением и признаками метаболического синдрома. По сравнению со здоровым контролем, у больных в сыворотке крови ниже содержание витамина С и α-токоферола, а концентрация ТБК-активных продуктов, напротив, выше. Причем, чем толще был слой висцерального жира, тем больше была выраженность изменений [Palmieri V. O. et al., 2006].

1.1.2. Эволюция режимов голодания как метода лечения ожирения у человека

Ранние исследования по изучению физиологии голодания и процессов изменения массы тела, экскреции азота с мочой, кетоза на различных видах животных (собаки, кошки, кролики, птица и т. д.) проводились еще в середине XIX века. К концу XIX века такие исследования были проведены и с привлечением людей, в основном так называемых профессиональных голодающих, или «артистов голодания» (hunger artists), т. е. субъектов, взимающих плату за разрешение наблюдать за ними. Одним из первых было исследование Luigi Luciani, профессора физиологии Университета Рима, который в 1889 г. изучал 30-тидневное голодание, предпринятое «профессиональным голодающим» Giovanni Succi. Один из его последователей, американец Henry Tanner, голодал 40 дней, а во Франции некий Alexander Jacques – 50 дней, попивая при этом только травяные отвары. 3 года спустя итальянец Steffano Merlatti проголодал уже 55 дней, потребляя только чистую фильтрованную воду. Впрочем, информация эта может быть и не совсем достоверна, поскольку многих подобных «артистов голодания» ча-

сто обвиняли в мошенничестве. Никаких глубоких физиологических исследований у голодающих не проводилось, в лучшем случае у них определяли изменение массы тела и проводили анализ мочи [Lignot J.-H., LeMaho Y., 2012]. Первое серьезное научное исследование было проведено F. G. Benedict (1915), который в 1911 г. в процессе наблюдения за 31-дневным голоданием одного мальтийца по имени Levanzin регулярно регистрировал у него вес, температуру тела, пульс, артериальное давление, параметры дыхания и некоторые показатели крови и мочи [Benedict F. G., 1915]. Весьма интересно, что первые исследования процесса голодания на лабораторных животных – мышах и крысах – были проведены в это же время, либо даже позже, между 1900 и 1930 гг.

В терапевтических целях голодание начало применяться для лечения диабета, начиная с 1913 г. вплоть до появления в 1922 г. препарата инсулина, а также для терапии эпилепсии. Для лечения ожирения длительное воздержание от пищи впервые было описано O. Folin и W. Denis [Folin O., Denis W., 1915]. Как и сейчас, основным обоснованием такого подхода было стремление ограничения энергопотребления. Существовали разные модификации этого метода: полное голодание различной продолжительности, включение «постных» дней, ограничение калорийности рациона. В конце 60-х г. увлечение голоданием стало массовым явлением. Эпоха экспериментов закончилась к концу 60-х г., когда официально были зафиксированы несколько смертельных случаев, непосредственно связанных с голоданием. Причиной их в одном случае явился ацидоз, вызванный избытком молочной кислоты, двух других – сердечная недостаточность, наступившая на 3-ю и 8-ю недели полного голодания [Spencer J. B., 1968]. Описан также случай смерти молодой женщины, наступившей на 7-е сутки этапа восстановления после 30 недель полного голодания: аутопсия показала фрагментацию миофибрилл сердца, что произошло, невзирая на существенные жировые ресурсы у женщины в момент ее смерти [Garnett E. S., 1969]. Тем не менее, в конце 60-х г. продолжительное голодание еще считалось эффективным и безопасным методом лечения ожирения, хотя в литературе все чаще встречались сведения о различных нарушениях в процессе этой процедуры – нарушениях электролитного гомеостаза, аритмиях, серьезной ортостатической гипотензии, нормоцитозной и нормохромой анемиях, подагрическом артрите и т. д. [Runcie J., Thomson T. J., 1970]. В те же годы активно процветало учение доктора Брегга, вскоре докатившееся и до России [Брэгг П. С., 1989].

Постепенно у врачей формируется мнение о радикальном голодании как о процедуре, подвергающей пациента повышенной опасности. Как альтернатива голоданию были предложены очень низкокалорийные диеты с энергоемкостью 400–500 ккал/сут. Ассортимент их был значителен – пониженное содержание углеводов, белков, жиров либо всех макронутриентов одновременно. Весьма популярной в 70-е г. была «экономная по белку, модифицированная диета для похудения» (protein-sparing, modified fast diet (PMSF), именуемая также «диета последнего шанса» (last chance diet). Эта программа предполагала потребление

белков в форме гидролизатов коллагена или желатина, а также комплекс витаминов и минералов. Но и эта диета оказалась не очень удачной из-за большого числа смертей, связанных с потреблением жидких белковых продуктов. К настоящему времени основные принципы диетических программ в целом разработаны, и на рынке присутствует около 100 подобных продуктов. По данным сайта National Weight Correction Registry (www.nwcr.ws), средняя эффективная диета включает в себя низкое потребление жира (приблизительно 24 % от энергоемкости рациона), значительный объем углеводов и пищевую ценность рациона, не превышающую 5460–6300 kJ (1528–1760 ккал/сутки). Классификация диет и их особенности представлены в монографии [Ожирение и нарушения метаболизма липидов, 2008].

1.1.3. Основные недостатки существующих диетических программ

Основная проблема диетотерапии ожирения заключается в том, что как бы ни была чудодейственна программа, сохранение эффекта от нее весьма непродолжительно. Более одной трети участников возвращаются к исходной массе тела в течение года, 90 % – в течение 3–5 лет [MacLean P. S. et al., 2011].

В наибольшей степени этот недостаток выявляется при использовании методов интенсивного похудения (intentional weight loss). В ходе одного из рандомизированных контролируемых исследований у 78 женщин в периоде постменопаузы с помощью метода абсорбциометрии оценивали влияние такого метода похудения на изменение соотношения жировой и тощей массы тела в течение 12 месяцев после завершения программы. На каждый 1 кг жира, утраченного во время похудения, приходились потери 0,26 кг тощей массы; коэффициент отношения «тощая масса/жировая масса» достоверно возрос по сравнению с исходным. После завершения программы практически все женщины вновь начинали набирать вес, и к концу исследования (через 12 месяцев) у тех участников, кто набрал более 2 кг, на каждые вновь обретенный 1 кг жира приходилось уже только 0,12 кг вновь набранной тощей массы; коэффициент отношения «тощая масса/жировая масса» снизился до показателей ниже исходного уровня [Beavers K. M. et al., 2011].

В целом, интенсивное похудение у лиц с ожирением отнюдь не способствует увеличению продолжительности их жизни. Подобный вывод можно сделать, в частности, на основании результатов рандомизированного исследования «The Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE)», продолжавшегося в течение 12 лет с привлечением 585 пожилых мужчин и женщин в возрасте 66 ± 4 лет, с избытком массы тела или ожирением и с леченой гипертензией. Уровень смертности у быстро сбросивших вес (в среднем 4,4 кг) не отличался достоверно от уровня тех, кто похудел всего на 0,8 кг [Shea M. K. et al., 2011].

Повторный набор веса после интенсивного его падения в значительной степени связан с тем, что после снижения массы тела, особенно на 30 % и более, практически всегда развиваются явления гиперфагии. Причем этот эффект характерен только для лиц с ожирением и избытком массы тела и обусловлен особенностями их метаболизма. У людей с нормальной массой тела, мужчин и женщин, худевших в течение 36 часов, повышения аппетита после завершения программы не отмечалось [Johnstone A. M. et al., 2002]. И подчас на протяжении весьма короткого периода времени человек, стремящийся избавиться от лишнего веса, совершает несколько циклов «похудение – набор веса». Подобное циклическое изменение веса (weight cycling) действует на организм особенно пагубно. В США такой режим получил название «диета йо-йо» (yo-yo dieting) – от названия игрушки йо-йо, представляющей диск на шнуре, который необходимо для сохранения равновесия диска быстро двигать вверх и вниз. Резко негативное отношение к таким программам было высказано кардиологами США еще в 1994 г. [Weight cycling…, 1994].

Оценка влияния подобной программы на организм была проведена у женщин в возрасте 58,8 ± 5,1 лет с ожирением или избытком массы тела, находящихся в периоде постменопаузы. Снижение веса составляло в среднем 11,4 ± 4,1 кг, причем 31,4 % участниц вновь набирали его до исходного в течение 12 месяцев. Оказалось, что у вновь набравших вес показатели содержания в крови общего холестерола (ХС), холестерола липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и инсулина были выше, чем до начала программы. Авторы делают вполне обоснованный вывод о том, что циклическое изменение массы тела является крайне неблагоприятным фактором кардиометаболического риска [Beavers D. P., 2013].

Столь же негативно влияет подобный стиль жизни и на риск развития опухолевых заболеваний. V. L. Stevens et al. (2012), проанализировав данные по 38 148 женщинам, участницам когортного эпидемиологического исследования Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, проведенного в США в период с 1992 по 2007 гг., обнаружили, что у прошедших 10 и более программ циклического изменения веса с его снижением и набором 4,5 кг и выше риск развития рака эндометрия был выше в 2,13 раза, чем у тех, кто не стремился скорректировать свой вес [Stevens V. L. et al., 2012].

Циклическое изменение веса способствует также повышению риска неходжкинской лимфомы, но не оказывает влияния на риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе [Thompson H. J. et al., 2011].

1.1.4. Современные тенденции в лечебном голодании при ожирении у человека

Эффективная стратегия борьбы с ожирением включает не только снижение массы тела с помощью различных тактик, направленных на превышение энергозатрат над энергопотреблением (частичное голодание – субстратно-энергетическая недостаточность, повышение физической нагрузки и др.), но и на борьбу с окислительным стрессом, который не только неиз-

бежно формируется в процессе ожирения, но и провоцирует дальнейшее накопление массы жира, что лежит в основе появления сопутствующих заболеваний, прежде всего патологии сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета. Снижение массы тела является самостоятельным и весьма эффективным способом подавления окислительного стресса при ожирении.

Показано, что применение различных методов диетотерапии способствует снижению содержания в организме маркеров окислительного стресса, повышению АОА организма и сопровождается уменьшением метаболических и сердечно-сосудистых рисков, связанных с ожирением [Bigornia S. J. et al., 2010].

M. S. Buchowski et al. (2012) было изучено, каким должно быть минимальное снижение калорийности пищи, для того чтобы существенно уменьшить интенсивность окислительного стресса в организме у субъектов с ожирением. К рандомизированному клиническому исследованию были привлечены женщины с ожирением (ИМТ 32 ± 5,8 кг/м^2), находящиеся в периоде пременопаузы. В течение 28 дней часть женщин получала привычный для них рацион (контрольная группа), остальные – диету, калорийность которой была снижена на 25 %. Перед началом исследования содержание маркера окислительного стресса F_2-изопростана у всех участниц составляло 40,5–79,5 пг/мл, что в среднем в 1,75 раза превышало таковой показатель у женщин такого же возраста с нормальным ИМТ (32,5 пг/мл). У женщин, находящихся на гипокалорийной диете, содержание F_2-изопростана достигло средних величин (33,5 пг/мл) и находилось на этом уровне до конца программы. Снижение содержания F_2-изопростана до исходного было отмечено у 80 % женщин только спустя 3 месяца после завершения исследования. Эти результаты позволили авторам утверждать, что уменьшение калорийности рациона даже на 25 % способствует заметному снижению интенсивности окислительного стресса [Buchowski M. S. et al., 2012].

В работе M. D. Parra et al. (2005) была проведена оценка зависимости между активностью окислительных процессов в митохондриях и эффективностью применения гипокалорийной диеты у мужчин с ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2), часть из которых имели резистентность к инсулину. Контролем служили мужчины с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м^2), также находящиеся на диете. У всех участников в течение 3 часов после тестового приема пищи определяли содержание инсулина в крови и активность митохондриального окисления по уровню 2-кето(1-13С) изокапроата в выдыхаемом воздухе. У участников с ожирением тест был повторен через 10 недель нахождения на диете. По сравнению с контролем, у всех лиц с ожирением уровень постпрандиального инсулина после первого тестового приема пищи маргинально повысился ($p = 0,059$), а показатель активности постпрандиального окисления в митохондриях достоверно снизился ($p = 0,019$). После второго теста на фоне снижения массы тела у участников с ожирением повышение постпрандиального окисления отмечено только у

людей с резистентностью к инсулину (p = 0,036), в то время как у инсулиночувствительных лиц такого не наблюдалось (p = 0,241). Эти результаты поддерживают гипотезу о взаимосвязи метаболизма углеводов с митохондриальным окислением в постпрандиальном состоянии у лиц с ожирением, что позволяет рассматривать митохондрии в качестве мишени для терапии ожирения [Parra M. D. et al., 2005].

В качестве подходов к ослаблению окислительного стресса на фоне диетотерапии рассматривают также воздействия, снижающие содержание карбонилированных белков, окисленных ЛПНП и 8-изопростана, а также маркеров воспаления (С-реактивный белок и ИЛ-8) и экспрессии генов, продукты которых участвуют в сигнальном каскаде TNF-α/NF-kB [Dandona P. et al., 2001; Crujeiraseiras A. B. et al., 2008; Sola E. et al., 2009; Crujeiraseiras A. B. et al., 2009; Kuennen M. R., 2012].

На фоне подавления окислительного стресса при диетотерапии нормализуются метаболические функции печени и повышается концентрация адипонектина [You J. S. et al., 2013]. На молекулярном уровне снижение потребления энергии активирует белки семейства сиртуинов (SIRT) и подгруппы O (FoxO) семейства Forkheadbox [Crujeiraseiras A. B. et al., 2008]. Сиртуины – NAD^+-зависимые диацетилазы, которые на транскрипционном уровне повышают метаболическую эффективность, улучшают АО защиту и подавляют активность воспаления [Galli M. et al., 2011; Salminen A. et al., 2011].

Во многих исследованиях показано, что эффективное подавление окислительного стресса при ожирении может быть достигнуто комбинацией гипоэргической диеты и регулярными умеренными аэробными физическими упражнениями. В работе L. Gutierrez-Lopez et al. (2012) была проведена оценка активности окислительного стресса у лиц с нормальной массой тела и с ожирением (ИМТ 30–34,9 кг/м^2), часть из которых находилась на гипокалорийной диете, а другие дополнительно занимались физическими упражнениями. У всех участников с ожирением перед началом исследования в крови были выявлены повышенное содержание маркеров окислительного стресса (ТБК-активных продуктов, карбонилированного белка и димеров тирозина – дитирозина), а также повреждение молекул инсулина и его полимеризация. К концу исследования у участников обеих групп достоверно снизились ИМТ, объем талии, содержание жира в организме, а также концентрация маркеров окислительного стресса. Важно, что диета, совмещаемая с физическими упражнениями, более эффективно устраняла выявленные нарушения [Gutierrez-Lopez L. et al., 2012].

В обзоре E. M. Weinheimer et al. (2010) проведен анализ 52 исследований, в которых изучалось влияние гипокалорийной диеты, физических упражнений, либо сочетаний обоих воздействий на массу тела у субъектов с ожирением среднего возраста и пожилых. У 81 % участников, находящихся на диете, отмечено снижение массы тела на 15 % и более. У лиц, практикующих сочетание воздействий, подобное снижение массы тела выявлено только у 39 % [Weinheimer E. M. et al., 2010].

R. S. Rector et al. (2007) показали, что снижение массы тела, достигаемое с помощью гипокалорийной диеты и физических упражнений, улучшает АО статус организма (снижение содержания маркеров окислительного стресса: окисленных ЛПНП и гидроперекисей липидов) и повышает эффективность АО системы (увеличение активности сывороточной параоксоназы/арилэстеразы-1 (PON1) [Rector R. S. et al., 2007]. Гипокалорийная диета и физические упражнения являются оптимальным способом нормализации эндотелиальной дисфункции, снижения активности воспаления и степени окислительного стресса в организме детей и подростков с ожирением [Montero D. et al., 2012].

В современной диетотерапии ожирения наибольшее распространение получили диеты с умеренной калорийностью (до 500 ккал в день) в обязательном сочетании с умеренными физическими нагрузками. Особенно эффективны подобные программы у лиц преклонного возраста. В исследовании H. N. Yassine et al. (2009) наблюдались женщины с ожирением (ИМТ в среднем 34,3 ± 5,2 кг/м^2) в возрасте 65,5 ± 5,0 лет. Все участницы подвергали себя умеренной физической нагрузке, а часть из них находилась еще и на гипокалорийной диете. К концу исследования в обеих группах снижение массы тела составило 3,7 ± 3,4 и 6,8 ± 2,7 кг соответственно. Во второй группе по сравнению с первой также отмечено более выраженное восстановление чувствительности к инсулину (2,4 ± 2,4 мг/кг FFM/min 1,4 ± 1,7 мг/кг FFM/min соответственно, $p < 0,001$) и снижение выраженности признаков метаболического синдрома (САД/ДАД, объем талии, концентрации глюкозы и ТАГ в крови; $p < 0,05$). Во второй группе также улучшились показатели содержания абдоминального, подкожного и висцерального жира, аэробная емкость (aerobic capacity), сывороточные концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. Содержание ЛПВП не изменились. Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой эффективности гипокалорийной диеты в сочетании с физическими упражнениями как немедикаментозного метода коррекции инсулинорезистентности, проявлений метаболического синдрома и минимизации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых субъектов с ожирением [Yassine H. N. et al., 2009].

В проспективном контролируемом исследовании L. J. Joseph et al. (2011) изучалось сочетанное применение двух данных подходов для лечения метаболического синдрома у женщин с ожирением, находящихся в периоде постменопаузы. Актуальность темы обусловлена тем, что метаболический синдром встречается у 50 % женщин этого возраста. Участницы исследования были распределены на 2 группы: с наличием метаболического синдрома (группа 1) и с отсутствием метаболического синдрома (группа 2). Все женщины находились на такой комплексной программе в течение 6 месяцев. С помощью методов абсорбциометрии и компьютерной томографии определялась масса жира и ряд биохимических показателей. Снижение массы тела составило 5 % у участниц группы 1 и 7 % у участниц группы 2, а масса жира у них уменьшилась на 11 % и 15 % соответственно. Показатель VO_{2max} возрос на 2 % и 3 % соответственно. К концу исследования

у 45 % участниц группы 1 метаболический синдром не идентифицировался (судя по величине артериального давления и концентрациям глюкозы и ТАГ в крови). У этих женщин выявлено более выраженное снижение массы жира (на 15 %), чем у тех, у кого метаболический синдром сохранился (снижение на 8 %). Авторы полагают, что снижение жировой массы является важным предиктором устранения метаболического синдрома [Joseph L. J. et al., 2011].

Гипокалорийная диета при всей своей привлекательности является стрессирующим фактором, существенно ухудшающим качество жизни. В связи с этим в последние несколько лет чрезвычайную популярность как среди потребителей, так и специалистов-диетологов приобрело так называемое интервальное, интермиттирующее, периодическое или прерывистое голодание (alternate day fasting, intermittent fasting или eat-stop-eat). Эта программа состоит в чередовании дней питания ad libitum и дней с ограничением энергопотребления до 20–25 % от средней калорийности рациона, т. е. около 400 ккал в день. Разновидностью этой диеты является программа 5:2 – ограничение энергопотребления 2 дня в неделю. Привлекательностью программы является, прежде всего, отсутствие психологического стресса, связанного с ощущением постоянного голода.

Большинство нутрициологов полагают, что гипокалорийная диета и интервальное голодание – две совершенно различные формы диетических ограничений. В экспериментах на животных оба вида программ уменьшали риск развития сахарного диабета II типа, снижали содержание глюкозы и инсулина натощак. В клинических испытаниях обе программы повышали эффективность снижения концентрации глюкозы под действием инсулина, но не оказывали влияния на содержание глюкозы и инсулина натощак. С точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему, интервальное голодание в эксперименте снижало сывороточные концентрации общего ХС и ТАГ, способствовало нормализации сердечного ритма и артериального давления, снижало частоту инфаркта миокарда. В ходе клинических испытаний показано, что обе программы способствуют повышению уровня ХС-ЛПВП и снижению ТАГ. Влияние диет на частоту появления злокачественных опухолей изучено только в эксперименте. Показано снижение развития лимфом, увеличение продолжительности жизни животных после перевивки им опухолей, снижение степени пролиферации некоторых новообразований [Varady K. A., Hellerstein M. K., 2007].

Влияние различных методик голодания на риск развития злокачественных опухолей у животных изучено, в частности, в работе K. A.Varady, D. J. Roohk (2008). Авторы исследовали уровень клеточной пролиферации различных органов у мышей, находящихся на следующих диетологических программах: 1 – ограничение калорийности рациона на 25 %; 2 – интервальное голодание (ИГ) со снижением на 75 % калорийности рациона через день; 3 – ИГ со снижением калорийности на 85 %; 4 – чередование дней с полным голоданием и дней с питанием ad libitum; 5 – контроль-питание ad libitum. По сравнению с контролем, пролиферация эпи-

дермальных клеток снизилась на 29, 20 и 31 % в группах 1, 3 и 4 ($p < 0,01$); пролиферация Т-клеток селезенки снизилась в тех же группах на 37, 32 и 31 % ($p < 0,01$); пролиферация эпителиальных клеток молочных желез снизилась в тех же группах на 70, 65 и 62 % ($p < 0,01$). Содержание инсулиноподобного фактора роста 1 снизилось только в группах 1 и 4 ($p < 0,05$) [Varady K. A. et al., 2008].

Программа интервального голодания изучалась и в условиях клиники. В работе L. K. Heilbronn et al. (2005) была проведена оценка влияния 3-недельного интервального голодания на толерантность к глюкозе и экспрессию генов в скелетной мускулатуре, продукты которых ответственны за транспорт/окисление жирных кислот, биогенез митохондрий и реакцию на стресс. Для исследования были привлечены добровольцы без ожирения (ИМТ 25–30 кг/м^2), голодавшие в течение 12 либо 36 часов («постные дни»). У части участников брали биопсии мышц в начале и на 21-й день после 12 часов голодания. Через 3 недели чувствительность к глюкозе пищи у женщин была снижена, но чувствительность к инсулину не изменилась. Наоборот, у мужчин не было изменений чувствительности к глюкозе, но отмечалось выраженное снижение чувствительности к инсулину. Не было показано существенных изменений экспрессии генов, продукты которых участвуют в митохондриальном биогенезе или транспорте/окисления жирных кислот, хотя имелась тенденция к повышению экспрессии SIRT1. Экспрессия SIRT1 mRNA была достоверно повышена после 36-часового голодания. Таким образом, интервальное голодание может неблагоприятно влиять на толерантность к глюкозе у женщин с избытком массы тела (не с ожирением), но не у мужчин. Экспрессия генов показывает, что интервальное голодание не влияет на окисление жирных кислот и биогенез митохондрий. Тем не менее, повышение экспрессии SIRT1 предполагает, что интервальное голодание повышает резистентность к стрессу, что и наблюдалось в экспериментах на грызунах, находящихся на таком режиме питания [Heilbronn L. K. et al., 2005].

По данным M. C. Klempel et al. (2010), организм человека быстро и эффективно адаптируется к такой программе. Участники исследования, организованного этими авторами, находились на подобной диете в течение 8 недель, потребление энергии в голодные дни составляло 26 ± 3 % базового уровня, что составляло 501 ± 28 ккал в день. Двигательная активность в голодные дни составляла 6416 ± 851 шагов в день, в дни потребления пищи ad libitum – 6569 ± 910 шагов в день. К концу исследования масса тела участников снизилась в среднем на 5,6 ± 1,0 кг. Организаторы исследования отмечают, что если в первые две недели нахождения на программе участники чувствовали голод в дни ограничения потребления пищи, то в дальнейшем эти неприятные ощущения исчезли. Кроме того, ожидаемой гиперфагии в дни потребления пищи ad libitum не наблюдалось – участники потребляли 95 ± 6 % базового уровня энергоемкости рациона, т.е. 1801 ± 226 ккал/день. Таким образом, авторы сделали вывод, что подобная

диетологическая программа является не только эффективной, но и комфортной [Klempel M. C. et al. 2010].

Применение перемежающегося голодания у тучных людей эффективно для снижения риска сердечно-сосудистой патологии. При нахождении на подобной диете в течение 8 недель участники одного из исследований худели в среднем на 0,67 кг в неделю. В дни с ограничением потребления пищи до 25 % от базовой калорийности чувство голода испытывали 90 % участников. К концу исследования средняя масса тела привлеченных снизилась на 5,6 ± 1,0 кг, а процентное содержание жировой ткани в организме – с 45 ± 2 до 42 ± 2 %. Отмечено выраженное снижение концентрации в крови общего ХС, ХС-ЛПНП, ТАГ – на 21, 25 и 32 % соответственно, но содержание ХС-ЛПВП не изменилось. САД снизилось с 124 до 116 мм рт. ст [Varady K. A. et al., 2009].

Полученные результаты подтверждены и в исследовании S. Bhutani et al. (2010). Применение аналогичной схемы интервального голодания в течение 8 недель у мужчин и женщин с ожирением способствовало у них снижению массы тела и объема талии в среднем на 5,7 ± 0,9 кг и 4,0 ± 0,9 см соответственно. Масса жира снизилась на 5,4 ± 0,8 кг, в то время как показатель тощей массы не изменился. К концу исследования содержание адипонектина в плазме крови повысился на 30 % от исходного, а концентрации лептина и резистина снизились на 21 и 23 % соответственно. Содержание ХС-ЛПНП и ТАГ снизилось на 25 и 32 %. Концентрации ХС-ЛПВН, С-реактивного белка и гомоцистеина не изменялись [Bhutani S. et al., 2010].

В работе S. Eshghinia, M. G. Gapparov (2011) была изучена комбинация программы интервального голодания и обычной гипокалорийной диеты у женщин с ожирением. На комплексной программе участницы находились в течение 4 недель: 1 день они получали очень низкокалорийную диету, а на следующий день – диету объемом 1600-1700 ккал. В ходе исследования вес снизился у них с 96,87 ± 21,34 до 92,16 ± 19,85 кг; ИМТ – с 37,38 ± 7,35 до 35,56 ± 6,78 кг/м^2 ($p < 0,0001$). САД уменьшилось со 142 ± 13 до 122 ± 12 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Содержание общего ХС снизилось с 6,12 ± 1,1 до 5,42 ± 1 ммоль/л ($p < 0,0001$), ХС-ЛПНП с 3,99 ± 0,96 до 3,34 ± 0,87 ммоль/л ($p < 0,0001$), глюкоза натощак с 5,87 ± 1 до 5,23 ± 0,9 ммоль/л ($p < 0,0001$), ХС-ЛПВП с 1,43 ± 0,38 до 1,3 ± 0,31 ммоль/л ($p < 0,005$), а ТАГ не изменились. Авторы считают такую комбинированную программу весьма эффективной для снижения массы тела, артериального давления и факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [Eshghinia S., Gapparov M. G., 2011].

В ходе еще одного исследования 15 взрослых женщин с ожирением участвовали в программе интервального голодания в течение 6 недель. Они получали очень низкокалорийный рацион в «постный» день и обычный рацион на следующий день. У участниц в начале и в конце программы оценивали массу тела, массу жира и АД, проводили биохимические исследования крови. За время участия в программе масса тела снизилась с 84,3 ±

11,44 кг до 78,3 ± 10,18 кг ($p < 0,0001$); объем талии – с 87,87 ± 9,74 см до 82,86 ± 9,68 см ($p < 0,001$); САД с 114,8 ± 9,16 до 105,13 ± 10,19 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и ДАД с 82,86 ± 10,6 до 74,5 ± 10,8 ($p < 0,05$). В крови содержание общего ХС снизилось с 227,73 ± 49,96 до 214,67 ± 43,27 мг/дл, ТАГ с 160,5 ± 46,18 до 143,9 ± 22,77 мг/дл, ХС-ЛПНП с 149,46 ± 49,81 до 131,3 ± 50,97 мг/дл, концентрация глюкозы в крови натощак с 102 ± 14,7 до 96 ± 11,79 мг/дл, но недостоверно. ХС-ЛПВП повысился с 42,32 ± 18,01 до 50,58 ± 19,46 мг/дл, но также недостоверно. Таким образом, кратковременное интервальное голодание способствовало снижению массы тела и факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [Eshghinia S., Mohammadzadeh F., 2013].

Эффективность такой программы показана также и для лиц с ожирением, страдающих бронхиальной астмой. Для исследования были привлечены добровольцы с ИМТ менее 30 кг/м^2, находящиеся на режиме перемежающегося голодания в течение 8 недель. Снижение массы тела у участников составила в среднем 8 % от начального значения; уже через первые две недели отмечено улучшение показателей спирометрии, улучшилось качество жизни, судя по результатам опросника ACQ, ASUI, mini-AQLQ. Дальнейшая нормализация упомянутых показателей происходила до завершения исследования. У больных в крови повысилось содержание β-оксимасляной кислоты, снизилось концентрация лептина, что свидетельствовало о метаболических сдвигах и перестройке обмена с углеводного типа на жировой. У больных также снижалось содержание общего ХС и ТАГ, резко уменьшилась концентрация маркеров окислительного стресса (8-изопростана, нитротирозина, карбонилированных белков, аддуктов 4-гидроксиноненаля) и повысилась концентрация антиоксиданта – мочевой кислоты. Кроме того, снижалась активность процесса воспаления, судя по таким индикаторам, как сывороточный ФНО-α и нейротрофный фактор мозгового происхождения (brain-derived neurotrophic factor) [Johnson J. B. et al., 2007].

Подобная программа изучалась и у лиц с отсутствием ожирения. Основной целью исследования была оценка ее влияния на продолжительность жизни. Участники работы за 8 недель потеряли в среднем по 2,5 ± 0,5 % исходной массы тела и по 4 ± 1 % исходной массы жира. Голод повысился уже на первый день и оставался высоким. Показатель основного обмена к концу исследования не изменился, но дыхательный коэффициент (respiratory quotient, RQ) снижался, что авторы рассматривают в качестве показателя повышения окисления жира как основного источника энергии. Концентрация в крови глюкозы и грелина не изменилась, но содержание инсулина снизилось на 57 ± 4 %. В то же время участники в дни с пониженной калорийностью питания ощущали выраженное чувство голода [Heilbronn L. K. et al., 2005].

Эффективность интервальной диеты повышается при введении в ее состав антиоксидантов полифенолов. В эксперименте мыши линии C57BL/6 в возрасте 20 недель находились на одной из трех диет: 1) стан-

дартный рацион (контроль); 2) интервальное голодание; 3) интервальное голодание с дополнительным введением полифенолов из голубики, граната и экстракта зеленого чая. Мыши в обеих опытных группах жили дольше, чем в контроле ($p < 0,001$), а в группе 3 продолжительность жизни была наибольшей ($p < 0,001$). В головном мозге мышей группы 2 была индуцирована экспрессия воспалительных генов и фосфорилирование p38 MAPK, в то время как введение в состав диеты полифенолов снижало выраженность этих показателей. Таким образом показано, что, хотя интервальное голодание повышает продолжительность жизни, некоторые проявления вызываемого в результате этого стресса могут парадоксально снижать этот эффект. Антиоксиданты полифенолы потенцируют продолжительность жизни за счет минимизации специфических компонентов индуцируемого голоданием стресса [Aires D. et al., 2012].

Интервальное голодание рассматривается как «мягкий» стрессорный фактор тренировки клеточных систем и индукции репарации поврежденных биомолекул. Это проявляется, в частности, в повышении резистентности нейронов и в нейропротекторном эффекте [Anson R. M. et al., 2003; Allard J. S. et al., 2008].

В качестве одного из возможных механизмов позитивного эффекта гипокалорийных диет и интервального голодания при ожирении рассматривается их влияние на циркадные ритмы. Авторы гипотезы полагают, что избыток калорийности пищи в рационе современного человека способствует сбою в этих эволюционно сформированных биоритмах, приводящих к повышению морбидности и смертности. Полагают, что и ограничение калорийности питания и интервальное голодание могут оказывать тренировочной воздействие на водитель циркадных ритмов, локализованный в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, синхронизируя метаболизм и физиологические эффекты. Гипотеза подтверждена на моделях трансгенных мышей, с помощью которой доказана четкая зависимость между снижением калорийности рациона, нормализацией циркадных ритмов и повышением продолжительности жизни [Froy O., Miskin R., 2010].

Эффективность интервального голодания рассматривается и с эволюционной точки зрения, в рамках концепции «экономного генотипа» (thrifty genes). Существует гипотеза, что наш геном практически полностью сформировался в палеозойскую эру, 50000–10000 лет д. н. э., когда человек при высокой энергоотдаче периодически испытывал периоды голода либо избытка пищи. Человек современный затрачивает минимум энергии, не испытывая дефицита в пище. Теория «экономного генотипа» предполагает, что эти флуктуации абсолютно необходимы для обеспечения оптимальных метаболических функций организма. Обоснованность такого подход рассматривается в эволюционном и антропологическом аспектах, когда человек из религиозных соображений сознательно подвергает себя частичному голоданию несколько раз в год – известно, что подобные подходы широко практикуются в исламе и христианстве [Trepanowski J. F. et al., 2011].

В исследовании N. Halberg et al. (2005) обследовали здоровых молодых людей с нормальной массой тела (ИМТ 25,7 ± 0,4 кг/м^2) в динамике интервального голодания в течение 20 часов через день в течение 15 дней. Масса тела участников на протяжении исследования не изменилась. Содержание свободных жирных кислот и β-оксимасляной кислоты в плазме крови после ночного голодания составляли 347 ± 18 и 0,06 ± 0,02 mM, соответственно, но достоверно повысились до значений 423 ± 86 и 0,10 ± 0,04 mM после 20-часового голодания. После 20 часов голодания концентрация глюкозы в плазме выросла с 6,3 ± 0,6 до 7,3 ± 0,3 mg•kg^{-1}•min^{-1} (p = 0,03), а уровень адипонектина вырос с 3,860 ± 784 до 5,922 ± 991 нг/мл (p = 0,02). Данное исследование с привлечением добровольцев является первым, где показано, что интервальное голодание повышает усвоение глюкозы, вызываемое инсулином. Эти данные соответствуют концепции «экономного генотипа» [Halberg N. et al., 2005].

В целом периодическое голодание, а в большей степени интервальное голодание, рассматривается как эффективное средство профилактики сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабетической нефропатии. Такая методика предупреждает развитие резистентности к инсулину, окислительного стресса, предотвращает или корректирует дислипидемии, снижает уровень экспрессии генов p53 и p38, тем самым предупреждая явления апоптоза [Belkacemi L. et al., 2011].

Исследования на животных показали, что интервальное голодание вызывает положительные сдвиги в метаболизме глюкозы (снижают концентрации ее и инсулина) и липидов (редуцируют висцеральную жировую ткань и повышают концентрацию адипонектина), а также повышают резистентость к стрессу. Имеются данные и по эффективности этой программы у человека – отмечено улучшение липидного профиля, снижение активности воспаления, изменения в содержании в крови адипокина, а также изменения в экспрессии генов, связанных с воспалительным ответом. Исследования на добровольцах показали, что у субъектов с ожирением применение интервального голодания было более эффективным, чем другие традиционные диетические программы (ограничение калорийности рациона) и приводило к менее выраженному окислительному стрессу. Такая диета проявляла положительный эффект при дезорганизации метаболизма при заболеваниях сердца и сосудов и хорошо переносится большинством пациентов. Рассматривается целесообразность дальнейшей оценки ее эффективности, в первую очередь для профилактики и использования в комплексном лечения метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [Azevedo F.R. et al., 2013]. В то же время при всей привлекательности программы интервального голодания у диетологов существует мнение о преждевременности массового ее внедрения [Collier R. ., 2013].

1.1.5. Антиоксиданты в комплексной терапии ожирения

Неэффективность АО защиты организма на фоне ожирения зависит от нескольких факторов: больные меньше получают АО и пищи, богатой фи-

тохимическими соединениями – фруктов, овощей, клетчатки, зерновых. Потребление АО может быть и на уровне расчетных физиологических норм, но потребность в этих соединениях у лиц, страдающих ожирением, значительно выше, так же, как у больных диабетом и курильщиков. Во многих работах показано, что диеты с высоким содержанием АО обратно коррелируют с центральным ожирением, концентрацией маркеров метаболического и окислительного стресса и риском ишемического инсульта [Hermsdorff H. H. et al., 2011; Rio del D. et al., 2011].

1.1.5.1. Рационы с высоким содержанием естественных антиоксидантов

В первую очередь к таким рационам относится традиционная средиземноморская диета, являющаяся элементом образа жизни для населения Италии, Южной Испании и Греции. Эта диета богата фруктами, овощами, цельнозерновымим, бобовыми, орехами, рыбой, оливковым маслом как основным источником жиров, низкожировыми молочными продуктами. У приверженцев такого стиля питания ниже смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, рака, инсульта, болезней Паркинсона и Альцгеймера, выше когнитивные способности [Sofi F. et al., 2010; Agnoli C. et al., 2013].

При наблюдении за мужчинами и женщинами с абдоминальным ожирением S. J. Van Dijk et al. (2012) показали, что такой стиль питания способствует снижению у них явлений окислительного стресса и активности воспаления. Уже после 8 недель нахождения пациентов на средиземноморской диете в крови у участников исследования уменьшалась концентрация циркулирующих провоспалительных белков и снижалась экспрессия генов, кодирующих ферменты окислительного фосфорилирования в мононуклеарах крови [Dijk Van S. J. et al., 2012].

Эффективными компонентами системы АО защиты организма в средиземноморской диете являются не только витамины С, Е, токоферолы и токотриенолы, но также такие нутриенты, как полиненасыщенный жирные кислоты семейств ω-3 и ω-6, фитохимические соединения и пробиотики [Mente A. et al., 2009]. В исследованиях in vitro и in vivo показано, что эти факторы действуют по нескольким механизмам, влияя на внутриклеточные сигнальные пути, модулируют экспрессию генов и изменяют продукцию воспалительных молекул [Calder P. C. et al., 2011; Gonzalez-Castejyn M., Rodriguez-Casado A., 2011].

1.1.5.2. Антиоксидантные эффекты овощей, фруктов, зерновых и орехов

Эффективны в этом отношении также рационы, обогащенные фруктами. В исследовании A. B. Crujeiras et al. (2006) была проведена оценка влияния двух гипокалорийных диет с различным содержанием фруктов на активность окислительного стресса у женщин с ожирением (ИМТ 34,9 ± 2,9 кг/м^2) в возрасте 32 ± 6 лет. Участницы находились в течение 8 недель на

гипокалорийной диете (снижение энергоемкости обычного рациона на 600 ккал/день) с содержанием фруктозы 5 и 15 %, источником которой являлись фрукты. У женщин обеих групп снизилась масса тела на 6,2–6,9 % (различия между группами недостоверны). Содержание ХС-ЛПНП достоверно ($p = 0,046$) снизилось у потребляющих большие объемы фруктов, у них также выявлено статистически значимое снижение на 30 % отношения МДА к общей АО активности (antioxidant capacity). Общая АО активность была прямо пропорциональна объему потребления клетчатки и фруктозы за счет фруктов ($r = 0,697$; $p = 0,025$) [Crujeiras A. B. et al., 2006].

АО активность проявляют не только цельные фрукты и овощи, но и соки из них. Потребление свежевыжатого сока моркови в дозе 470 мл в день в течение 3 месяцев взрослыми субъектами с ожирением и повышенными сывороточными концентрациями общего ХС и ТАГ способствовало (без изменения образа жизни) достоверному снижению у них в плазме крови концентрации МДА и повышению АО активности, а также уменьшению САД. Одновременно с этими изменениями не было отмечено влияния на антропометрические показатели, липидный профиль, концентрации лептина, инсулина, ИЛ-1β и С-реактивный белок [Potter A. S. et al., 2011].

Похожие результаты были получены при применении свежевыжатого 100 % апельсинового сока. Согласно результатам проведенного в США в 2003–2006 гг. Национального Исследования Здоровья и Питания (National Health and Nutrition Examination Survey), среднее потребление такого сока среди обследованных 8861 жителей США составляло 50,3 мл в день. У тех из них, кто выпивал в среднем по 210 мл сока в день (2310 человек), были достоверно выше в крови концентрации витаминов С и А, фолиевой кислоты, магния и калия. Эта группа была также более привержена к потреблению овощей, фруктов и цельнозерновых. Средние показатели ИМТ (27,6 кг/м^2) у них были достоверно ниже, чем в целом у всех обследованных (ИМТ 28,5 кг/м^2). У любителей сока также были достоверно ниже сывороточные концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. По мнению авторов, среди любителей апельсинового сока по сравнению с теми, кто пренебрегал этим напитком, было на 21 % меньше лиц с ожирением, а среди мужчин – меньше на 36 % субъектов с метаболическим синдромом [O'Neil C. E. et al., 2012].

Такой же сок способен нейтрализовать постпрандиальный окислительный стресс и воспаление на фоне рациона с высоким содержанием жира, при этом его эффект реализуется на уровне экспрессии тулл-подобных рецепторов (TLR) [Ghanim H. et al., 2010].

У детей с ожирением положительные эффекты достигнуты при введении в состав гипокалорийной диеты 100 % мандаринового сока. У детей, потреблявших его в дозе 500 мл в течение 4 недель, по сравнению с находящимися только на диете отмечено снижение в плазме крови содержания МДА (на 9,6 %, $p = 0,014$), карбонильных групп (на 36,1 %, $p = 0,006$) и повышение в плазме крови содержания β-токоферола (на 16,1 %, $p = 0,006$) и

витамина С (на 94,6 %, $p < 0,0001$) и глутатиона в эритроцитах (на 36,1 %, $p < 0,0001$) [Codoñer-Franch P. et al., 2010].

Из овощей эффективны также проростки (спраутсы) брокколи. В ходе рандомизированного клинического исследования с двойным слепым контролем показано, что их потребление в течение 4 недель в дозе 10 г в день повышает уровень общей АО активности и снижает такие показатели интенсивности окислительного стресса, как МДА и окисленные ЛПНП [Bahadoran Z. et al., 2011].

В эксперименте показаны кардиопротекторные и антиоксидантные эффекты рациона, обогащенного зерновыми, у крыс с ожирением. Авторы работы изучали питательную ценность злаков гречки, ячменя и белого риса. Крысы находились на диете с высоким содержанием жира (1 % ХС и 20 % жира) 4 недели и далее были распределены на 4 группы. Животные в трех группах получали один из злаков, четвертая группа служила контролем. Наиболее высокая активность окислительного стресса отмечен у животных, получавших рис – у них было максимальное содержание ТБК в печени, минимальное содержание – у получавших гречку. У крыс, в рацион которых был введен рис, также показана наименьшая активность системы АО защиты, судя по минимальной активности СОД и содержания глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы ($p < 0,05$) [Kim J. Y. et al., 2012].

Естественным компонентом средиземноморской диеты являются также орехи, интерес к которым с точки зрения использования в различных программах коррекции массы тела в последнее время резко возрос. В клиническом исследовании, организованном Y. Baltaci et al. (2010), изучены эффекты фисташек. Участники исследования находились на традиционной средиземноморской диете в течение 4 недель, после чего еще в течение 4 недель получала такую же диету, но с заменой мононенасыщенных жирных кислот на фисташки из расчета 20 % калорийности рациона. По сравнению с традиционной диетой рацион с фисташками способствовал снижению содержания глюкозы на 8,8 ± 8,5 % ($p < 0,001$), ХС-ЛПНП на 23,2 % ($p < 0,001$), общего ХС на 21,2 % ($p < 0,001$), ТАГ на 13,8 % ($p = 0,008$) и недостоверно – ХС-ЛПВП (на 3,1 %, ($p=0,069$). Отношения общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП также достоверно снизились ($p < 0,001$ для обоих показателей). Диета с орехами также способствовала снижению в сыворотке крови концентрации ИЛ-6, общего ХС, гидроперекисей липидов и МДА, но повысило активность СОД ($p < 0,001$ для всех показателей). Достоверных изменений содержания С-реактивного белка и TNF-α не показано [Baltaci Y. et al., 2010].

- **Жирные кислоты**

Высокая АО активность средиземноморской диеты в значительной степени связана и с присутствием в ней различных масел, обогащенных полиненасыщенных жирных кислот семейств ω-3 и ω-6.

Показано, что использование подсолнечного масла вместо пальмового у мужчин и женщин с избыточной массой тела в течение 8 недель уменьшило у них интенсивность метаболического стресса в результате снижения активности окислительного фосфорилирования в мононуклеарах, а также содержания циркулирующих в крови apo-B и фактора роста соединительной ткани [Dijk Van S. J. et al., 2012].

В клиническом исследовании, проведенном A. Perez-Herrera et al. (2013), четыре группы субъектов с ожирением получали завтраки, включающие следующие растительные масла: оливковое холодного отжима (VOO), подсолнечное, смесь из масел подсолнечника и семян канолы с добавлением диметилполисилоксана или комплекс натуральных антиоксидантов из оливок. Все масла прошли 20 циклов нагревания до температуры, используемой в общепите. Завтрак с подсолнечным маслом по сравнению с другими завтраками в наибольшей степени снижал содержание в плазме крови восстановленного глутатиона и отношения GSH/GSSG, повышал концентрацию карбонилированных белков, вызывал более высокую экспрессию генов различных субъединиц NADPH-оксидазы, активацию Nrf-2, экспрессию генов АО ферментов в мононуклеарах периферической крови и АО активность плазмы. Все остальные масла, по сравнению с подсолнечным, способствовали снижению содержания маркеров окислительного стресса [Perez-Herrera A. et al., 2013].

Используется в различных диетах также и льняное масло, содержащее высокую долю ω-3 полиненасыщенных жирных кислот и лигнаны. В ходе рандомизированного клинического исследования показано, что применение этого масла в дозе 40 г/день в течение 12 недель у лиц с ожирением и сниженной толерантностью к глюкозе способствовало уменьшению у них содержания ТБК-активных продуктов и степени резистентности к инсулину [Rhee Y., Brunt A., 2011].

Еще одной ω-6 полиненасыщенной жирной кислотой является конъюгированная линолевая кислота из семейства изомеров линолевой кислоты. Она присутствует в мясе и молоке травоядных животных. Хотя в эксперименте эта кислота показала способность регулировать обмен жировой ткани и проявлять антидиабетическую активность, но в ходе клинических исследований эти эффекты подтверждены не были [Dilzer A., Park Y., 2012]. Не было также получено положительного результата при оценке ее влияния на систему АО защиты после потребления кислоты в дозе 2,4 г/день в течение 8 недель здоровыми людьми с избытком массы тела и ожирением. Изменения АО активности в плазме, интенсивности процессов ПОЛ, содержания липорастворимых витаминов, АО ферментов в эритроцитах и повреждений ДНК лейкоцитов показано не было [Kim J. et al., 2012].

Эйкозопентаеновая и докозогексаеновая кислоты, относящиеся к группе ω-6 полиненасыщенных жирных кислот и присутствующие в основном в рыбьем жире, подавляют атеросклероз у полных людей путем модуляции обмена липидов, улучшения функции эндотелия сосудов, по-

давления процессов воспаления, снижения содержания АФК в клетках и повышения эффективности АО защиты [Balakumar P., Taneja G., 2012].

В то же время, по данным обзора G. Bjelakovic et al. (2012), результаты применения этих соединений в клинике противоречивы и не свидетельствуют однозначно в пользу того, что добавление в рацион какого-либо одного компонента диеты эффективно для лечения ожирения и связанных с ним патологий. По мнению авторов, действенность таких диет обусловлена кумуляцией эффектов множества нутриентов [Bjelakovic G. et al., 2012].

- **Витамины**

Эффективность средиземноморской и других диет, обогащенных фруктами и овощами, в значительной степени связана с наличием в этих продуктах высокого содержания витаминов. Механизмы действия этих соединений различны: прямое улавливание или нейтрализация свободных радикалов, изменение активности ферментов, противовоспалительное действие.

В ходе клинических испытаний было выявлено, что витамин Е дает положительные результаты при лечении ожирения. При применении его в дозе 800 МЕ ежедневно в течение 6 месяцев витамин способствовал снижению уровня 8-изопростана в плазме у тучных субъектов [Sutherland W. H. et al., 2007]. Таким же эффектом обладал и β-токоферол при применении его в дозе 300 МЕ в сутки в течение 4 месяцев у полных женщин с метаболическим синдромом [Wang Q. et al., 2010]. Вместе с тем имеющиеся данные о способности витамина Е провоцировать развитие ряда опухолей, а также геморрагического инсульта у людей с ожирением заставляют с большой осторожностью относиться к рекомендациям по его применению у этой категории больных [Lonn E. et al., 2005; Sesso H. D. et al., 2008]. В журнале JAMA в 2007 г. был опубликован метаанализ 68 клинических исследований биодобавок, содержащих витамины-антиоксиданты Е, А и бета-каротин. В исследованиях участвовало в общей сложности 232 606 человек. Оказалось, что неумеренное употребление таких продуктов ведет к повышению смертности, в первую очередь от злокачественных новообразований [Bjelakovic G. et al., 2007].

Применение одного из каротиноидов – астаксантина, присутствующего в водорослях и морепродуктах – в клинике в дозе 5 мг в день в течение 3 недель у лиц с избытком массы тела и ожирением способствовало подавлению активности процесса ПОЛ и повышало эффективность АО защиты [Choi H. D. et al., 2011].

В клиническом, рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании была проведена оценка влияния витаминов-антиоксидантов на интенсивность окислительного стресса после проведения физических упражнений. Для исследования были привлечены взрослые субъекты в возрасте 18-30 лет с ожирением (ИМТ 33,2 ± 1,9 кг/м^2), а также, для сравнения, лица с нормальной массой (ИМТ 21,9 ± 0,5 кг/м^2). Участники полу-

чали ежедневно сумму антиоксидантов (800 МЕ витамина Е, 500 мг витамина С, 10 мг бета-каротина) или плацебо в течение 8 недель. Все выполняли комплекс стандартных 30-минутных упражнений в начале исследования и в конце. У всех оценивали содержание гидроперекисей, С-реактивного белка, ИЛ-6, фракций ХС, ТАГ, адипонектина и АО активность. К концу исследования у людей с ожирением, получавших АО, содержание гидроперекисей (0,09 нМ/кг в минуту), был ниже по сравнению с лицами с ожирением, получавшими плацебо, а также с участниками с нормальной массой тела, также получавшими АО (0,98 и 0,53 нМ/кг в минуту соответственно; $p< 0,05$). Концентрация адипонектина повышалась у всех участников, получавших АО, как у лиц с ожирением, так и людей с нормальной массой тела (на 22,1 и 3,1 % соответственно, $p < 0,05$), но снижалась у всех получавших плацебо. Содержание ИЛ-6, общего ХС и ХС-ЛПНП после упражнений снизилось у всех участников, получавших АО, по сравнению с плацебо (все $p < 0,05$). Таким образом, АО снижают интенсивность окислительного стресса, вызванного упражнениями, а также нормализуют реакции воспаления и обмена липидов у людей с ожирением [Vincent H. K. et al., 2006].

В ходе рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования 50 субъектов с ожирением и сахарным диабетом получали сумму витаминов В (1,67 мг фолиевой кислоты, 1,67 мг B_2, 20 мг B_6, 0,134 мг B_{12}) и витамины-антиоксиданты (221 мг β-токоферола и 167 мг витамина С) ежедневно в течение 90 дней, а 50 человек – плацебо. К концу исследования у участников первой группы по сравнению с плацебо в плазме крови достоверно возросло содержание витамина Е и фолата, и снизилось содержание маркеров воспаления: гомоцистеина, С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО-α. Концентрация маркеров окислительного стресса – МДА и продуктов окисления белков – их карбонильных производных, возросла у всех участников [Gariballa S. et al., 2013].

- **Фитохимические соединения. Полифенолы**

Полифенолы – одна из наиболее обширных групп фитохимических соединений, обладающих АО активностью – флавоноиды антоцианидины, изофлавоны, стильбен резвератрол и т. д. Полифенолы содержатся в наибольших количествах в овощах, фруктах, чае, кофе, специях, бобовых и цельнозерновых продуктах. Потребление полифенолов, например во Франции, составляет около 1 г в день [Pérez-Jiménez J. et al., 2011].

Поскольку полифенолы обладают множественными эффектами, их считают целесообразным называть не «антиоксидантами», а «биологически активными соединениями» [Sies H. et al., 2012]. Их АО активность обусловлена способностью улавливать АФК, а также ингибировать ферменты, участвующие в продукции АФК, включая НАДФН-оксидазу (NOX) и NO-синтазу (iNOS), и повышать активность АО ферментов, в том числе участвующих в синтезе глутатиона. Полифенолы эффективны в комплексе терапии ожирения как АО, модуляторы воспаления, как соединения, регу-

лирующие дифференцировку адипоцитов и метаболизм липидов, как ингибиторы панкреатической липазы, а также как пребиотики [Bolca S. et al., 2013; Leiherer A. et al., 2013].

Во многих экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях доказана их способность снижать уровень окислительного стресса у лиц с ожирением [González-Castejón M., Rodriguez-Casado A., 2011; Pérez-Matute P. et al., 2012].

В эксперименте изучали влияние экстракта косточек винограда Шардонне, богатых антоцианинами, на состояние липидного обмена и интенсивность окислительного стресса у хомячков, получавших рацион с высоким содержанием жира. Одна из групп животных дополнительно получала раствор экстракта в питьевой воде, хомячкам второй группы препарат вводили через зонд, третья группа хомячков служила контролем. Через 12 недель только у животных третьей группы развилось абдоминальное ожирение, у них были достоверно повышены в крови содержание глюкозы, ТАГ, инсулина и формировалась резистентность к инсулину. Экстракты снизили инсулинемию и лептинемию на 16,5 и 45,0 % соответственно, повысив концентрацию адипонектина на 61 %. Препараты также на 74 % снизили продукцию миокардиоцитами супероксида и на 30 % – экспрессию NADPH-оксидазы [Gaillet S. et al., 2012].

В эксперименте на мышах с индуцированным ожирением и окислительным стрессом показана способность такого фенольного соединения, как феруловая кислота (широко представленная в отрубях злаков, шоколаде, яблоках, апельсинах, лекарственных растениях душицы и полыни), снижать интенсивность окислительного стресса и липогенез [Son M. J. et al., 2011].

Полифенолы способны повышать эффективность интервальной диеты. В эксперименте мыши линии C57BL/6 в возрасте 20 недель находились на одной из трех диет: 1) стандартный рацион (контроль); 2) интервальное голодание; 3) интервальное голодание с дополнительным введением полифенолов из голубики, граната и экстракта зеленого чая. Мыши в обеих опытных группах жили дольше, чем в контроле ($p < 0,001$), а в группе 3 продолжительность жизни была выше, чем в группе 2 ($p < 0,001$). В головном мозге мышей группы 2 происходила индукция экспрессии генов, кодирующих белки воспаления, и усиливалось фосфорилирование p38 MAPK, в то время как введение в состав диеты полифенолов снижало выраженность этих явлений. Таким образом, показано, что хотя интервальное голодание повышает продолжительность жизни, некоторые проявления вызываемого в результате этого стресса могут парадоксально снижать этот эффект. АО полифенолы потенцируют продолжительность жизни за счет минимизации специфических компонентов индуцируемого голоданием стресса [Aires D. et al., 2012].

Показано, что флавоноиды подавляют как экспрессию адипогенных факторов транскрипции, как PPAR-γ, так и адипогенную дифференцировку в преадипоцитах линии 3T3-L1 [Baret P. et al., 2013].

Значительное число работ посвящено исследованию катехинов – полифенольных соединений, содержащихся в чае (преимущественно в зеленом), в какао, винограде и красном вине [Pérez-Jiménez J. et al., 2011]. Так, в эксперименте на крысах с ожирением показано, что катехин эпигаллокатехин-галлат подавляет окислительный стресс и воспаление в результате повышения экспрессии каталазы и СОД и снижения активности Nox, iNOS, ФНО-α и NF-κB [Roghani M., Baluchnejadmojarad T., 2010]. Применение этого соединения в дозе 1 мг/кг в течение 16 недель повышало термогенез, толерантность к глюкозе и усиливало экспрессию PPAR-γ у крыс с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жира [Leiherer A. et al., 2013].

Ряд исследований с применением катехинов проведен и в клинике. У больных с ожирением и сахарным диабетом потребление зеленого чая с содержанием в дневной порции около 600 мг катехинов способствует снижению массы тела и снижает уровень гликемии [Nagao T. et al., 2009]. У пациентов с ожирением и гипертонической болезнью потребление экстракта зеленого чая в дозе 379 мг в день снижает артериальное давление, концентрацию биомаркеров воспаления и окислительного стресса, а также степень резистентности к инсулину [Bogdanski P. et al., 2012].

J. Sulibursk a et al. (2012) в ходе рандомизированного исследования с двойным слепым контролем изучали влияние экстракта зеленого чая на массу тела лиц с ожирением, содержание в крови минералов, глюкозы, липидный профиль и АО статус. Участники получали по 379 мг экстракта или плацебо ежедневно в течение 3 месяцев. К концу исследования у участников опытной группы отмечено достоверное снижение массы тела, объема талии, концентраций общего ХС, ХС-ЛПНП, ТАГ, глюкозы, железа и повышение АО активности сыворотки крови, содержания цинка и магния и ХС-ЛПВП [Sulibursk a J. et al., 2012].

В ходе рандомизированного клинического исследования с двойным слепым контролем субъекты с ожирением и метаболическим синдромом получали зеленый чай в объеме около 500 мл в день, либо экстракт зеленого чая по 2 капсулы в день и 500 мл воды, либо 500 мл воды (контроль) в течение 8 недель. Чай и экстракт имели одинаковую дозу эпигаллокатехингаллата – 900 мг в день. Через 8 недель у получавших зеленый чай или экстракт в капсулах снижение массы тела по сравнению с контролем составляло 2,5 ± 0,7 кг ($p < 0,01$) и 1,9 ± 0,6 кг ($p < 0,05$) соответственно. У участников опытных групп по сравнению с контролем также отмечено снижение содержания ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, МДА и гидроксиноненалей [Basu A. et al., 2010].

В обзоре S. Ellingera et al. (2011) обсуждаются эффекты зеленого чая, полученные в эксперименте и клинике, обусловленные действием содержащихся в нем катехинов. Авторы проанализировали результаты 31 исследования из базы данных Medline и Cochrane до июня 2010 г., в которых изучались АО эффекты зеленого чая и продуктов на его основе с использованием методов ex vivo (АО плазмы, резистентность ДНК к окислительно-

му повреждению) и in vivo (окисление жиров и белков, повреждение ДНК). Результаты исследований свидетельствуют о том, что потребление человеком зеленого чая в количестве 0,6–1,5 литров в день повышает АО активность и снижает окисление липидов, особенно ХС-ЛПНП. Авторы полагают, что эти механизмы в основном объясняют профилактический эффект напитка по отношению к заболеваниям сердца и сосудов, а также по отношению к злокачественным новообразованиям [Ellingera S. et al., 2011].

В клиническом исследовании K. S. Stote et al. (2012) было проведено сравнение влияния флавоноидов какао и зеленого чая на маркеры регуляции метаболизма глюкозы, воспаления и гемостаза у лиц с ожирением как факторов риска резистентности к инсулину. Участники в течение 5 дней получали диету с какао или зеленым чаем с различными дозами флаванолов – от 30 до 900 мг в день. По мере увеличения дозы флавонолов, содержание 8-изопростанов и С-реактивного белка как маркеров окислительного стресса и воспаления прогрессивно снижалось [Stote K. S. et al., 2012].

В исследовании K. Davison et al. (2008) изучали влияние флавонолов какао в сочетании с физическим упражнениями на состояние эндотелиальной функции, функции сердечно-сосудистой системы и содержание жира у субъектов с избытком массы тела и ожирением. Участники получали флавонолы в дозе 32 или 902 мг, а также флавонолы в сочетании с физическими упражнениями в течение 12 недель. Продолжительность упражнений составляла 45 минут трижды в неделю с контролем частоты сердечных сокращений до уровня 75 % от возрастной нормы. Флавонолы в высокой дозе улучшали показатели эндотелиальной функции, но не оказывали влияния на содержание жировой массы и жировой обмен [Davison K. et al., 2008].

Изофлавоны (генистеин, дайдзеин и глицитеин), присутствующие в бобовых, цельнозерновых и овощах, относятся к группе фитоэстрогенов благодаря схожести по структуре и эффектам с эстрогенами. Основными их источниками являются соевые бобы. В клиническом исследовании R. T.Hurt, T. Wilson (2012) показана эффективность их применения в программах снижения массы тела.

Основные механизмы действия изофлавонов – их антиадипогенный и антилипогенный эффекты – связаны со способностью эстрогенов взаимодействовать с рецепторами для эстрогенов и рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (PPAR), в результате чего модулируется развитие адипоцитов, чувствительность к инсулину и метаболизм жирных кислот. Эти флавоноиды также снижают интенсивность окислительного стресса и воспаления. Помимо этого, флавоноиды функционируют как АО благодаря способности хелатировать ионы металлов и подавлять процессы образования АФК, а также повышать отношение GSH/GSSG и потенциала мембран митохондрий. Генистеин нормализует активность АО ферментов и снижает продукцию АФК и провоспалительных цитокинов, а также активность iNOS и эндотелиальной NOS (eNOS). У женщин с ожирением в постменопаузе добавки с генистеином (> 1 мг/день) способствуют сниже-

нию массы тела, ИМТ, массы жира, размеры талии и повышают в крови содержание ХС-ЛПВП [Goodman-Gruen D. et al., 2003].

Применение изофлавонов в дозе 80 мг в день у здоровых женщин снижал уровень окислительных повреждений ДНК и повышает АО активность [Erba D. et al., 2012]. У субъектов с избытком массы тела и диабетом потребление одной порции пасты в день с содержанием 33 мг изофлавонов в течение 8 недель повышал АО активность и содержание GSH и уменьшал концентрацию окисленных ЛПНП и изопростана [Clerici C. et al., 2011].

Флавоноид кверцетин, который присутствует в яблоках, луке репчатом и зеленом, брокколи и чае, также проявлял эффективность при использовании его в программах коррекции массы тела благодаря своим противовоспалительному, АО и антимутагенному эффектам. В клинике у лиц с избытком массы тела и ожирением кверцетин в дозе 150 мг в день при его применении в течение 6 недель значительно снижалось в плазме содержание окисленных ЛПНП и ФНО-α [Egert S. et al., 2010].

Стильбен резвератрол, также относящийся к полифенолам, наиболее хорошо представлен в красном винограде и вине, яблоках, и арахисе. Основные механизмы его участия в регуляции процессов липолиза и липогенеза – повышение функциональной активности митохондрий, подавление аккумуляции липидов и снижение активности воспаления.

В обзоре J. M. Smoliga et al. (2011) обсуждаются механизмы действия резвератрола, изученные в эксперименте. Результаты исследований с использованием очищенных ферментов, клеточных культур и лабораторных животных дают основание полагать, что резвератрол обладает свойством замедлять процесс старения, обладает противовоспалительным, антиканцерогенным и АО эффектами, которые могут быть использованы для предупреждения развития хронических заболеваний у человека. Результаты исследований этого соединения у человека показали, что резвератрол безопасен, но имеет невысокую биодоступность. Как следствие, лишь в нескольких клинических исследованиях были подтверждены эффекты резвератрола, продемонстрированные в экспериментах [Smoliga J. M. et al., 2011]. Такие результаты были получены и при применении резвератрола у субъектов с ожирением.

У лиц с ожирением (ИМТ 30–40 кг/м^2) при применении резвератрола в течение 28 дней в дозе 300 мг ежедневно наблюдали снижение экспрессии воспалительных медиаторов (ФНО-α, ИЛ-6, СОХ-2) и подавление сигнального пути NF-κB, а также индукцию липолиза и апоптоза, снижение липогенеза и пролиферацию адипоцитов [Gonzalez-Castejyn M. et al., 2011; Siriwardhana N. et al., 2013]. В преадипоцитах резвератрол подавляет экспрессию PPAR-γ и повышает экспрессию генов, модулирующих активность митохондрий (SIRT3, разобщающий белок 1 и митофузин 2) [Rayalam S. et al., 2008].

В рандомизированном клиническом исследовании с двойным слепым контролем с привлечением здоровых лиц с ожирением добавка с резвера-

тролом в дозе 150 мг в день в течение 30 дней снижала интенсивность окислительного стресса и имитировала эффект ограничения калорий [Timmers S. et al., 2011]. Как ограничение калорий, так и резвератрол модулируют аналогичные пути улучшений функции митохондрий, снижения окислительного стресса и продукции оксида азота. В качестве механизма этих эффектов рассматривают влияние его на систему белков-регуляторов SIRT, а также протеинкиназу Akt и AMP-активированную протеинкиназу (AMPK) [Dolinsky V. W., Dyck J. R. B., 2012]. В работе P. Brasnyy et al. (2011) также показано, что у больных с избытком массы тела и сахарным диабетом резвератрол снижает выраженность окислительного стресса и повышает чувствительность к инсулину [Brasnyo P. et al., 2011].

Резвератрол имеет антиадипогенное действие, поскольку имитирует эффект ограничения калорий. Известно, что мезенхимальные стволовые клетки являются прекурсорами как для адипоцитов, так и для остеобластов. В зреющей популяции в костном мозге дифференцировка адипоцитов превалирует над дифференцировкой остеобластов, что является причиной как тенденции к ожирению во взрослом возрасте, так и к риску переломов. Резвератрол воздействует на несколько молекулярных мишеней в адипоцитах и остеобластах, снижая количество и размер адипоцитов и стимулируя остеогенез. Кроме того, резвератрол в комбинации с полифенолами, изофлавоном дайдзеином и флавоноидом кверцетином синергично снижают адипогенез в адипоцитах мышей и человека. Недавние исследования in vivo показали, что некоторые фитохимические соединения, в том числе резвератрол, в комбинации с витамином D предупреждают набор веса и потерю костной ткани на модели постменопаузы у крыс. Таким образом, комбинация резветрола с другими фитохимическими соединениями может явиться основной нового направления терапии как ожирения, так и остеопороза [Rayalam S. et al., 2011; Baile C. A. et al., 2011].

В качестве еще одного из механизмов действия резвератрола в программах коррекции массы тела рассматривается его способность снижать уровень окислительных и воспалительных реакций, индуцированных липидами пищи. Эффект обусловлен снижением активности Nox, индукцией NQO1 и экспрессией глутатион-S-трансфенразы-1P в мононуклеарах [Ghanim H. et al., 2010], а также предупреждением разрушения интерстициального барьера, вызываемого окислительным стрессом [Elamin E. et al., 2013].

К числу перспективных фитохимических соединений, проявивших в эксперименте эффекты регуляции массы тела и окислительного стресса, относится куркумин – действующее соединение растения куркума [Shehzad A. et al., 2012]. Механизм действия куркумина – регуляция факторов транскрипции, чувствительных к окислительно-восстановительным реакциям, воспалительных цитокинов и факторов роста. На клеточном уровне куркумин индуцирует мягкий окислительный и метаболический стрессы, что ведет к развитию адаптивных реакций, характеризующихся повышением АО активности: активации каталазы, Mn-СОД и НО-1, а так-

же влиянием на ферменты метаболизма липидов (FAT/CD36 и ГМК-КоА редуктазы) [Zingg J. M. et al., 2013]. В жировой ткани соединение ингибирует инфильтрацию макрофагами и активацию NF-κB [Bradford P. G., 2013]. В мышечной ткани мышей, находящихся на обогащенном жирами рационе, соединение снижает проявления окислительного стресса, повышает толерантность к глюкозе в результате активации Nrf2 [He H. J. et al., 2012].

К еще одной группе перспективных соединений относятся капсациноиды и капсиноиды – алкалоиды, находящиеся преимущественно в красном остром и сладком перцах и проявляющие противовоспалительную, АО и противоопухолевую активности [Luo X. J. et al., 2011].

Потребление этих алкалоидов субъектами с ожирением повышает термогенез, расход энергии и снижает ее потребление, снижает аппетит и подавляет ПОЛ, в результате этого вызывает снижение массы тела и ослабляет окислительный стресс. Молекулярные механизмы этих соединений до конца не выяснены, хотя известно, что алкалоиды стимулируют потенциал транзиентного рецептора ванилоидного типа-1 (TRPV1), ответственного за большинство выявленных эффектов [Whiting S. et al., 2012]. Капсаицин уменьшает воспалительную реакцию, вызываемую ожирением, в результате снижения содержания ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, МСР-1, в то же время повышает концентрацию адипонектина, важного для проявления эффекта инсулина [Kang J. H. et al., 2011].

Поиск новых фитохимических соединений активно ведется и среди экзотических растений, применяющихся в традиционной медицине стран Азии и становящихся все более популярными среди потребителей – жителей Европы и США.

D. Kuate et al. (2011) изучали в этом отношении пряно-ароматичное растение Dichrostachys (Дахростачис пепельный), произрастающее в Африке, Индонезии и Таиланде и широко использующееся в традиционной медицине этих стран. Авторами было проведено клиническое испытание сухого порошка растения у больных с ожирением (ИМТ менее 30 кг/м^2), у части из которых был сахарный диабет. Участники принимали капсулированный порошок в дозе 400 мг в капсулах дважды в день перед едой в течение месяца либо плацебо. У всех получавших препарат по сравнению с контролем показано снижение массы тела, ИМТ, объема талии, содержание жировой ткани в организме, АД, общего ХС, ТАГ и глюкозы, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у лиц с ожирением и диабетом [Kuate D. et al., 2011].

Этой же группой организовано рандомизированное клиническое исследование растения, с двойным слепым контролем, продолжительностью 8 недель. Работа проведена с сухим порошком растения у 92 мужчин и женщин в возрасте 25–65 лет с ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2), у части из которых был сахарный диабет II типа. В ходе исследования проводилась оценка показателей FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), ТБК-активных продуктов, мочевой кислоты в сыворотке, крови, восстановлен-

ного глутатиона, активности СОД и каталазы. У всех получавших порошок растения по сравнению с плацебо повысились показатели FRAP, содержание витамина С, глутатиона, активности СОД, в то время как концентрация ТБК-активных продуктов снизилась [Kuate D. et al., 2013].

В обзоре A. A. Simro et al. (2013) приведены результаты оценки содержания антиоксидантов, используемых в традиционной медицине Бразилии для лечения ожирения. Авторы определяли содержание фенольных компонентов, флавоноидов, витамина С, каротиноидов, β-каротина и ликопина и оценивали АО активность в медицинских растениях Aloevera (L.), Burm. (aloe), Simabaferruginea St. Hil. (calunga), Baccharistrimera (Less.), DC (carqueja), GarciniacambogiaDesr., Tournefortiapaniculata Cham. (marmelinho) и препаратах, изготовленных из этих растений и их комбинаций. Наиболее высокий уровень фенольных компонентов был найден в marmelinho (36,19 г на 100 г сухого вещества), затем – carqueja (4,03 г на 100 г) и calunga (1,2 г на 100 г); изофлавоноидов – в marmelinho (480,30 мг 100 г) и carqueja (173,68 мг 100 г); витамина С в marmelinho (652,80 мг на 100 г) и G. cambogia (127,63 мг на 100 г); из каротиноидов – в marmelinho (23,16 мг на 100 г). ОА активность, выраженная в mmol trolox $г^{-1}$, по методу ABTS была умеренной в водных (728,80) и этанольных (731,06) экстрактах marmelinho и слабой у других растений. Но по методу β-каротин/линголевая кислота водные и этанольные экстракты marmelinho показали высокую АО активность во всех концентрациях (ингибирование выше 80 %), а другие экстракты – свыше 60 % [Simão A. A. et al., 2013].

Широко используются в программах коррекции массы тела и минералы, участвующие в регуляции АО статуса организма. К ним в первую очередь относится селен. К рандомизированному клиническому исследованию с двойным слепым контролем была привлечена группа лиц с нормальным весом (ИМТ 22,80 ± 0,41 $кг/м^2$) и с избытком массы тела (ИМТ 28,00 ± 0,81 $кг/м^2$). Все находились на гипокалорийной диете и занимались дозированными физическими упражнениями. Часть участников каждой группы получала биодобавку с селеном в дозе 200 мкг в день в течение 3 недель, а остальные – плацебо. В крови всех участников в момент отдыха, перед и после упражнений в начале и после лечения на 3-й и 12-й недели определяли содержание гидроперекисей липидов, активность СОД, в эритроцитах – содержание глутатиона, а также рассчитывали АО активность. У лиц с ожирением сразу после упражнений селен снижал содержание гидроперекисей на 0,25 ± 0,12 мкмоль/л по сравнению с плацебо [Savory L. A. et al., 2012].

Некоторые аминокислоты также проявили эффекты как корректоры жирового обмена и окислительного стресса при ожирении. В эксперименте на крысах линии Zucker с ожирением, а также в ходе клинического исследования у больных с ожирением и сахарным диабетом было показано, что L-аргинин снижает объем белой жировой ткани. Как полагают авторы работы, механизм эффекта определяется стимуляцией экспрессии генов, особенно кодирующих коактиватор 1 PPAR-γ (основной регулятор биогенеза

митохондрий), eNOS, HO-1 и АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK) [Mandard S., Patsouris D., 2013]. Эта аминокислота также повышает липолиз, поток крови, катаболизм жирных кислот и глюкозы, ингибирует синтез жирных кислот, тем самым улучшая метаболический профиль [Tan B. et al., 2012].

Лейцин стимулирует синтез белков и снижает ожирение путем повышения окисления жирных кислот и биогенез митохондрий в мышечной ткани и адипоцитах. Применение его у пациентов с избытком массы тела и ожирением в дозе 2,25 г совместно с пиридоксином в дозе 30 мг трижды в день в течение 4 недель без ограничения потребления энергии повышает окисление липидов, снижает резистентность к инсулину, интенсивность окислительного стресса и содержание биомаркеров воспаления [Zemel M. B., Bruckbauer A., 2012].

N-ацетилцистеин (NAC) подавляет как экспрессию таких адипогенных факторов транскрипции, как PPAR-γ, так и адипогенную дифференцировку в преадипоцитах линии 3T3-L1 [Calzadilla P. et al., 2011]. Животные, находящиеся на диете с высоким содержанием жира и добавлением NAC, имели меньший объем висцерального жира и меньшую массу тела [Kim J. R. et al., 2006].

- **Пребиотики и пробиотики**

Целесообразность применения этих нутриентов обусловлена тем, что явления дисбиоза могут вызывать набор массы тела и инсулинорезистеность. Это объяснятся повышением эффективности получения энергии из пищи, модификацией проницаемости кишечной стенки, реализацией гормонов кишечника, индукцией окислительного стресса и воспалением. Важнейшие компоненты пищи – пребиотики, влияющие на микробиоту кишечника – клетчатка, полифенолы и липиды. Высокое содержание патогенных бактерий, в частности Firmicutes, ассоциируется с метаболической эндотоксемией, обусловленной повышением абсорбции липополисахаридов, что способствует развитию окислительного стресса, воспаления и нарушения сигнальных путей реализации эффектов инсулина [Shen J. et al., 2013].

В ряде исследований показано, что применение пробиотиков – живых бифидо- и лактобактерий – совместно с пребиотиками регулируют метаболизм организма-хозяина при ожирении и связанными с ним заболеваниями [Arora T. et al., 2013; Shen J. et al., 2013]. Показано, что у больных с избытком массы тела и диабетом применение 300 г в день йогурта, содержащего бифидо- и лактобактерии, нормализует содержание глюкозы в крови, повышает АО активность, активность СОД и глутатионпероксидазы, снижает концентрацию маркеров стресса [Ejtahed H. S. et al., 2012]. Пробиотики также снижают проявления окислительного стресса на фоне интенсивных физических упражнений – применение у спортсменов в течение 4 недель ежедневно смеси лактобактерий двух штаммов способствовало повышению в плазме крови содержания АО и снижению концентрации АФК

[Martarelli D. et al., 2011]. Кишечная микрофлора играет важную роль в реализации эффектов таких АО, как полифенолы. В свою очередь полифенолы в результате изменения окислительно-восстановительного баланса в кишечнике регулируют популяцию полезных бактерий [Bolca S. et al., 2013].

1.2. Метаболический ответ на голодание у лабораторных животных

Голодание (субстратно-энергетическая недостаточность) – состояние метаболизма, обратимое на протяжении сравнительно продолжительных сроков. Собственно голодание у крыс начинается, если поступление пищи в организм не возобновляется по истечении 10–12 часов постабсорбтивного периода [McGarry J. D. et al., 1973]. Различают несколько типов голодания, но в контексте настоящей работы будут рассмотрены биохимические явления, происходящие в организме крыс при полном лишении пищи, но со свободным доступом к питьевой воде.

1.2.1. Фазы голодания

Метаболический ответ организма человека и животных на голодание сложен и многостадиен. Ответ организма на голодание принято делить на три фазы. Продолжительность этих фаз определяется видом голодающего организма, хотя суть и основные закономерности эндокринно-метаболических перестроек, вызванных лишением пищи, универсальны. Ниже представлена длительность фаз голодания для крыс [McGarry J. D. et al., 1973; Goodman M. N. et al., 1980; Andriamampandry M. D. et al., 1996; Robin J. P. et al., 1998; Li Rong-Ying et al., 2006].

Фаза I – у крыс это короткий период голодания, охватывающий первые двое-трое суток. На этой фазе инициируются адаптивные по своей сути эндокринно-метаболические перестройки в организме. Для фазы I характерными являются мобилизация гликогена (гликогенолиз с выходом свободной глюкозы из гепатоцитов в кровоток) и резерва липидов (гидролиз ТАГ в жировой ткани с освобождением в кровь НЭЖК и глицерола). При этом уже к концу первых 12 часов голодания запасы гликогена в печени почти полностью оказываются исчерпаны. Усиления катаболизма белков еще не происходит. На этой фазе голодания начинается прогрессивное падение массы тела [Bertile F. et al., 2003].

Фаза II – сравнительно продолжительный период (у крыс он составляет 4-9 суток). В течение этой фазы окисление резервных липидов является основным источником энергии, а в крови поддерживается высокое содержание гидроксибутирата. Клетки ЦНС адаптируются к окислению кетоновых тел как к дополнительному, наряду с окислением глюкозы, энергетическому субстрату. Продолжительность этой фазы голодания пропорцио-

нальна исходной массе жировой ткани в организме. Катаболизм белков незначительно усиливается, но сохраняется на некотором постоянном и сравнительно не высоком уровне. На протяжении этой фазы окисление липидов обеспечивает 83 % выхода энергии [Belkhou R. et al., 1991]. Масса тела на этой фазе продолжает снижаться, но темпы заметно ниже, чем в фазе I. Завершение фазы II и переход в фазу III происходит, когда в организме начинается интенсивный катаболизм белков.

Фаза III – наступает, когда вследствие продолжающегося отсутствия пищи резервы липидов существенно истощаются, а белки клеток уже не могут быть сохранены. Для этой фазы голодания характерным является усиление распада белков на фоне снижающегося окисления липидов.

При этом концентрация в крови НЭЖК и кетоновых тел становятся меньше, чем в фазе II [Goodman M. N. et al., 1980; Belkhou R. et al., 1991; Bertile F. et al., 2003]. Усиливающийся катаболизм белков обусловливает выраженную уремию и интенсивную экскрецию азота. Темпы потери массы тела на III фазе существенно увеличиваются. Для человека летальным является потеря от 1/3 до 1/2 от общей массы белка. Переход голодания из фазы II в фазу III обязательно сопровождается существенными изменениями поведенческих реакций. Появляется спонтанная локомоторная активность, направленная на усиление поиска источника пищи, что может исключить летальный исход и обеспечить выживание [Kerndt P. R. et al., 1982; Koubi H. E. et al., 1991]. Вместе с тем и эта фаза является обратимой при условии, что возобновление кормления длительно голодавших крыс в эксперименте начато не позднее 3 суток после перехода фазы II в фазу III [Belkhou R. et al., 1991].

Таким образом, на протяжении II фазы голодания состояние резистентности организма формируется благодаря адаптивной структурно-функциональной перестройке энергетического обмена, позволяющей достигнуть временного равновесия между катаболическими и анаболическими процессами. При этом именно на уровне печени происходит мобилизация энергетических ресурсов и их экономное и рациональное перераспределение между различными органами и тканями. Это одно из проявлений неспецифических адаптивных реакций, которые в значительной степени связаны с обеспечением метаболическим «топливом» высокоэнергоемких специфических адаптивных реакций, осуществляемых функциональными системами, ответственными за этот процесс [Панин Л. Е., 1978, 1983; Панин Л. Е., Соколов В. П., 1981; Панин Л. Е., Кузьменко Д. И., 1982; Панин Л. Е. и др., 1982, 1983].

1.2.2. Голодание и экспрессия генов

Голодание вызывает изменения экспрессии приблизительно 20 000 различных генов, в том числе кодирующих ферменты обмена липидов [Kim J. B. et al., 1998; Bauer M. et al., 2004]. Установлено, что профиль экспрессии генов, кодирующих синтез и окисление липидов, а также окисление глюкозы зависит от фазы голодания и выражен в различной степени в

зависимости от ткани [Li Rong-Ying et al., 2006]. У крыс после суточного голодания (фаза I голодания) в жировой ткани существенно уменьшается содержание мРНК для фермента синтеза жирных кислот. При продолжающемся голодании концентрация мРНК снижается до минимальных значений и сохраняется таковой на протяжении 3–5 суток (фаза II голодания). Похожая динамика отмечена для экспрессии гена стеароил-КоА десатуразы. При суточном голодании содержание транскрипта имеет тенденцию к снижению, но при голодании в течение 3 и 5 суток значительно снижается. Эти данные указывают на то, что в жировой ткани крыс синтез жирных кислот существенно подавляется после голодания в течение 1 суток и удерживается на минимальных значениях при голодании, продолжающемся 3–5 суток [McGarry J. D. et al., 1973; Goodman M. N. et al., 1980; Andriamampandry M. D. et al., 1996; Robin J. P. et al., 1998; Li Rong-Ying et al., 2006].

В скелетных мышцах крыс после суточного голодания отмечено существенное снижение экспрессии гена, кодирующего пируватдегидрогеназу, которое сохраняется на более длительных сроках голодания [Li Rong-Ying et al., 2006]. Экспрессия гена киназы-4 пируватдегидрогеназы в скелетных мышцах, наоборот, существенно повышается после суточного голодания и удерживается на этом уровне при голодании животных в течение 3–5 суток. В жировой ткани крыс голодание в течение 1–3 суток вызывало увеличение содержания мРНК для киназы-4 пируватдегидрогеназы, которое существенно нарастало при 5-суточном голодании. В печени на всем протяжении изучаемых сроков голодания не выявлено заметных изменений экспрессии генов, кодирующих пируватдегидрогеназу. Таким образом, в скелетных мышцах крыс существенное подавление окисления глюкозы происходит уже при краткосрочном голодании, в то время как в жировой ткани этот процесс начинает замедляться при более длительном голодании [Li Rong-Ying et al., 2006].

Голодание крыс в течение первых суток вызывает в печени усиление экспрессии генов, кодирующих ацил-КоА-дегидрогеназу, ацил-коА-оксидазу, карнитинпальмитоил-трансферазу I и карнитин-ацилкарнитин транслоказу – ключевых ферментов, участвующих в транспорте и окислении ацил-КоА в митохондриях. При этом в жировой ткани и скелетных мышцах не обнаружено существенных изменений в экспрессии гена ацил-КоА-дегидрогеназы на протяжении 5 суток голодания животных. После суточного голодания крыс в печени существенно увеличивалась экспрессия гена гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы – ключевого фермента синтеза кетоновых тел. При голодании животных более 5 суток экспрессия фермента возвращалась к уровню контроля. Эти данные указывают на усиление экспрессии генов, кодирующих ферменты окисления липидов в печени уже спустя первые сутки голодания, однако при продолжительном голодании (свыше 5 суток) наблюдается тенденция к ослаблению процесса. Усиление синтеза кетоновых тел и их окисления в периферических по отношению к печени тканях является фактором, сберегающим белки на

протяжении II фазы голодания [McGarry J. D. et al., 1973; Goodman M. N. et al., 1980; Andriamampandry M. D. et al., 1996; Robin J. P. et al., 1998; Li Rong-Ying et al., 2006].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что переход организма от II фазы голодания к III фазе происходит, по-видимому, в большей степени в связи со снижением возможности окисления липидов, а не в результате уменьшения доступности липидов для окисления [Bernard S. F. et al, 2002].

1.2.3. Особенности эндокринного статуса организма при голодании

Голодание вызывает глубокие изменения в функционировании гопоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы организма человека и животных. Молекулярные механизмы, лежащие в основе перестройки этой системы, остаются плохо изученными. В исследованиях на грызунах (мыши и крысы) показано, что голодание вызывает выраженное подавление экспрессии гена, кодирующего тиреотропин-релизинг гормон. Ответственными за эти явления могут быть прямые и опосредованные эффекты снижения концентрации лептина в крови, повышение содержания трийодтиронина (Т3) в гипоталамусе, а также гипофизарных пептидов, например, нейромедина В. Голодание грызунов сопровождается снижением в крови концентрации тироксина (Т4) и Т3, что может являться следствием подавления экспрессии гена, кодирующего печеночную иодотирониндеиодиназу I типа. Итогом вышеупомянутой перестройки гопоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при голодании является ее адаптивное ослабление, что следует рассматривать в качестве инструмента, позволяющего реализовать в этих условиях сбережение энергетических субстратов, окисление которых обеспечит выживание голодающего организма [Панин Л. Е., 1978, 1983; Панин Л. Е., Соколов В. П., 1981; Boelen A. et al., 2008].

Для гормонального профиля, формирующегося при голодании, характерными являются: повышение содержания глюкагона, катехоламинов и глюкокортикоидов при одновременном уменьшении содержания инсулина, гормона роста, тиреоидных гормонов и лептина.

Концентрация инсулина в крови при голодании существенно снижается. В результате этого не происходит существенного изменения концентрации в крови глюкозы за счет снижения ее потребления мышцами; усиливается катаболизм липидов и белков, подавляется синтез беков [Johnston D. G. et al., 1982].

Концентрация глюкагона в крови при голодании существенно повышается. Под влиянием этого сигнала активируются гликогенолиз и глюконеогенез в печени [Mortimore G. E. et al., 1987].

В крови увеличивается концентрация глюкокортикоидов, что вызывает усиление липолиза, активацию глюконеогенеза и деградацию белков [Douvon I., Steingart D. E., 2002].

Концентрация катехоламинов в крови повышается, в результате чего активируется липолиз, но подавляется деградация белков [Lafontan M. et

al., 1997]. Голодание сопровождается увеличением в клетках жировой ткани количества β-адренергических рецепторов и уменьшением α_2-адренергических рецепторов [Large V., Arner P., 1998].

Содержание в крови гормона роста при голодании увеличивается, способствуя усилению липолиза [Wellbourne T. C. et al., 1997].

При голодании крыс до 3 суток показано снижение концентрации в крови Т3 без существенного изменения концентрации Т4. Это обусловлено снижением в печени активности йодотирониндеиодиназы III типа, ответственной за конвертирование прогормона Т4 в его биоактивную форму Т3 [Darras V. M. et al.,, 1998]. Такие сдвиги способствуют снижению интенсивности основного обмена, что в конечном итоге ограничивает протеолиз и липолиз [Douvon I., Steingart D. E., 2002].

Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 в крови при голодании снижается, что вызывает подавление синтеза и усиление деградации белков [Thissen J. P. et al., 1999].

Концентрация лептина в крови существенно снижается, что происходит уже на самых ранних сроках голодания. Это расценивается как ведущий сигнал, запускающий реакции адаптации к начальным срокам голодания [Ahima R. S. et al., 1996; Ahima R. S., 2006]. Голодание вызывает подавление экспрессии генов, кодирующих лептин, в жировой ткани у большинства млекопитающих [Houseknecht K. L. et al., 1998].

Лептин был открыт в 1994 г. как продукт гена, отсутствующего у тучных мышей линии ob/ob [Zhang Y. et al., 1994]. Лептин – пептидный гормон с массой 16 кДа, состоящий из 146 аминокислотных остатков. В организме млекопитающих основная доля лептина синтезируется в клетках жировой ткани (адипоцитах) и секретируется в кровоток после отщепления пептида, состоящего из 28 аминокислот [Zhang Y. et al., 1994; Montague C. T., 1997; Ozata M. et al., 1999; Chan J. L. et al., 2003].

При кровотоке гормон проникает в гипоталамус, где расположены его мишени – специфические рецепторы к лептину. Связывание лептина с рецептором активирует JAK-STAT – сигнальный каскад, опосредующий выработку группы гипоталамических нейропептидов, которым принадлежит ключевая роль в регулировании не только потребления пищи и расхода энергии, но также в регулировании роста организма и его репродуктивных функций. К числу гипоталамических нейропептидов относятся: нейропептид Y, галанин, гонадотропин-рилизинг гормон, кортикотропин-рилизинг гормон, меланин-рилизинг гормон, тироид-рилизинг гормон, рилизинг-фактор гормона роста, соматостатин и ряд других. Секретируемый лептин обладает также аутокринными функциями: увеличивает экспрессию разобщающего белка-2 и ослабляет действие инсулина в адипоцитах, подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой и снижает выработку кортизола надпочечниками [Houseknecht K. L., Portocarrero C. P., 1998; Lin J. et al., 2000]. В норме у взрослых млекопитающих рост массы жировой ткани, обусловленный повышенным накоплением ТАГ, сопровождается усилением синтеза и секреции лептина, который выполняет роль сигнала

для ЦНС о необходимости прекратить потребление пищи, то есть сигнала к снижению аппетита. В физиологических условиях, когда потребление и расход энергии организмом оптимально сбалансированы, концентрация лептина в крови отражает количество ТАГ, депонированных в жировой ткани. В связи с этим концентрацию лептина в крови можно рассматривать как сигнал, оперативно отражающий статус питания организма, что близко по смыслу к понятию «липостат», который был предложен G. Kennedy еще в 1953 г [Kennedy G. C., 1953].

Дефицит лептина неизбежно приводит к ожирению [Pelleymounter M. A. et al. 1995; Farooqi I. S. et al. 1999]. Изменению концентрации лептина в крови при голодании принадлежит ключевая роль в координации энергетического гомеостаза и нейроэндокринных функций организма [Ahima R. S. et al., 1996; Flier J. S., 1998; Mantzoros C. S., 1999; Barb C. R. et al., 2001; Chan J. L. et al., 2003]. Уже на ранних сроках голодания секреция лептина адипоцитами снижается и его концентрация в крови уменьшается. При этом падение уровня лептина в крови пропорционально потере массы жировой ткани [Cusin I. et al., 1995; Trayhurn P. et al., 1995; Boden G. et al., 1996; Kolaczynski J. W. et al., 1996; Ahima R. S. et al., 1996; Weigle D. S. et al., 1997].

1.2.4. Перенаправление потоков основных метаболитов в организме при голодании

Основы современных представлений о механизмах эндокринно-метабо-лической адаптации организма в условиях голодания были заложены в конце 60-х – начале 70-х гг. прошлого столетия благодаря исследованиям W. L. Bloom, G. F. Cahill, P. Felig, T. J. Merimee и O. E. Owen.

При голодании концентрация инсулина в крови значительно снижается. На этом фоне в крови увеличивается содержание контринсулярных гормонов, в первую очередь глюкагона и кортизола, что приводит к увеличению отношения концентраций глюкагон/инсулин и кортизол/инсулин. Благодаря эффектам контринсулярных гормонов реализуется перераспределение энергетических субстратов между печенью, мышцами, жировой тканью и клетками ЦНС. Биологический смысл этого перераспределения состоит, во-первых, в стабилизации концентрации глюкозы в крови для нужд глюкозозависимых тканей (ЦНС, эритроциты); во-вторых, в мобилизации, в первую очередь, жиров для обеспечения энергией остальных тканей [Kerndt P. R. et al., 1982].

Мобилизация большого количества НЭЖК для их последующего окисления в печени и других тканях происходит благодаря гидролизу ТАГ, депонированных в адипоцитах – клетках жировой ткани. Используемый для этих целей жир у человека представлен подкожным жиром и жиром малого и большого сальников брюшной полости. Скорость мобилизации НЭЖК в жировой ткани, расположенной в различных участках организма, неодинакова. Это объясняется неодинаковым распределением рецептов для гормонов (прежде всего для глюкагона) на мембранах адипоцитов жи-

ровой ткани разной локализации [McGarry J. D., 1973; Van den Berghe G., 1991].

В процессе конверсии энергопродуцирующих субстратов на уровне целостного организма центральная роль принадлежит печени, паренхимные клетки которой содержат полные ферментные системы, катализирующие гликогенолиз, глюконеогенез и кетогенез [Van den Berghe G., 1991]. Именно целенаправленные перестройки биохимических процессов в печени лежат в основе адаптации метаболизма на начальных фазах голодания. Биологический смысл этого процесса состоит в сохранении (экономии) глюкозы, в первую очередь для клеток ЦНС, жизнедеятельность которых зависит от глюкозы как главного энергопродуцирующего субстрата.

При голодании ведущая роль в сохранении гомеостаза глюкозы в организме принадлежит также печени. У человека в норме потребление глюкозы составляет 150–250 г/сут. Основную часть глюкозы (125–150 г/сут) потребляет головной мозг. Остаток распределяется между покоящимися мышцами, облигатно анаэробными клетками костного мозга, клетками крови, периферическими нервами и корой почек [Felig P., 1973]. В течение первых суток голодания в гепатоцитах активируется гликогенолиз, поставляющий в кровь глюкозу, мобилизованную из ее депо – гликогена. Запасов гликогена в печени хватает на первые 12 часов голодания у крыс [Goodman M. N. et al., 1980] и на первые 18–24 часа голодания у человека [Cahill G. F., Owen O. E., 1967; Cahill G. F. et al., 1968; Saudek C. D., Felig P., 1976; Kerndt P. R. et al., 1982].

Одновременно с исчерпанием запасов гликогена в гепатоцитах происходит активация глюконеогенеза. У человека так называемая глюконеогенная фаза голодания охватывает 2–10 суток. В указанный период потребность глюкозы на 75 % покрывается за счет активирующегося глюконеогенеза. Остальное количество глюкозы проистекает из глюкогенных предшественников: аминокислот (10–15 %), молочной и пировиноградной кислот (10–15 %) и глицерола (1–2 %) [Felig P., 1973]. Организм человека не может синтезировать глюкозу непосредственно из НЭЖК, поэтому энергия, извлекаемая при окислении жирных кислот, используется для синтеза глюкозы из лактата и глицерола. У человека глицерол, как побочный продукт гидролиза ТАГ, становится важным небелковым глюконеогенным предшественником в условиях длительного (более 10 суток) голодания.

Мышцы вследствие отсутствия фермента глюкозо-6-фосфаазы не могут поставлять глюкозу в кровь. По причине этого глюкоза, освобождаемая при гидролизе мышечного гликогена, окисляется в миоцитах до лактата, который выходит в кровь и в печени и почках становится источником для синтеза глюкозы. В 70-е гг. была сформулирована концепция метаболическгго цикла «глюкоза – аланин». Глюкоза из печени выходит в кровь и поглощается мышцами. Там глюкоза окисляется до пировиноградной кислоты, а затем превращается в аланин. Аланин выходит в кровь, поступает в печень, где вновь реконвертируется в глюкозу [Felig P., 1973]. Цикл «глюкоза – ала-

нин», наряду с циклом Кори, составляет основу механизма сохранения гомеостаза глюкозы в организме, функционируюшего на начальных сроках голодания [Nosadini R. et al., 1981].

Активация катаболизма белка может дать голодающему организму до 15 % энергии [Garrow J. S., 1965; Saudek C. D., Felig P., 1976; Cahill G. F. Jr., Owen O.E., 1967]. На протяжении 8–10 суток голодания человека усиление катаболизма белка, происходящее одновременно с мобилизацией жира (окисление НЭЖК) и образованием кетоновых тел, не носит фатального характера, то есть обратимо (протеинконсервирующая фаза) [Felig P., 1979]. Благодаря тому, что основным источником энергии становится окисление НЭЖК, синтез глюкозы из аминокислот (катаболизм белка) снижается [Cahill G. F. Jr., 1976].

Большинство аминокислот можно рассматривать в качестве потенциально глюкогенных. При голодании человека 30–40 % свободных аминокислот поставляются мышцами. Этот поток обусловлен синтезом de novo аланина в мышцах в результате трансаминирования пировиноградной кислоты [Felig P., 1973]. При голодании в крови существенно возрастает концентрация аминокислот: валина, лейцина и изолейцина. Они преимущественно катаболизируют в мышцах, становясь источником азота для трансаминирования пировиноградной кислоты до аланина [Felig P. et al., 1969; Adibi S. A., 1976].

Согласно данным [Kerndt P. R. et al., 1982], в течение первой недели голодания человека происходит быстрая потеря массы тела – в среднем 0,9 кг/сутки, что сопровождается выраженным отрицательным азотистым балансом. При продолжающемся голодании темпы падения массы замедляются. Так, на третьей неделе голодания потеря массы тела снижается до 0,3 кг/сутки. В течение последующих 10 суток голодания показано замедление катаболизма белка [Felig P., 1979]. Благодаря этим процессам синтез глюкозы из аминокислот снижается, что позволяет организму экономить белки как биологически ценные макромолекулы, а основным источником энергии становятся процесс β-окисления НЭЖК [Cahill G. F., 1976]. Активация глюконеогенеза в печени, достигающего у человека максимальных темпов к 6-9-м суткам голодания, сменяется снижением темпов, стабилизируя активность глюконеогенеза вплоть до 25 суток голодания [Felig P., 1979]. Механизм снижения активности глюконеогенеза на этих сроках голодания состоит в том, что под влиянием значительного увеличения концентрации кетоновых тел в крови развивается подавление деградации аминокислот с разветвленной цепью в мышцах, что лишает процесс синтеза аланина источника азота [Sherwin R. S. et al., 1975].

Жирные кислоты, запасаемые в жировой ткани в форме ТАГ, составляют самый значительный по количеству и калорийности запас энергетических субстратов, который может обеспечить 85 % потребности организма в калориях. У человека массой 70 кг основные потребности в калориях в процессе голодания могут быть удовлетворены за счет липолиза в тече-

ние 2–3 месяцев [Garrow J. S. et al., 1965; Cahill G. F. et al., 1966; 1968; Cahill G. F., Owen O. E., 1967; Saudek C. D., Felig P., 1976].

У человека спустя 3 суток от начала голодания мобилизация НЭЖК в результате гидролиза ТАГ жировой ткани достигает скорости около 7 г/час. Поступая в митохондрии печени, НЭЖК окисляются до CO_2 со скоростью около 3 г/час. Часть НЭЖК в результате активации кетогенеза превращаются в кетоновые тела: β-оксибутират и ацетоацетат [Felig P., 1979].

Вследствие усиления β-окисления НЭЖК в митохондриях печени образуется ацетил-КоА в количестве, которое уже не может быть полностью утилизировано в ЦТК. Ведущая причина этого – дефицит оксалоацетата в митохондриях, который в больших количествах отвлекается для глюконеогенеза. В результате этого существенно тормозится реакция конденсации оксалоацетата с ацетил-КоА. Избыток ацетил-КоА становится источником для синтеза кетоновых тел: β-оксибутирата, ацетоацетата (метаболически активные формы кетоновых тел) и ацетона (покидающий организм через легкие, почки и потовые железы). Кетоновые тела по градиенту концентрации выходят из гепатоцитов в кровоток и используются периферическими по отношению к печени тканями (головной мозг, миокард, скелетные мышцы, почки) в качестве дополнительного источника энергии. При этом окисление кетоновых тел одновременно уменьшает потребление глюкозы этими тканями. Особое значение окисление кетоновых тел имеет для клеток ЦНС. Окисление кетоновых тел – единственный дополнительный по отношению к окислению глюкозы источник энергии для этих клеток. При длительном голодании, когда поток ресурсов для глюконеогенеза (глицерол, лактат и аминокислоты) начинает истощаться, клетки ЦНС способны на 70 % обеспечивать себя энергией за счет окисления кетоновых тел и на 30 % – за счет окисления глюкозы [Owen O. E. et al., 1967; Owen O. E., Reichard G. A., 1971; Felig P., 1979].

Активация липолиза и кетогенеза при голодании происходит одновременно и достигает у человека максимальной интенсивности на 3–5-й день голодания [Garber A. J. et al., 1974].

У голодающего человека концентрация кетоновых тел в крови спустя 2–3 суток от начала голодания может в 70 раз превышать их содержание в норме и удерживаться на таком высоком уровне в течение 3–4 недель [Owen O. E. et al., 1969; Sapir D. G., Owen O. E., 1975]. В условиях длительного голодания происходит снижение поглощение кетоновых тел мышцами на 75 %, поскольку их энергообеспечение сдвигается в сторону усиления окисления НЭЖК [Owen O. E., Reichard G. A., 1971]. Одновременно с этим значительно усиливается поглощение кетоновых тел головным мозгом, для которого в этих условиях кетоновые тела становятся существенным дополнительным источником энергии, наряду с окислением глюкозы [Owen O. E. et al., 1967]. Взаимоотношения между этими процессами в динамике голодания схематично представлены на рисунке 1.

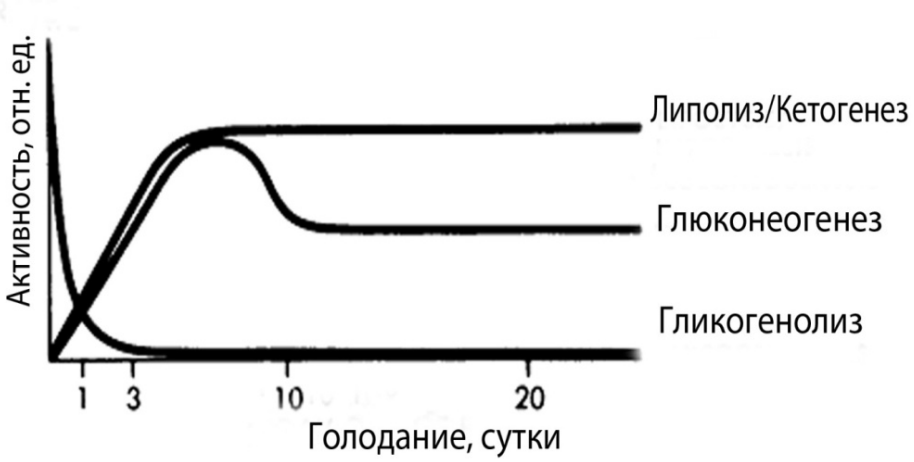


Рис. 1. Динамика активностей гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза, обеспечивающих энергетический гомеостаз организма человека при голодании (схема) (Kerndt P. R. et al., 1982)

Первые данные, свидетельствующие о существовании различий в эндокринно-метаболическом ответе на голодание между мужским и женским организмами, были получены в начале 30-х гг. прошлого столетия Deuel H. J. et al. (1932). Однако только к 1974 г. эти отличия были достаточно хорошо изучены и признаны научным сообществом.

Основные половые отличия ответов на голодание состоят в том, что у голодающих женщин гиперкетонемия и повышенное содержание НЭЖК в крови формируются раньше, чем у мужчин (на таких же сроках голодания) [Bloom W. L. et al., 1965, 1966].

Вместе с тем половые отличия нивелируются, если голоданию подвергаются мужчины и женщины с избыточной массой тела (с ожирением) [Kekwick A. et al., 1959; Bloom W. L, 1962]. У тучных лиц чувствительность к инсулину понижена [Flier J. S. et al., 1979]. Это является причиной того, что антилиполитический эффект инсулина проявляется в меньшей степени. При продолжительном голодании лиц с ожирением концентрация в крови гормона роста изменяется незначительно [Roth J. et al., 1963; Beck P. et al., 1964; Glick S. M. et al., 1965], что обусловливает низкую интенсивность мобилизации жира (отношение «инсулин/гормон роста» повышено). У лиц с нормальной массой тела содержание гормона роста при голодании увеличивается более значительно, чем у таковых с ожирением [Glick S. M. et al., 1965; Merimee T. J., Fineberg S. E., 1974], что в присутствии низкой концентрации инсулина и высокой концентрации глюкагона позволяет эффективно запускать липолиз. Таким образом, при голодании лиц без ожирения стимулами к мобилизации НЭЖК и активации кетогенеза в основном являются снижение в крови концентрации инсулина и повышение секреции глюкагона и гормона роста.

Следующее отличие между мужчинами и женщинами с нормальной массой тела состоит в том, что у голодающих женщин прирост концентрации глюкагона в крови выражен в большей мере, чем у мужчин [Merimee T. J. et al., 1978]. Еще одна причина более выраженной гиперкетонемии у голодающих женщин обусловлена меньшей мышечной массой по сравнению с таковой у мужчин [Merimee T. J., Fineberg S. E., 1973], а также эффектом женских половых гормонов (в первую очередь эстрогена и прогестерона) [Tyson J. E. et al., 1974], которые могут модулировать активность поглощения тканями НЭЖК и их трансформацию в кетоновые тела [Merimee T. J., Fineberg S. E., 1973, 1974].

- **Изменение спектра липопротеидов сыворотки крови при голодании**

При голодании содержание хиломикронов (ХМ) в сыворотке крови снижается до следовых количеств вследствие отсутствия всасывания пищи в тонком кишечнике. Одновременно в крови значительно повышается концентрация НЭЖК, транспортируемых в составе комплекса с альбумином. В печени из НЭЖК синтезируются ТАГ, которые секретируются печенью в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Их содержание в крови при голодании повышается, как и содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), образующихся в кровотоке из ЛПОНП, после их взаимодействия с липопротеинлипазой (ЛПЛ) капилляров, периферических по отношению к печени [Панин Л. Е., 1978, 1983; Панин Л. Е., Соколов В. П., 1981; Markel A. J. et al., 1985]. Активность ЛПЛ в жировой ткани при голодании снижается, в скелетных мышцах – увеличивается. Вследствие подавления липогенеза в тканях при голодании синтез и содержание в крови ЛПВП уменьшаются.

Продолжительное голодание крыс приводит к снижению концентрации в крови неэтерифицированного (свободного) ХС и общих ФЛ. При этом уменьшается молярное отношение «лецитин/сфингомиелин» и увеличивается отношение «свободный ХС/общие ФЛ». В этих условиях снижается активность фермента лецитин/холестерол-ацилтранферазы (ЛХАТ), ассоциированного с сывороточными липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) [Lima V. L. et al., 1986]. ЛХАТ катализирует реакцию переноса жирной кислоты, находящейся в положении 2 молекулы лецитина (фосфатидилхолина), на свободный ХС с образованием эфира ХС и лизолецитина. Благодаря этой реакции «незрелые» ЛПВП превращаются в «зрелые» $ЛПВП_3$ (сферической формы) и частицу ЛПВП покидают эфиры ХС и лизолецитин, что дает возможность включать в состав ЛПВП новые порции лецитина и свободного ХС. Эти явления позволяют $ЛПВП_3$ участвовать в транспорте ХС из периферических тканей в печень.

Голодание крыс приводит к соответствующим сдвигам состава липидов мембран эритроцитов, который прямо коррелирует с изменением молярных отношений «лецитин/сфингомиелин» и «свободный ХС/общие ФЛ» в сыворотке крови. Это лежит в основе изменения физико-

химических и биологических свойств мембран эритроцитов [Lima V. L. et al., 1986].

В крови интактных крыс на долю сфингомиелина приходится около 8 % от общего количества сывороточных фосфолипидов [Nilsson A., Duan R.-D., 2006]. Сфинголипиды распределяются среди различных фракций липопротеидов сыворотки крови крыс неравномерно. Максимальное содержание сфингомиелина показано в ЛПНП (23,8 нмоль/мг белка). В составе ЛПОНП и ЛПВП содержание сфингомиелина составляет 2,5 и 5,8 нмоль/мг белка соответственно. Наиболее богатыми церамидом являются частицы ЛПОНП (6,5 нмоль/мг белка). Содержание церамида в ЛПНП и ЛПВП – 0,6 и 0,2 нмоль/мг белка. Содержание общих сфинголипидов в составе сывороточных липопротеидов: 14,3; 26,3 и 7,2 нмоль/мг белка (в ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП) [Merrill A. H. et al., 1995].

Показано, что в сыворотке крови крыс и мышей с генетически обусловленным ожирением (линия ob/ob) существенно повышено содержание сфингомиелина (в основном за счет увеличения доли С14 сфингомиелина), церамида (главным образом за счет прироста содержания С18 церамида и в меньшей степени – С16, С24, С24:1), а также сфингозина и сфингозин-1-фосфата по сравнению с таковыми у нормальных мышей [Samad F. et al., 2006].

В доступной литературе нам не удалось встретить данные, касающиеся возможного изменения распределения различных сфинголипидов между основными классами сывороточных липопротеидов при голодании.

- **Влияние голодания на транспорт ацил-КоА в матрикс митохондрий**

Поток НЭЖК, существенно усиленный при голодании вследствие индукции липолиза в жировой ткани, проникнув в клетки печени и мышц, подвергается β-окислению в митохондриях до ацетил-КоА, который далее поступает в ЦТК.

НЭЖК в цитоплазме клеток сначала превращаются в метаболически активную форму – ацил-КоА, с помощью фермента ацил-КоА синтетазы, расположенной в наружной мембране митохондрий. Длинноцепочеченые ацил-КоА (с числом С-атомов $\geq$ 10) не могут непосредственно проникать через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс [Getty-Kaushik L. et al., 2005]. Для того чтобы ацильная группа оказалась в матриксе, она переносится от КоА к карнитину. Образующийся ацилкарнитин легко преодолевает внутреннюю мембрану и в матриксе вновь превращается в ацил-КоА. Эти превращения катализируют ацилкарнитинтрансфераза I, находящаяся на наружной поверхности внутренней мембраны, и ацилкарнитинтрансфераза II, локализованная на внутренней стороне внутренней мембраны митохондрий. Постоянство концентрации карнитина в цитоплазме поддерживается благодаря ферменту карнитинацилкарнитинтранслоказы, который обменивает ацилкарнитин на карнитин [Eaton S., 2002].

Этап проникновения НЭЖК в матрикс митохондрий является регуляторным: он определяет скорость пути β-окисления жирных кислот. Вне го-

лодания высокий уровень инсулина в крови поддерживает в цитоплазме клеток сравнительно большую концентрацию малонил-КоА. Этот метаболит является аллостерическим ингибитором фермента ацилкарнитинтрансферазы I [Foster D. W., 2004]. При голодании, когда концентрация глюкозы снижается, происходит подавление активности цитоплазматического фермента ацетил-КоА карбоксилазы, с участием которого синтезируется малонил-КоА. В этих условиях концентрация малонил-КоА снижается и торможение ацилкарнитинтрансферазы I снимается. Вне голодания высокая концентрация малонил-КоА не только тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя их проникновение в матрикс, но также стимулирует липогенез [Foster D. W., 2004].

- **Кетогенез при голодании**

В условиях голодания печень выполняет исключительно важную функцию по обеспечению периферических тканей, в первую очередь клеток ЦНС, дополнительным видом метаболического «топлива» – кетоновыми телами. В течение первых 12 часов голодания крыс, когда в крови снижается концентрация инсулина, а содержание глюкагона нарастает, в печени запускается процесс гликогенолиза, что позволяет поддерживать обеспечение глюкозой другие ткани.

Если голодание продолжается свыше 24 часов, то печень становится ответственной за снабжение тканей организма дополнительным по отношению к глюкозе видом метаболического «топлива», что необходимо для выживания организма. Для реакций глюконеогенеза требуется оксалоацетат. В условиях голодания большие количества оксалоацетата используются для глюконеогенеза, тем самым формируется условие для ограничения включения ацетил-КоА в ЦТК [Lopes-Cardozo M. et al., 1975]. При голодании усиливается процесс β-окисления жирных кислот и поток его продукта – ацетил-КоА – существенно увеличивается. В силу вышеописанных явлений у ЦТК теряется способность полностью утилизировать такой интенсивный приток ацетил-КоА.

Избыток ацетил-КоА в результате реакций конденсации превращается в кетоновые тела: 3-гидроксибутират, ацетоацетат и ацетон [Hegardt F. G., 1999]. При этом метаболически активными являются 3-гидроксибутират и ацетоацетат. Ацетон покидает организм в составе мочи, пота и с выдыхаемым воздухом. Кетоновые тела выходят из гепатоцитов по градиенту концентрации в кровь, откуда поступают в периферические по отношению к печени ткани, где окисляются наряду с жирными кислотами, создавая условия для выживания организма при голодании. Особо важное значение кетоновые тела имеют для клеток ЦНС, поскольку для них кетоновые тела – единственно возможные дополнительные субстраты окисления, помимо глюкозы. Сама печень, продуцируя кетоновые тела, не способна их утилизировать, поскольку в гепатоцитах отсутствует фермент КоА-трансфераза, который необходим для превращения кетоновых тел в ацетил-КоА [Hegardt F. G., 1999].

Помимо этого, кетоновые тела способны ослаблять липолиз в жировой ткани, тем самым предохраняя организм от излишне быстрого исчерпания резерва липидов [Taggart A. K. et al., 2005], а также подавлять протеолиз в скелетных мышцах [Thompson J. R., Wu G., 1991].

Основными предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза являются следующие метаболиты:

Пировиноградная кислота может образовываться из углеводов, но при их дефиците синтезируется из аминокислот глицина, аланина, серина и цистеина. Дефицита в данных прекурсорах организм на фоне диетических программ не испытывает: их источниками являются как белки рациона, так и собственная «тощая» масса, распад которой в определенной степени протекает на первом этапе диеты.

Оксалоацетат является прекурсором фосфоенолопировиноградной кислоты. Поскольку оксалоацетат – один из основных участников цикла Кребса, то, следовательно, все элементы этой замкнутой метаболической цепи также можно рассматривать как потенциальные предшественники глюкозы, также как и все предшественники этих участников. К последним относятся аминокислоты: предшественники фумаровой кислоты аспарагиновая кислота, аспаранин, фенилаланин и тирозин; предшественники пропионил КоА треонин, валин, метионин, изолейцин; предшественники альфа-кетоглутаровой кислоты глутамин, глицин, пролин, гистидин, аргинин, а также жирные кислоты с четным либо нечетным числом атомов углерода.

Глицерол является продуктом расщепления жиров. Синтез глюкозы из глицерола имеет две ступени: образование глицерофосфата с помощью фермента глицерокиназы, затем – фосфодиоксиацетона с участием глицерофосфадегидрогеназы и далее – образование фруктозо-1,6-дифосфата, который уже трансформируется в глюкозу.

В связи с индукцией глюконеогенеза потеря тощей массы, в первую очередь мышечной ткани, – естественный элемент диетотерапии, причем даже весьма кратковременной. Так, T. B. Chaston et al. (2007), проведя метаанализ информации, представленной в базах данных Medline и Embase по результатам клинических исследований, в ходе которых их участники похудели на 10 кг и более, сделали вывод, что потери тощей массы составляют от 14 до 23 % всей утраченной массы тела [Chaston T. B. et al., 2007].

Недавно был опубликован анализ результатов трех рандомизированных клинических исследований, в ходе которых при проведении методики интенсивного похудения у пожилых мужчин и женщин с ожирением и избытком массы тела оценивались зависимость физических функций от изменения соотношения жировой и тощей массы. Потери массы тела в ходе программы составили в среднем 7,8 кг, из них 5,6 кг – жира и 2,7 кг – тощей массы. Улучшение подвижности и повышение скорости передвижения отмечено только у тех мужчин и женщин, у кого более выражено снижение жировой массы, но не тощей [Beavers K. M. et al., 2013].

- **Голодание и ядерный рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR) гепатоцитов**

Одну из ключевых ролей в формировании адаптивной перестройки энергетического обмена организма при голодании, а также в регулировании потока НЭЖК для окисления в митохондриях и пероксисомах печени играет ядерный рецептор, получивший название peroxisome proliferator–activated receptor-α (PPARα), то есть рецептор-α, активируемый пролифераторами пероксисом [Desvergne B. et al., 1998]. Под контролем PPARα в печени, а также в скелетных мышцах и миокарде находится транскрипция генов, кодирующих ферменты окисления жирных кислот в пероксисомах, микросомах и ряда ферментов митохондриального β-окисления.

PPAR относятся к семейству ядерных рецепторов и представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы, контролирующие экспрессию генов в ответ на воздействие пролифераторов пероксисом – группы липофильных соединений: ретиноевой кислоты, витамина Д, тиреоидных гормонов, стероидов, НЭЖК, гиполипидемических препаратов и др. [Gronemeyer H., Laudet V., 1995; Mangelsdorf D. J. et al., 1995; Escriva H. et al., 2000]. Доказано, что все гены, чья транскрипция контролируется PPAR, кодируют ферменты, так или иначе участвующие в метаболизме липидов и сохранении энергетического гомеостаза. К их числу относятся: липопротеинлипаза, белок, связывающий жирные кислоты (транспортер НЭЖК через цитоплазматическую мембрану клеток), карнитинпальмитоилтрансфераза, ацил-КоА оксидаза и ряд других [Schoonjans K. et al., 1996; Rao M. S., Reddy J. K., 2001]. Введение крысам веществ – пролифераторов пероксисом – всегда вызывает существенное увеличение числа пероксисом в печени, гепатомегалию и значительное снижение концентрации в крови ТАГ [Reddy J. K., Lalwai N. D., 1983].

Семейство PPAR включает три изотипа белков: α, β и γ [Desvergne B. et al., 1998]. γ-изотип представлен, главным образом, в жировой ткани, где рецептор играет важную роль в дифференцировке адипоцитов [Braissant O. et al., 1996], а также в макрофагах, участвуя в модулировании дифференцировки и продукции цитокинов [Jiang C. et al., 1998]. PPARα обнаружен во множестве тканей, однако его функции исследованы недостаточно.

Третий изотип PPARα преимущественно представлен в печени, бурой жировой ткани и в меньшей степени – в скелетных мышцах, миокарде и почках [Braissant O. et al., 1996]. Установлено, что у крыс эндогенными лигандами для PPARα и его активаторами являются олеиновая, линоленовая, линолевая и арахидоновая жирные кислоты, окисленные и конъюгированные жирные кислоты, жирные кислоты с разветвленной углеродной цепью, эйкозаноиды (например, 8(S)гидроксиэйкозотетраеновая кислота) и лейкотриен B4 [Forman B. M. et al., 1997].

PPARα неплохо изучен благодаря выведению линии PPARα-нулевых мышей. Установлено, что PPARα контролирует экспрессию генов, кодирующих ферменты метаболизма липидов в печени, включая ферменты связывания и переноса жирных кислот и липопротеинов, ферменты β-

окисления в митохондриях и окисления жирных кислот в пероксисомах [Motojima K. et al., 1998].

Голодание животных или их длительное содержание на диете с высоким содержанием жира всегда приводит к активации PPARα-опосредованной сигнальной системы в гепатоцитах. В исследованиях, проведенных на PPARα-нуль мышах, установлено, что длительное содержание таких животных на жировой диете приводит к массивному накоплению жира в печени, а их голодание сопровождается гипогликемией, гипокетонемией и высоким содержанием НЭЖК в крови. Такие сдвиги метаболизма отражают существенное подавление поглощения НЭЖК тканями и их последующего окисления [Kersten S. et al., 1999].

Рассматривают два возможных механизма активации PPARα. Во-первых, в условиях голодания экспрессия PPARα в печени опосредуется повышением молярного отношения концентраций глюкокортикоидов к инсулину, что приводит к увеличению содержания белка PPARα [Lemberger T. et al., 1996]. Во-вторых, НЭЖК, освобождаемые в результате гидролиза ТАГ в жировой ткани, в повышенном количестве поступают в печень и выполняют функцию эндогенных лигандов для PPARα, активирующих этот рецептор. Установлено, что степень активации PPARα зависит от продолжительности голодания. Так, при кратковременном голодании степень активации PPAR значительно выше, чем в условиях 72-часового голодания. Уже спустя 24 часа голодания все PPARα в клетках печени оказываются полностью насыщены эндогенным лигандом – НЭЖК [Kroetz D. L. et al., 1998; Kersten S. et al., 1999].

Позже был открыт фактор, экспрессия гена которого происходит также в ответ на активацию PPARα при голодании. Это белок, секретируемый жировой тканью и печенью, который получил название fasting induced adipose factor (FIAF) – индуцируемый голоданием фактор жировой ткани. Показано, что в ответ на голодание животных в жировой ткани существенно увеличивается содержание мРНК для FIAF, а в сыворотке крови повышается концентрация самого белкового фактора. При длительном содержании животных на диете с высоким содержанием жира экспрессия FIAF оказывается подавленной, а его концентрация в крови понижается. Эти данные свидетельствует о том, что FIAF выполняет в организме важные эндокринные функции, активно участвуя в формировании метаболического ответа организма на голодание [Kersten S. et al., 2000].

- **Влияние голодания на соотношение митохондриального и пероксисомального окисления жирных кислот в печени**

В печени окисление жирных кислот происходит в двух компартментах: в митохондриях (β-окисление) и в пероксисомах. В митохондриях окисляется большая часть коротко-, средне- и длинноцепочечных жирных кислот (ацил-КоА), поступающих в организм с пищей или освобождаемых при гидролизе ТАГ жировой ткани, что связано с продукцией АТФ. В пероксисомах происходит окисление особо длинноцепочечных ацил-КоА

(например, тетракозоноевой – $C_{24:0}$ и гексакозоноевой – $C_{26:0}$ жирных кислот), длинноцепочечных ацил-КоА, КоА-эфиров эйкозаноидов, 2-метил-разветвленных ацил-КоА и КоА-эфиров интермедиатов желчных кислот и других производных. Особенность окисления жирных кислот в пероксисомах состоит в том, что субстрат не подвергается полной деградации (с продукцией ацетил-КоА, как при митохондриальном β-окислении), а происходит укорочение его ацильной цепи. Одна часть продуктов становится субстратами прочих путей метаболизма липидов, другая их часть направляется в матрикс митохондрий для дальнейшего полного окисления. Кроме того, процесс пероксисомального окисления сопровождается продукцией H_2O_2. В физиологических условиях перекись водорода не накапливается, поскольку разрушается с участием каталазы [Mannaerts G. P et al., 2000; Rao M. S., Reddy J. K., 2001; Wanders R. J. A et al., 2001; Wanders R. J. A., 2004]. Помимо этого, в пероксисомах часть длинноцепочечных и особо длинноцепочечных ацил-КоА окисляются с участием цитохрома Р-450 по пути ω-окисления, который продуцирует токсичные дикарбокцильные кислоты. Их последующее окисление в пероксисомах также сопровождается выработкой супероксидного анион-радикала и H_2O_2 [Rao M. S., Reddy J. K., 2001].

В физиологических условиях в печени предпочтение отдается процессу β-окисления. На долю пероксисомального окисления жирных кислот приходится от 10 % [Mannaerts G. P et al., 1979] до 30 % [Kondrup J., Lazarow P. B., 1985] от общей активности окисления жирных кислот в этом органе.

Известно несколько условий, при которых в пероксисомах печени происходит существенное увеличение мощности ферментативных систем окисления жирных кислот. Общей характерной чертой для них является значительное увеличение потока жирных кислот, направляемого в печень. Это происходит при содержании животных на диете с высокой долей жира в пище [Neat C. E . et al., 1980], при голодании [Ishii H. et al., 1980; Orellana M. et al., 1992], при диабете [Hawkins J. M. et al., 1987] и у мышей с генетически обусловленным ожирением [Murphy P. A. et al., 1979]. Кроме того, значительное увеличение активности ферментов окисления жирных кислот в пероксисомах печени наблюдали под влиянием гиполипидемических фармпрепаратаов [Lazarow P. B., 1980].

Одна из отличительных особенностей ферментного состава системы окисления жирных кислот в пероксисомах, по сравнению с β-окислением, заключается в присутствии фермента – флавиновой оксидазы, содержащей ФАД в качестве простетической группы. Фермент катализирует перенос двух электронов с ацил-КоА на молекулярный кислород с образованием еноил-КоА и H_2O_2. Активация этой оксидазы сопровождается существенным увеличением образования H_2O_2 [Van Den Branden C. et al. 1984].

Показано, что 24-часовое голодание грызунов не только приводит к увеличению концентрации в их крови НЭЖК, но и в значительной степени повышает образование H_2O_2 в печени. Возобновление кормления таких

животных, как и введение им инсулина, быстро возвращает продукцию H_2O_2 печенью и концентрацию жирных кислот в крови к норме [Van Den Branden C. et al., 1984]. Образующийся в печени голодавших животных избыток H_2O_2 может быть утилизирован с участием, главным образом, глутатионпероксидазного пути и каталазы. Однако при краткосрочном голодании (не дольше 24 часов) содержание восстановленного глутатиона в печени еще не отличается от нормы, благодаря чему существенного разрушения H_2O_2 с участием глутатионпероксидазы не происходит [Isaacs J. T., Binkle, F., 1977].

- **Состояние процессов перекисного окисления липидов и функциональная активность системы антиоксидантной защиты печени при голодании**

В норме пероксисомы печени играют подчиненную роль в окислении жирных кислот. Большинство ферментов пероксисомального окисления жирных кислот относятся к категории индуцибельных [Chandoga J., 1994].

При голодании происходит интенсивная пролиферация пероксисом и существенная активация окисления жирных кислот в пероксисомах. Последнее обусловлено повышением активности первого фермента этого метаболического пути – флавопротеиновой оксидазы, переносящей электроны с ацил-КоА на молекулярный кислород. Продуктами реакции являются эноил-КоА и перекись водорода, которая образуется в количестве, значительно превышающем таковое в норме. Перекись водорода, в частности включаясь в реакцию Фентона, порождает особо высокоактивный прооксидант – гидроксильный радикал. Избыточная продукция перекиси водорода становится ведущим прооксидантным фактором, под влиянием которого при голодании в печени развертывается окислительный стресс [Kerckaert I et al., 1982; Van Den Branden C. et al., 1984; Orellana M. et al., 1992, 1993]. В этих условиях каталаза пероксисом и другие антиоксидантные ферменты уже не справляются с избытком образующихся прооксидантов [Mannaerts G. P et al., 2000; Rao M. S., Reddy J. K., 2001; Wanders R. J. A. et al., 2001; Wanders R. J. A., 2004].

Еще одной причиной активации свободнорадикльных процессов в печени при голодании может быть переход цитоплазматического фермента ксантиноксидоредуктазы в форму ксантиноксидазы, которая в больших количествах начинает продуцировать супероксидный анион-радикал кислорода и перекись водорода [Kooij A., 1994]. В условиях голодания в печени увеличивается концентрация ионов Ca^{2+} [Gasbarrini A. et al., 1993]. Под их влиянием активируются Ca^{2+} -чувствительные протеазы, которые и ответственны за необратимую трансформацию ксантиноксидоредуктазы в ксантинокисдазу [Repine J. E., 1991].

Продолжительное голодание приводит к существенному ослаблению антиоксидантного статуса клеток организма [Grattagliano I. et al., 2000]. Антиоксидантные ферменты в цитоплазме клеток печени крыс представлены каталазой, глутатионпероксидазой (селен-содержащая форма) и

Cu,Zn-супероксиддисмутазой (СОД). Их активность в печени выше, чем в других тканях [Chow C. K., 1979]. По данным S. A. Wohaieb, D. V. Godin (1987), 72-часовое голодание крыс приводило к снижению активности каталазы в печени, но активировало фермент в миокарде и поджелудочной железе. Активности СОД и глутатионпероксидазы не претерпевали существенных изменений. В исследованиях других авторов было показано, что при 36-часовом голодании крыс в печени снижалась активность каталазы и Cu,Zn-СОД, в то время как активность глутатионпероксидазы не изменялась. Такие сдвиги активностей антиоксидантных ферментов сопровождались существенным приростом содержания в печени свободных радикалов [Marczuk-Krynicka D. et al., 2003].

Можно полагать, что повышение активности каталазы в печени при голодании [Marczuk-Krynicka D. et al., 2003] является компенсаторной реакцией, подобно тому, как это происходит в скелетных мышцах и миокарде голодавших крыс [Lammi-Keefe C. J. et al., 1984; Asayama K. et al., 1989].

Известно, что инсулин способствует активации синтеза Cu,Zn-СОД в цитозоле гепатоцитов [Ferrannini E et al., 1999]. Гипоинсулинемия, характерная для состояния голодания, может быть одной из причин снижения активности Cu,Zn-СОД. В качестве второй причины снижения активности этого фермента при голодании может выступать повышенная концентрация перекиси водорода, под влиянием которой происходит не только ингибирование его активности, но и активности каталазы [Kono Y., Fridovich I., 1982].

Нельзя исключать также как прямого, так и опосредованного эффектов повышенной концентрации свободных радикалов на активность антиоксидантных ферментов в печени голодавших крыс. Модификация структуры их молекул под влиянием свободных радикалов различной природы может изменять их каталитические свойства [Stadtman E. R., Berlett B. S., 1998; Inagi R., Miyata T., 1999].

Голодание не просто прекращает поступление в организм питательных веществ – макронутриентов (углеводов, жиров и протеинов), но и вызывает дефицит целого ряда микронутриентов, в частности витаминов и микроэлементов. Последние являются кофакторами ряда антиоксидантных ферментов [Tate D. J. et al., 1997; Zhang Z. et al., 2000]. Показано, что простой перевод животных на диету, лишенную микроэлемента селена, приводит к снижению активности глутатионпероксидазы в миокарде и печени на 95 % [Xia Y. et al., 1985]. Дефицит меди в пище приводит к подавлению активности Cu,Zn-супероксиддисмутазы [Paynter D. I et al., 1979], недостаток марганца снижает активность Mn-СОД (митохондриальная форма фермента) [Paynter D. I., 1980], дефицит аминокислот, содержащих серу, вызывает серьезное нарушение антиоксидантного статуса тканей в целом [Tateishi N. et al., 1977].

Представленные выше данные литературы могут также свидетельствовать о том, что при голодании изменение активности нескольких антиоксидантных ферментов в одной и той же ткани, как и активность какого-

либо конкретного фермента в различных тканях экспериментальных животных, имеют сложную закономерность и, безусловно, зависят от длительности голодания.

Содержание восстановленного глутатиона (точнее, молярное соотношение в ткани «восстановленный глутатион/окисленный глутатион)» – фактор, определяющий редокс-статус клетки, в том числе и ее антиоксидантный статус в целом [Nicotera P., Orrenius S., 1986]. Печень играет ключевую роль в стабилизации гомеостаза восстановленного глутатиона на организменном уровне [Lauterburg B. H., Mitchell J. R., 1981; Ookhtens M. et al., 1985].

Внутриклеточный глутатион имеет двоякое происхождение. Эндогенное – внутриклеточный синтез de novo и экзогенное – поступление с пищей [Lash L. H. et al., 1986.]. При голодании в организм перестает поступать, в частности, аминокислота цистеин, которая необходима для синтеза глутатиона [Shimizu M., Morita S., 1992]. Так, у мышей, голодавших 18 часов, это привело к снижению содержания общего глутатиона в печени на 39 % [Di Simplicio P. et al., 1997].

В исследованиях, осуществленных с использованием нескольких видов лабораторных животных, было показано, что голодание вызывает существенное (до 50 % от исходного) снижение содержания восстановленного глутатиона в печени [Strubelt O. et al., 1981; Igarashi T. et al., 1983].

Рассматривают следующие возможные механизмы, обусловливающие снижение содержания восстановленного глутатиона в печени в условиях голодания. Во-первых, окисление восстановленного глутатиона до его дисульфидной формы с участием глутатионпероксидазы [Little C., O'Brien P. J., 1968]. Вместе с тем в ряде работ не было отмечено существенного увеличения активности глутатионпероксидазы и концентрации окисленного глутатиона в печени голодавших животных [Brigelius R., 1983; Wohaieb S. A., Godin D. V., 1987]. Во-вторых, причиной может быть усиление метаболизма восстановленного глутатиона при голодании в периферических по отношению к печени тканях [Lauterburg B. H., Mitchell J. R., 1981]. В-третьих, снижение содержания восстановленного глутатиона может являтся результатом интенсивного образования смешанных белок-глутатионовых дисульфидных комплексов в печени при голодании [Isaacs J. T., Binkley F., 1977]. Этот процесс катализируют внутриклеточные тиолтрансферазы [Mutanen M. L., Mykkanen H. M., 1984].

Формирование в печени голодающих крыс смешанных белок-глуатионовых дисульфидных комплексов приводит к уменьшению молярного соотношения «восстановленный глутатион/окисленный глутатион» в ткани. В свою очередь, уменьшение этого отношения становится фактором, влияющим на активность ферментов таких метаболических путей, как гликолиз и глюконеогенез [Brigelius R., 1983]. Увеличение содержания смешанных дисульфидов в печени может также лежать в основе активации гликогенолиза путем ингибирования фосфатазы фосфорилазы [Shimazu T. et al., 1978] при одновременном ингибировании синтеза гликогена благо-

даря подавлению активности гликогенсинтетазы [Lau K. H. W., Thomas J. A., 1983]. Повышение содержания в печени глутатион-зависимых смешанных дисульфидов повышает активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы – ключевого фермента пентозофосфатного пути [Brigelius R., 1983]. Наконец, усиление при голодании модификации сульфгидрильных групп в молекулах белков с участием глутатиона можно рассматривать как один из сигналов для активации процесса протеолиза [Bond J. S., Offerman M. K., 1981].

Таким образом, индуцируемое голоданием уменьшение молярного отношения «восстановленный глутатион/окисленный глутатион» в печени следует рассматривать в качестве важного фактора, активно участвующего в формировании метаболического ответа органа в этих условиях.

Во время исследования в условиях клиники женщин с ожирением в возрасте 15–48 лет, голодавших 3–11 дней, потери веса составили в среднем 6,3 %, что коррелировало с продолжительностью голодания ($r = 0,70$, $p < 0,01$). Уровень лептина в конце исследования был на 14,8 % ниже исходного. Показатели маркеров окислительного стресса, МДА в моче и 8-изопростагландина F, снизились на 52 % и 55,7 % соответственно. Содержание маркеров окислительного повреждения ДНК – 8-гидрокидезоксигуаназина и этенодезоксиаденозина – не изменились.

Полученные данные свидетельствуют о том, что голодание снижает активность ПОЛ у субъектов с ожирением, но не изменяет степень повреждения ДНК, произошедшего в результате окислительного стресса [Lee K.-H. et al., 2006].

Снижение активности ПОЛ у пациентов с ожирением было показано не только на фоне диет, но и при проведении фармакотерапии орлистатом в ходе рандомизированного, контролируемого 6-месячного исследования. Больные получали препарат в дозе 120 мг 3 раза в день на фоне гипокалорийной диеты. Исходное содержание МДА у больных было достоверно выше, чем у лиц того же возраста без признаков ожирения. Через 6 месяцев лечения снижение веса составило в среднем 6,8 кг, уменьшение ИМТ – на 3,2 %, концентрации МДА – на 56 % [Yesilbursa D. et al., 2005].

Эффективность снижения активности ПОЛ на фоне диетотерапии ожирения повышается при введении в рацион клетчатки, в частности бобовых. В ходе одного из клинических исследований пациенты в возрасте 36 ± 8 лет с ожирением (ИМТ 32,0 ± 5,3 кг/м^2) находились в течение 8 недель на диете с 30 % сниженным содержанием калорийности. Часть участников 4 раза в неделю получала в числе применяемых продуктов бобовые. Не получавшие такой добавки потеряли в среднем 5,3 ± 2,7 % массы тела, получавшие – 7,7 ± 3 %, у них достоверно в большей степени снизились концентрации общего ХС, окисленных ЛПНП плазмы, МДА и 8-isoprostane F(2 alpha) и 8-iso-PGF(2 alpha) в моче. Т. е. введение бобовых в состав гипокалорийной диеты не только повысило ее эффективность, но и оказало более существенный кардиометаболический эффект и снизило выраженность окислительного стресса [Crujeiras A. B. et al., 2007].

У больных ожирением (ИМТ 32,5–64,4 кг/м^2) на фоне диетотерапии (гипокалорийная диета 1000 ккал/день в течение 1 месяца), не включающей антиоксиданты, оценивали уровень генерации АФК лейкоцитами (мононуклеарами и полиморфно-клеточными). В ходе лечения среднее снижение массы тела было 2,4–2,5 кг на 1-ю и 2-ю недели, 3,9 кг на 3-ю и 4,5 кг – на 4-ю недели. Генерация АФК полиморфно-клеточными лейкоцитами снизилась по сравнению с исходными показателями на 36,4 %, 46,6 %, 59,3 % и 56,3 % в 1-ю, 2-ю, 3-ю и 4-ю недели терапии соответственно, но уже через 3 месяца показатели не отличались от исходных. Генерация АФК мононуклеарами снизилась по сравнению с исходными показателями на 46,2 %, 53,7 %, 66 % и 60 % в 1-ю, 2-ю, 3-ю и 4-ю недели терапии соответственно, но в дальнейшем возросла на 60 % по сравнению с исходными данными. Образование АФК лейкоцитами возрастало в ответ на глюкозу, причем в большей степени на 4-ю неделю диетотерапии, чем в начале исследования, что авторы объясняют снижением базального уровня образования АФК. Одновременно со снижением генерации АФК к 4-й неделе диетотерапии отмечено и падение содержания ТБК-активных продуктов в плазме на 12,5 % по сравнению с исходным уровнем. Выявлено также достоверное снижение маркеров окислительного повреждения жиров, белков и аминокислот. Не отмечено достоверного изменения содержания витаминов-антиоксидантов и уровня ФНО-α [Dandona P. et al., 2001].

Диета способствует снижению активности процессов ПОЛ даже у субъектов с отсутствием избытка массы тела. Подобные данные были получены в ходе исследования с привлечением здоровых мужчин в возрасте 30–60 лет в период мусульманского праздника Рамадан, сопровождающегося строгим голоданием с утра до вечера в течение 30 дней. К концу исследования концентрации МДА, ТАГ и ХС достоверно снизились по сравнению с исходными данными на 8,9 %, 8 % и 7,3 % соответственно, в то время как содержание диеновых конъюгатов повысилось на 4,7 %. Изменение концентрации глюкозы натощак было недостоверным [Asgary S. et al., 2000].

- **Продукция ФНО-α жировой тканью при голодании**

Помимо лептина и резистина, жировая ткань секретирует поливалентный цитокин – ФНО-α [Hotamisligil G. et al., 1995]. Эти молекулы выполняют также паракринные функции, т.е. не только ослабляют анаболический эффект инсулина на обмен в самой жировой ткани [Vernon R. G. et al., 2001], но и оказывают дистантные эффекты на обмен веществ в печени, скелетных мышцах и других тканях [Samra J. S. et al., 2000]. Так, под действием цитокина в жировой ткани усиливается экспрессия гормончувствительной ТАГ-липазы [Sumida M. et al., 1997], подавляется экспрессия липопротеинлипазы [Fried S., Zechner R., 1989] и экспрессия γ-изотипа PPAR-γ [Zhang B. et al., 1996]. Кроме этого, ФНО-α участвует в промотировании апоптоза адипоцитов [Prins J. et al., 1997], в индукции резистентности к инсулину, подавляя функцию ГЛЮТ-4 [Hauner H. et al., 1995], и ингибирует

процесс инсулин-стимулируемого аутофосфорилирования рецептора к инсулину и фосфорилирование инсулинового рецептора к его субстрату-1 [Feinstein R. et al., 1993].

Голодание приводит к повышению содержания ФНО-α в крови [Vaisman N. et al., 1989]. Показано усиление экспрессии ФНО-α в адипоцитах при ожирении (человек и грызуны), что всегда коррелирует с наличием резистентности к инсулину [Kern P. et al., 1995]. На базе этих данных была сформулирована концепция о паракринных функциях синтезируемого в адипоцитах ФНО-α и его непосредственной роли в формировании устойчивости к инсулину при ожирении [Hotamisligil G. et al., 1993].

- **Изменение баланса между пролиферацией и апоптозом клеток организма при голодании**

Классические представления о программируемой гибели клеток (апоптозе) исчерпывающе изложены в целом ряде обзоров [Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., 2001; Швембергер И. Н., Гинкул Л. Б., 2002; Москалева Е. Ю., Северин С. Е., 2006; Kerr J. F. R. et al., 1972; Ashkenazi A. Dixit V. M., 1998; Chandra J. et al., 2000; Gulbins E. et al., 2000; Kiechle L., Zhang X., 2002; Lu B. et al., 2002; Ueda S., 2002; Danial N. N., Korsmeyer S. J., 2004; Huerta S. et al., 2007; Elmore S., 2007; Giovannetti A. et al., 2008; Circu M. L., Aw T. Y., 2010].

В рамках современной концепции апоптоза, программируемую гибель клеток рассматривают как один из механизмов оптимизации клеточного состава органов и тканей (избирательное элиминирование нежизнеспособных клеток), функционирующий в ходе реализации ответных реакций в процессе адаптации организма к изменяющимся условиям существования.

Явления программируемой гибели клеток активно участвуют в процессе пластического обеспечения, необходимого для формирования системного структурного следа метаболической адаптации печени. Пластическое обеспечение функций выражается в том, что в функциональных системах, доминирующих в приспособлении организма к изменившимся условиям существования, интенсифицируется синтез белка, увеличивается количество активно работающих структур, формируется их гиперплазия [Меерсон Ф. З., 1981; Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г., 1988; Швембергер И. Н., Гинкул Л. Б., 2002; Москалева Е. Ю., Северин С. Е., 2006; Kiechle L., Zhang X., 2002].

В физиологических условиях активность апоптоза в печени регулируется с участием эндогенного фактора – трансформирующего фактора роста β_1 (transforming growth factor β1), который запускает апоптоз путем ингибирования синтеза ДНК [Oberhammer F. A. et al., 1992].

Факт активации апоптоза клеток печени голодавших крыс был описан в 1994 г. [Grasl-Kraupp B. et al., 1994]. Было показано, что голодание животных может обусловить апоптотическую гибель 20–30 % гепатоцитов. Авторы установили также, что возобновление кормления голодавших жи-

вотных, независимо от состава диеты, стимулировало пролиферацию клеток печени.

Исследованию роли апоптоза в реализации адаптационных реакций печени на голодание различной продолжительности посвящено ограниченное количество работ. Так, в работе [Kouda K. et al., 2004] показано, что при непродолжительном голодании крыс (в течение 48 часов) и при последующем возобновлении их кормления в печени меняется соотношение числа апоптозных и пролиферирующих клеток. Голодание вызывает рост числа клеток, подвергнутых апоптотической гибели, и уменьшение количества пролиферирующих клеток. Спустя 12 часов после возобновления кормления голодавших крыс соотношение активности этих явлений в печени обращается и приближается к уровню контроля (сытые животные). Это хорошо согласуется с данными [Lu M. H. et al., 2002], согласно которым голодание способно существенно повлиять на активность пролиферативных процессов в организме. При этом эффект зависел от изучаемой ткани: в одних тканях наблюдали стимуляцию пролиферативной активности, в других – ее подавление.

Получены данные, согласно которым как голодание, так и сахарный диабет (для обоих состояний характерно существенное повышение содержания НЭЖК в сыворотке крови) способны нарушать функции иммунной системы за счет индукции апоптоза лимфоцитов [Otton R et al., 2004; Pires J. et al., 2007].

С учетом приведенных выше сведений, интерес представляют работы, в которых показано, что возобновление кормления голодавших в течение 4-х суток крыс может быть использовано в качестве одного из приемов естественной стимуляции пролиферативной активности клеток печени.

В частности, было установлено, что голодание крыс заметно усиливает апоптоз гепатоцитов. На фоне возобновления кормления голодавших крыс, что оказалось естественным стимулом для активации пролиферативных процессов в печени, становится возможной индукция гепатокарциномы у таких животных с помощью диэтилнитрозамина в его субнекрогенной дозе (20 мг/кг массы тела),что существенно ниже дозы, необходимой при работе с не голодавшими животными (200 мг/кг) [Tessitore L. et al., 1996; Tomasi C. et al., 1999; Tessitore L., 2000]. Эти данные хорошо согласуются с известными фактами, в соответствии которым голодание животных либо различные режимы ограничения их питания, сами по себе способны подавлять развитие раковых опухолей печени и других тканей [Albanes D., 1987; Pollard M. et al., 1989].

1.3. Сфинголипиды – новый класс сигнальных молекул липидной природы

Наряду с общеизвестными функциями липидов (энергетическая, структурная, сопрягающая, защитная и терморегуляторная), в последние

десятилетия активно изучают их биорегуляторные функции. Известно, что холестерол является предшественником для синтеза стероидных гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола, кортикостерона, альдостерона); 7-дегидрохолестерол – предшественник витамина $Д_2$; эргостерин – предшественник витамина $Д_3$; эссенциальные жирные кислоты являются витамином F; арахидоновая кислота – предшественник простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [Piomelli D., 1993; Spiegel S. et al., 1996; English D. et al., 1996; Tigyi G., 2001].

В таблице 1 обобщены современные представления о компартментах, в пределах которых реализуется сигнализация различными биоактивными молекулами липидной природы. Сфингозин-1-фосфат (С1Ф) занимает особое положение. Он синтезируется внутри клетки и, помимо выполнения функций вторичного мессенджера, участвует и в межклеточной сигнализации.

Таблица 1

Группы сигнальных молекул липидной природы и компартменты их функционирования

Сигнальные молекулы липидной природы	
Межклеточная сигнализация (внеклеточные мессенджеры)	Внутриклеточная сигнализация (вторичные мессенджеры)
Простагландины Тромбоксаны Лейкотриены Эйкозаноиды Фактор активации тромбоцитов Фосфатидная кислота Лизофосфатидная кислота Сфингозин-1-фосфат	Инозит-1,4,5-трифосфат Диацилглицерол Церамид Сфингозин Сфингозин-1-фосфат

Будучи растворим в воде, благодаря своей цвиттерионной природе, С1Ф способен выходить из клетки, где он был синтезирован, и воздействовать на другие клетки. Если церамид является проапоптотической сигнальной молекулой, то С1Ф – признанный медиатор пролиферативных процессов, который защищает клетку от апоптоза [Hla T., 2004; Hannun Y. A., Obeid L. M., 2008].

Содержание С1Ф в клетке возрастает в ответ на ее стимуляцию ФНО-α , некоторыми факторами роста и антигенами [Xia P. et al., 1998; Pettus B. J. et al., 2003]. Стимуляция рецепторов в результате их связывания с вышеупомянутыми лигандами приводит к фосфорилированию и активации ПКС, что в свою очередь активирует две известные изоформы сфингозинкиназы, катализирующие образование С1Ф путем фосфорилирования сфингозина [Kohama T. et al., 1998; Hait N. C. et al., 2006]. Увеличение внутриклеточного содержания С1Ф подавляет цермид-индуцированный

апоптоз [Cuvillier O. et al., 1996; Hannun Y. A., Luberto C., 2000; Hannun Y. A., Obeid L. M., 2008].

На другие клетки С1Ф влияет посредством взаимодействия с высокоаффинным мембранным рецептором – S1PR, относящимся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR). Таким образом, С1Ф инициирует типичные GPCR-опосредованные сигнальные пути. Разные типы GPCR связаны с различными типами G-белков, что и определяет многообразие эффектов С1Ф на различные типы клеток [Lee, M. J. et al., 1998; Ohanian J., Ohanian V. 2001; Pyne S., Pyne N. J., 2000; Hannun Y. A., Obeid L. M., 2008; Taha T. A. et al., 2004].

В ряде случаев оказалось сложно определить: какой С1Ф (внутри- или внеклеточный) оказал эффект на данный тип клетки. Вместе с тем, несмотря на отличия в механизмах сигнального действия вне- и внутриклеточного С1Ф, конечные его эффекты сходны. Это подавление апоптоза, стимуляция митогенеза, дифференцировки и миграции клеток. Внеклеточный С1Ф является признанным стимулятором ангиогенеза, что согласуется с фактом высокой плотности GPCR на поверхности эндотелиоцитов [Pyne S., Pyne N. J., 2000; Mizugishi K. et al., 2005; Peters S. L., Alewijnse A. E., 2007].

Вплоть до начала 60-х гг. XX века биохимия липидов являлась одной из самых запутанных и малоинтересных областей. Эти представления стали меняться коренным образом после того, как в 1964 г. M. Hokin и L. Hokin опубликовали результаты своих исследований, свидетельствовавших о том, что в ответ на стимуляцию клеток некоторыми внешними факторами в плазматической мембране избирательно активируется гидролиз фосфатидилинозитола [Hokin M. B., Hokin L. E., 1964]. Эти данные легли в основу открытия инозитолфосфатного цикла. Основы молекулярных механизмов и биологические функции цикла были исследованы в 70-е годы прошлого века. Инозитолфосфатный цикл продуцирует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат, который гидролизуется с участием изоформы фосфолипазы С, специфичной к фосфатидилинозитиду. В результате образуются два продукта: инозит-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол (ДАГ), выполняющие функции вторичных мессенджеров в клетке

Рис. 2. Earl W. Sutherland (1916–1974)

[Berridge M. J., 1987; Putney J. W., Ribeiro C. M., 2000; Payraste B. et al., 2001; Itoh T., Takenawa T., 2002].

Таким образом, открытие инозитолфосфатного цикла положило начало изучению феномена внутриклеточной сигнальной трансдукции с участием вторичных мессенджеров липидной природы**.** Установление этого феномена явилось логическим развитием учения о вторичных (внутриклеточных) мессенджерах, базис которого был заложен открытием Э.Сазерленда (Earl Sutherland (рис. 2)) явления передачи (трансдукции) регуляторного сигнала от первичного мессенджера адреналина на ферментный каскад гликогенфосфорилазы гепатоцитов посредством вторичного мессенджера – циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (ц-3'5'АМФ). За достижения в развитии этой области науки Эрл Сазерленд был удостоен Нобелевской премии 1971 г. в области медицины.

1.3.1. Химическая структура и метаболизм сфинголипидов

В настоящее время насчитывают боле 300 разновидностей сфинголипидов. Сфинголипиды – важный структурный компонент плазматических и внутриклеточных мембран эукариотов. Так, около 50 % клеточного сфингомиелина локализуется во внешнем листке липидного бислоя плазматических мембран. Наиболее богаты сфинголипидами мембраны клеток нервной ткани млекопитающих [Allan D., Quinn P., 1988; Merrill A. H. Jr., Jones D. D., 1990; Merrill A. H. et al., 1997; Huwiler A. et al., 2000].

Как было установлено в конце 80-х г. прошлого века, сфинголипиды являются также источником целого семейства сигнальных молекул [Okazaki T. et al., 1989; Hannun Y. A., 1994; Huwiler A. et al., 2000]. Так, в 1986 г. впервые было показано, что метаболит сфинголипидов сфингозин способен ингибировать ПКС, тем самым была открыта способность сфинголипидов участвовать во внутриклеточной сигнализации [Hannun Y. A. et al., 1986].

Пионером в изучении структуры и функций сфинголипидов был Johann Ludwig Wilhelm Thudichum (рис. 3), которого по праву называют основателем нейрохимии. В результате своих исследований в 1884 г. J. Thudichum пришел к выводу (впоследствии оказавшемуся ошибочным) о том, что этот класс недавно открытых липидов важен исключительно

Рис. 3. Johann Ludwig Wilhelm Thudichum (1829–1901)

для тканей нервной системы. Вместе с тем, вопрос о выполняемых этими липидами функциях оставался без ответа, подобно загадке Сфинкса (Сфинго) – одного из персонажей древнеегипетской и древнегреческой мифологии. Так у J. Thudichum родился термин «сфинголипиды».

* * *

Легенда о Сфинксе и Эдипе

Сфинкс – чудовище с головою женщины и туловищем льва, с лапами, вооруженными львиными когтями, и с громадными крыльями.

Боги решили, что Сфинкс будет жить на скале по пути в город Фивы до тех пор, пока кто-нибудь не разрешит его загадку. Всех путников, проходивших мимо, Сфинкс заставлял решить эту загадку, но никто не мог разгадать ее, и все гибли в железных объятиях лап Сфинкса. Много доблестных фивян пытались спасти Фивы от Сфинкса, но все они погибли.

Пришел Эдип к Сфинксу и тот предложил ему свою загадку: «Кто ходит утром на четырех ногах, днем на двух, а вечером на трех?» Ни на единый миг не задумываясь, Эдип ответил: «Это человек! Когда он мал, он слаб и ползает на четвереньках. Днем, то есть в зрелом возрасте, он ходит на двух ногах, а вечером, то есть в старости, он становится дряхлым, берет костыль – тогда он ходит на трех ногах». Так Эдип решил загадку Сфинкса. А Сфинкс, взмахнув крыльями, бросился со скалы в море – было решено Богами, что Сфинкс должен погибнуть, если кто-нибудь решит его загадку. Освобожденные фивяне провозгласили Эдипа своим царем

[Ботвинник М.Н. и др., 1961].

***

Свои многолетние исследования Johann Thudichum обобщил в книге «Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere». – Tubingen: Pietzcker, 1901.

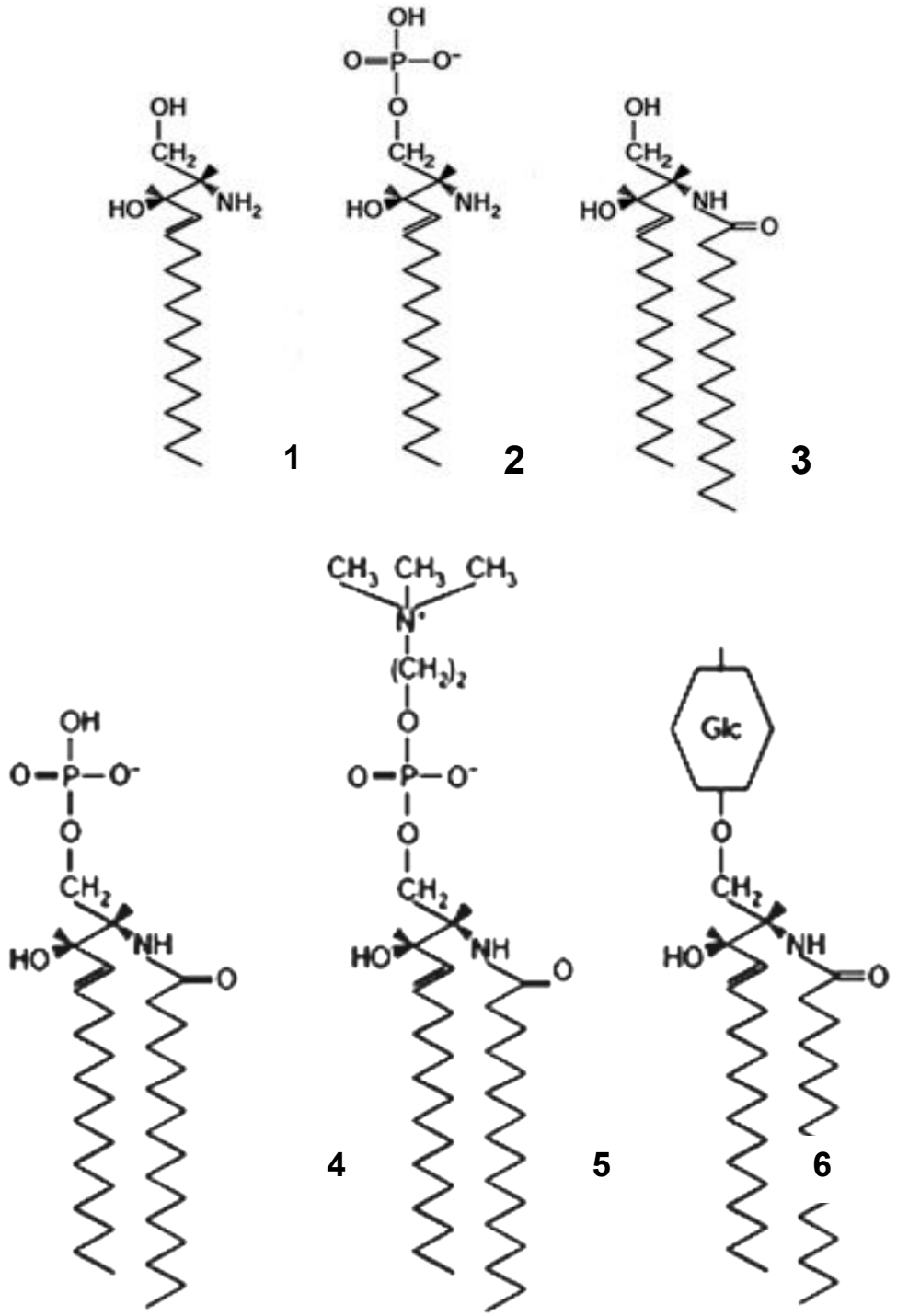


Рис. 4. Структура основных сфинголипидов
1 – сфингозин 2 – сфингозин-1-фосфат 3 – церамид
4 – церамид-1-фосфат 5 – сфингомиелин 6 – гликозилцерамид
Glc – различные углеводные остатки, с участием которых образуется более 500 типов гликосфинголипидов

Все типы сфинголипидов содержат в качестве структурной основы («backbone») длинноцепочечное сфингоидное основание. В клетках млекопитающих наиболее часто встречающееся сфингоидное основание – D-эритро-сфингозин. На рисунке 4 представлены структуры сфингозина и других сфинголипидов.

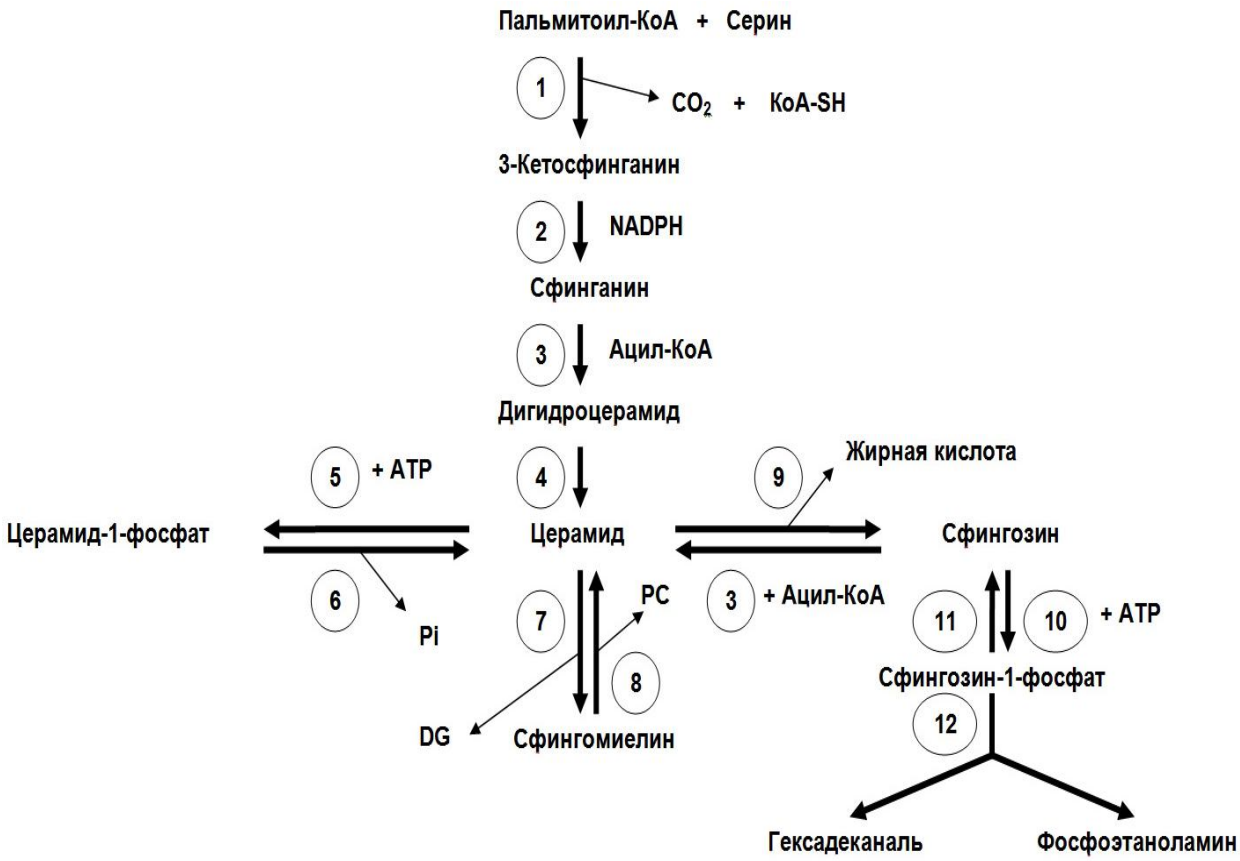


Рис. 5. Общая схема метаболизма сфинголипидов (Spiegel S. et al., 1996)
Цифрами обозначены ферменты: 1 – серинпальмитоилтрансфераза; 2 – кето-сфинганин редуктаза; 3 – церамидсинтаза; 4 – дигидроцерамид-сатураза; 5 – церамидкиназа; 6 – церамид-1-фосфат фосфатаза; 7 – сфингомиелинсинтаза; 8 – сфингомиелиназа; 9 – церамидаза; 10 – сфингозинкиназа; 11 – сфингозин-1-фосфатфосфатаза; 12 – сфингозинлиаза. DG – 1,2-диацилглицерол.

Метаболизм сфинголипидов достаточно полно представлен в ряде обзоров [Merrill A. H. Jr., Jones D. D., 1990; Spiegel S. et al., 1996; Ohanian J., Ohanian V., 2001; Gault C. R. et al., 2010]. Синтез сфинголипидов de novo и их катаболизм схематично представлен на рисунке 5. Синтез сфинголипидов de novo протекает на цитозольной поверхности мембран эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и начинается с реакции конденсации серина и пальмитоил-КоА, катализируемой *серинпальмитоил-КоА-трансферазой*. Продукт реакции – кето-сфинганин – восстанавливается с участием *НАДФН-зависимой редуктазы* до сфинганина и далее N-ацилируется (в молекулу включается ацил-КоА) с участием *церамидсинтазы* до дигидроцерамида, который десатурируется путем внедрения в его молекулу транс-4,5 двойной связи до церамида (N-ацил-сфингозина). Церамид является предшественником всех сложных сфинголипидов. Дальнейший метаболический путь церамида раздваивается. Во-первых, церамид с участием *сфингомиелинсинтазы* может трансформироваться до сфингомиелина путем присоединения холин-фосфатной группы от фосфатидилхолина. Это

основной путь ресинтеза сфингомиелина. Во-вторых, церамид может превращаться в гликолипид, присоединяясь к олигосахаридам.

Катаболизм сфинголипидов приводит к образованию церамида. Так, гидролиз сфингомиелина, катализируемый несколькими изоформамии *сфингомиелиназ (СМаз*), дает два продукта: церамид и фосфорилхолин. Деградация церамида с участием *церамидазы*, катализирущей отщепление амид-содержащей жирной кислоты от церамида, приводит к образованию сфингозина. Последний далее может реутилизироваться в синтезе сложных сфинголипидов, либо подвергаться фосфорилированию. Фосфорилирование сфингозина с помощью *сфингозинкиназы* дает С1Ф, который может дефосфорилироваться с участием *липидной фосфатфосфатазы* или разрушаться с помощью *сфингозин-1-фосфатлиазы*.

1.3.2. Сфинголипиды и их роль в сигнализации. Сфингомиелиновый цикл

Сфинголипиды, помимо структурной функции, являются источником целого семейства биоактивных сигнальных молекул, активно участвующих в регуляции фундаментальных процессов жизнедеятельности: от роста и пролиферации клеток до их программируемой гибели (апоптоза).

Церамид, сфингозин и сфингозин-1-фосфат – производные сфинголипидов, которые выполняют функции вторичных посредников (мессенджеров). При этом и С1Ф является как внутри-, так и внеклеточным мессенджером. Индивидуальная роль каждой из этих молекул в клеточной сигнализации изучена в разной степени. Наиболее полно исследована роль церамида как молекулы-медиатора апоптоза [Obeid L. M. et al., 1993; Jarvis W. D. et al., 1996; Basu S., Kolesnick R., 1998; Kolesnick R., Kronke M., 1998; Hannun Y. A., Luberto C., 2000; Tepper A. D. et al., 2000; Pfeilschifter J., Huwiler A., 2000; Gulbins E., 2000, 2003; Pettus B. J. et al., 2002; Gulbins E., Li P. L., 2006; Taha T. A. et al., 2006; Zheng W. et al., 2006].

Рис. 6. Yusuf A. Hannun

Выше мы упоминали о том, что открытию феномена внутриклеточной сфинголипид-опосредованной сигнализации положила начало работа Yusuf Hannun et al. (1986) (рис. 6), в которой была описана способность сфингозина ингибировать активность ПКС [Hannun Y. A. et al., 1986].

В 1989 г. Y. Hannun выдвинул гипотезу, согласно которой производные сфинголипидов способны функционировать в качестве вторичных посредников [Hannun Y. A., Bell R. M., 1989]. Представления о сфингомиелиновом цикле были окончательно сформулированы Y. Hannun в 1994 г. [Hannun Y. A., 1994].

Сфингомиелиновый цикл – цепь биохимических реакций, начинающихся с гидролиза сфингомиелина, с участием ключевого фермента цикла – сфингомиелиназы. В результате реакции высвобождаются два продукта: церамид и фосфорилхолин [Merrill A. H. Jr., Jones D. D., 1990].

В настоящее время у млекопитающих идентифицировано несколько изоферментов сфингомиелиназы, имеющих различную внутриклеточную компартментализацию и отличающихся по pH-оптимумам и потребностью в металлах. Господствует точка зрения, согласно которой церамид, доступный для участия в процессах сигнальной трансдукции, высвобождается благодаря работе, по меньшей мере, двух изоферментов: нейтральной и кислой сфингомиелиназы (нСМаза и кСМаза) [Marchesini N., Hannun Y. A., 2004]. Церамид, продукт сфингомиелиназной реакции, пройдя ряд превращений, замыкает цикл. Участие церамида в ресинтезе сфингомиелина обусловленно работой сфингомиелинсинтазы [Yannun Y. A., 1994]. Схема сфингомиелинового цикла представлена на рисунке 7. Из схемы следует, что сфингомиелиновый цикл включает в себя лишь определенную часть реакций, участвующих в метаболизме сфинголипидов.

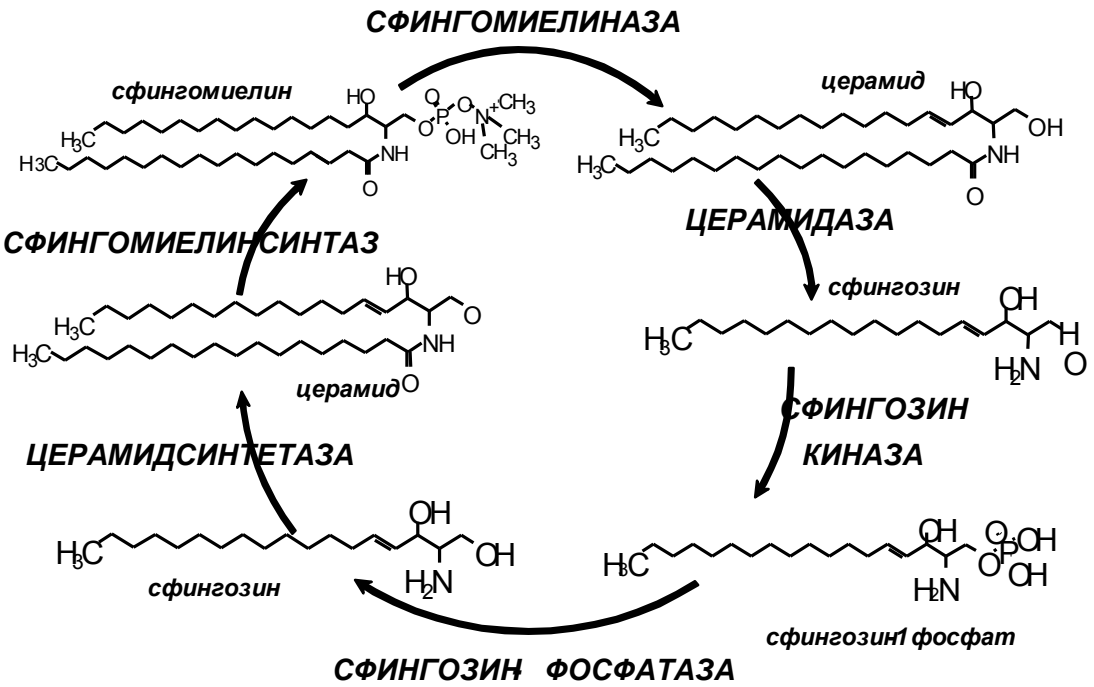


Рис. 7. Схема сфингомиелинового цикла

1.3.3. Роль сфинголипидов в кластеризации рецепторов клеточной поверхности. Асимметрия липидного состава наружного и внутреннего листков бислоя плазматической мембраны

В рамках традиционной «жидко-мозаичной» модели строения плазматической мембраны клетки животных липидный состав ее бислоя определяет условия для диффузии мембранных белков вдоль плоскости мембраны [Singer S. J., Nicolson G. L., 1972]. В настоящее время установлено, что липиды плазматической мембраны высоко структурированы, что и заставило внести ряд дополнений в модель «жидкой мозаики» [Simons K., Ikonen E., 1997; Barenholz Y., Thompson T. E., 1999]. Главные дополнения современной версии этой модели:

1. Глицерофосфолипиды и сфинголипиды распределены несимметрично между внешним и внутренним листками липидного бислоя.

2. Существует латеральная (по плоскости) гетерогенность мембраны за счет существования в ней высокоструктурированных липидных макро- и микродоменов.

В плазматической мембране глицеролипиды и сфинголипиды расположены асимметрично: фосфатидилхолин (ФХ) и сфингомиелин (СМ) (более 90 % от общего содержания в клетке) локализованы во внешнем листке липидного бислоя. Амино-фосфолипиды, фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА) и фосфатидилинозитол (ФИ) расположены во внутреннем листке мембранного бислоя. Холестерол (ХС) распределен между внешним и внутренним листками бислоя примерно в одинаковой степени [Devaux Ph. F., 1991]. Такая асимметрия активно поддерживается с участием ферментов: аминофосфолипидтранслоказы, АТФ-зависимой флоппазы и липид-скремблазы [Devaux Ph.F., 1988; Zwaal R. F., Schroit A. J., 1997; Bevers E. M., Williamson P. L., 2010].

Потеря асимметрии является одним из проявлений физиологических или патофизиологических процессов: например, появление во внешнем листке мембраны ФС при тромбозе [Zwaal R. F., Schroit A. J., 1997] или апоптозе [Fadok V.A. et al., 1992]. Асимметричная локализация глицерофосфолипидов и СМ в бислое плазматической мембраны является фактором, не только лимитирующим доступность соответствующего субстрата для соответствующей фосфолипазы (ФЛазы) или сфингомиелиназы (СМазы), но и условием проявления специфичности клеточного ответа через механизм предоставления конкретного фосфолипида или СМ для соответствующей ФЛ-азы или СМ-азы [Ohanian J., Ohanian V., 2001]. Доказательством существования такого механизма является феномен переброски части СМ с внешнего на внутренний листок плазматической мембраны в ответ на стимуляцию CD95, что необходимо для образования церамида и запуска апоптоза [Bennett M. R. et al., 1995].

- **Рафты – липидные микродомены плазматической мембраны**

В настоящее время рецептор-опосредованная активация клетки и проведение регуляторного сигнала внутри нее (клетки) рассматривается с точки зрения, как минимум, двух принципов:

1. Рецепторы регулируют активность ферментов.

2. В ответ на действие внешнего сигнала (стимула) происходит сложная реорганизация рецепторов клеточной поверхности и внутриклеточных сигнальных молекул.

Для многих типов рецепторов клеточной поверхности известен феномен кластеризации, происходящий в ответ на связывание их со своими лигандами, в том числе и для «рецепторов клеточной смерти»: CD95, DR5, TNFR и Fas [Belka C. et al., 1998; Grassme H. et al., 2001]. В результате комплексы лиганд-рецептор концентрируются в пределах сравнительно небольших зон клеточной мембраны.

При отсутствии внешнего стимула наружный листок липидного бислоя плазматической мембраны клетки содержит отдельные микродомены с размером 10—200 нм, существенно отличающиеся по биохимическому составу от окружающих их фосфолипидов. Главными компонентами этих микродоменов, называемых липидными рафтами (от англ. raft – плот), являются сфингомиелин (СМ) и холестерол (ХС) [Simons K., Ikonen E., 1997; Brown D. A., London E., 1998; Kolesnick R. N. et al., 2000].

ХС стабилизирует рафты, он эссенциален для их функционирования: искусственное удаление ХС полностью блокирует функционирование этих микродоменов [Cremesti A. et al., 2001]. Относительно длинные и преимущественно насыщенные боковые ацильные цепи СМ придают этим молекулам цилиндрические силуэты, что обусловливает их плотную взаимоупаковку. В то же время, в составе глицерофосфолипидов мембраны, окружающих рафты, содержатся более короткие и более ненасыщенные (имеющие коленообразный изгиб) ацильные цепи, которые упакованы менее плотно. Сфинголипиды имеют более высокую температуру плавления, чем глицеролипиды [Barenholz Y., Thompson T. E., 1999]. В составе рафтов молекулы СМ и ХС плотно контактируют между собой. Молекулы ХС, расположенные между молекулами СМ, служат в качестве своеобразных «распорок» (spacers) и совместно со СМ формируют некую решетчатую структуру, которая обеспечивает липидным рафтам определенную степень ригидности **[**Brown R. E., 1998; Slotte J. P., 1999**].** Вышеупомянутые физико-химические характеристики СМ и ХС придают рафтам свойства гелеподобной фазы, в то время как примыкающие к рафтам глицеролипидные области мембраны обладают свойствами жидко-разупорядоченной фазы [Brown D. A., London E., 1998; Kolesnick R. N. et al., 2000]. Эти физико-химические особенности обусловливают наличие четкой границы: липидные рафты из плотно упакованных молекул СМ и ХС «плавают» в «море» из более жидких глицеролипидов [Simons K., Ikonen E., 1997]. В норме (в случае отсутствия стимуляции клетки внешними сигналами) СМ лока-

лизуется в наружном листке липидного бислоя плазматической мембраны, что и определяет локализацию рафтов.

- **Сигнализация сфинголипидами через мембранные макродомены (богатые церамидом мембранные платформы)**

Трансформация липидного состава рафтов начинается под влиянием многих внешних стимулов, а также под воздействием лигандов рецепторов клеточной гибели [Kirschnek S. et al., 2000; Grassme H. et al., 2001a, b; Garcia-Ruiz C. et al., 2003]. Формирование комплекса «лиганд-рецептор» приводит к активации одной из изоформ сфингомиелиназы – кислой сфингомиелиназы (кСМазы). Изначально кСМаза локализована внутри секреторных везикул (в лизосомальном/эндосомальном компартменте), которые после получения клеткой внешнего стимула диффундируют к плазматической мембране и сливаются с ней, перемещаясь затем во внешний листок лпипдного бислоя мембраны, что обеспечивает прямой контакт фермента со своим субстратом – СМ в составе рафтов. Этот механизм наиболее полно документирован для стимуляции посредством CD95 и Fas [Grassme H. et al., 2001a, b]. Активность кСМазы могут модулировать различные факторы, в том числе сдвиги редокс-статуса клетки [Qiu H. et al., 2003]. В результате ферментативного гидролиза СМ в составе рафтов последние обогащаются продуктом реакции – церамидом: образуются модифицированные рафты – церамид-богатые микродомены. Обогащение гидрофобным церамидом значительно изменяет биофизические свойства модифицированных рафтов, что приводит к их спонтанному слиянию с образованием более крупных (больше размера рафтов) церамид-богатых макродоменов, получивших название «платформы» или «сигнальные платформы» [Kolesnick R. N. et al., 2000; Nurminen T. A. et al., 2002].

Богатые церамидом мембранные платформы представляют собой домены, внутри которых происходит кластеризация мембранных рецепторов, что показано для CD95 [Grassme H. et al., 2001a, b; 2003], CD40 [Grassme H. et al., 2002], DR5 и CD20 [Bezombes C. et al., 2004], в процессе вирусного поражения клеток [Grassme H. et al., 2005]. Кластеризации могут подвергаться как рецепторы, которые конститутивно уже существовали в пределах рафтов, так и те рецепторы, которые изначально были расположены вне рафтов и в результате трансформации рафтов перешли на территорию богатых церамидом платформ. В последнем случае процесс опосредуется конформационными перестройками рецепторной молекулы, произошедшими в результате ее связывания со своим лигандом.

Кластеризация рецепторов позволяет создать их высокую плотность в пределах ограниченного участка мембраны – платформы, что необходимо для эффективной передачи сигнала внутрь клетки. Кластеризация позволяет не только исключать влияние факторов, ингибирующих проведение регуляторного сигнала, но и стабилизировать взаимодействие рецептора с лигандом. Полагают, что богатые церамидом мембранные платформы не являются составной частью специфического сигнального пути, начинаю-

щегося от активированного поверхностного рецептора, но платформы значительно облегчают и усиливают сигнализацию через соответствующий рецептор. Показано, что богатые церамидом платформы усиливают сигнализацию через рецептор CD95 примерно в 100 раз [Grassme H. et al., 2003].

- **Сигнализация сфинголипидами через кавеолы**

Кавеола – колбообразная инвагинация плазматической мембраны, которая также может выполнять функции центра сигнальной трансдукции [Anderson R. G. W., 1998]. Липидные рафты и кавеолы мембран имеют ряд сходств в биохимическом строении, хотя состав кавеол изучен хуже, чем у рафтов. В составе кавеол содержится относительно больше ХС и меньше СМ, чем в рафтах [Iwabuchi K. et al., 1998]. В кавеолах обнаружены также кавеолин, тирозиновя киназа, ганглиозид GM1 [Okamoto T. et al., 1998; Parton R. G., 1994]. СМ и ганглиозиды локализуются во внешнем листке липидного бислоя кавеол [Pitto M. et al., 2000].

Об участии кавеол в сигнальной трансдукции может свидетельствовать наличие там активностей кислой и нейтральной СМаз [Liu P., Anderson R. G., 1995; Dobrowsky R. T., 2000; Veldman R. J. et al., 2001]. Остается невыясненной роль СМ, присутствующего в кавеолах, поскольку кластеризация в них рецепторов к ФНО-а сопровождается наработкой церамида вне кавеол [Veldman R. J. et al., 2001]. Таким образом, вопрос о сигнализации сфинголипидами через кавеолы остается открытым.

1.4. Церамид – медиатор апоптоза

Церамид – высокогидрофобный нейтральный липид, молекула которого содержит вариабельную по длине жирнокислотную цепь (от 2 до 28 атомов углерода), соединенную со сфингозином. Наряду со способностью влиять на физико-химические свойства мембранного бислоя [Ruiz-Arguello M. B. et al., 1996], церамид является вторичным посредником, который модулирует апоптоз, старение клетки, а также подавляет клеточный цикл и дифференциацию, что позволяет рассматривать этот сфинголипид в качестве перспективной молекулы для подавления неопластического роста в организме [Mathias S. et al., 1998; Hannun Y. A., Luberto C., 2000; Van Blitterswijk W. et al., 2003; Ruvolo P. P., 2003]. Наиболее полно изучена сигнальная функция церамида как медиатора апоптоза [Venable M. E. et al., 1995; Basu S., Kolesnick R., 1998; Kolesnick R., Kronke M., 1998; Hannun Y. A., Luberto C., 2000; Tepper A. D. et al., 2000; Gulbins E., 2000].

Действие на клетку апоптогенных факторов всегда индуцирует активацию кислой и нейтральной сфингомиелиназы, приводящую к гидролизу сфингомиелина и накоплению церамида [Levade T., Jaffrezou J. P., 1999; Radin N. S., 2003; Uchida Y. et al., 2003]. Для проявления биоэффектов церамида важное значение имеет длина цепи жирной кислоты, входящей в его состав [Kroesen B. J. et al., 2003; Marchesini N. et al., 2004].

Согласно классическим представлениям, апоптоз реализуется по двум путям [Kerr J. F. R. et al., 1972; Kiechle F. L., Zhang X., 2002]:

1. Внешний путь апоптоза – путь, запускаемый в результате связывания лигандов с соответствующими «рецепторами клеточной гибели» на поверхности плазматической мембраны клетки (CD95, DR5, TNFR, Fas).

2. Внутренний путь апоптоза – через стимулы, действующие в обход рецепторов клеточной поверхности (ионизирующая радиация, тепловой шок, цитотоксические препараты, перекись водорода и другие оксиданты, токсины, УФ-излучение и др.), опосредуемый выходом цитохрома-С из митохондрий в результате формирования пор во внешней мембране органелл.

Церамид активно участвует в обоих путях развития программируемой клеточной гибели [Basu S., Kolesnick R., 1998; Gulbins E. et al., 2000; Gulbins E., Li P. L., 2006; Taha T. A. et al., 2006].

Таблица 2

Внешние стимулы, способные активировать метаболизм сфинголипидов и продукцию церамида в клетке [Pfeilschifter J., Huwiler A., 2000]

Индуктор апоптоза	Повреждающий агент	Провоспалительный цитокин
ТНФ-α	Ионизирующая радиация	ИЛ-1α
Fas-лиганд	Уф-излучение	ИЛ-1β
NO	Тепловой шок	ТНФ-γ
Дексаметазон	Окислительный стресс	Интерферон-γ
	Даунорубицин	
	Винкристин	

В таблице 2 представлены биомолекулы и другие внешние факторы, под влиянием которых в клетках активируется образование церамида. Наиболее полно охарактеризован процесс активации нСМазы, сопряженный со стимуляцией рецептора к ФНО-α. Рецептор имеет два цитоплазматических домена, один из которых (55кД) ассоциирован с адапторным белком, получившим название factor associated with neutral sphingomyelinase (FAN). Благодаря ему происходит функциональное сопряжение между комплексом рецептор-ФНО-α и нСМазой, что приводит к активации нСМазы и продукции церамида, участвующего далее в реализации апоптоза. Другой домен рецептора – «домен смерти» (deth domain) ассоциирован с проапоптотическими адапторными белками TRADD (TNF receptor-associated death domain) и FADD (Fas/Apo-1-associated death domain) и сопряжен с активностью кСМазы [Adam-Klages S. R. et al., 1996, 1998].

1.4.1. Топология образования церамида

Выделяют четыре клеточных сайта, в которых в результате ферментативного гидролиза мембранного сфингомиелина происходит освобождение церамида, участвующего далее в сигнальной трансдукции.

1. Рецепторно-зависимая активация кСМазы [Schuchman E. H. et al., 1991], обеспечивающая гидролиз СМ в составе рафтов во внешнем листке бислоя плазматической мембраны. Процесс обеспечивает формирование сигнальных платформ и кластеризацию в них рецепторов (подробно рассматривается в разделе 1.3.3.) [Grassme H. et al., 2001; Cremesti A. et al., 2001].

2. Сигнализация через лизосомальную кСМазу, которая продуцирует церамид, непосредственно взаимодействующий с катепсином D [Grassme H. et al., 2001].

3. Сигнализация через Mg-зависимую нСМазу 2 (pH-оптимум 7,0) [Tomiuk S. et al., 1998; Marchesini N. et al., 2003].

4. Сигнализация через митохондриальную нСМазу, обозначаемую как MA-nSMase (mitochondria-associated neutral SMase) [Wu B. X. et al., 2010b].

Таким образом, отличия в pH-оптимумах и в механизмах активации изоферментов СМазы свидетельствуют о том, что компартментализация изоформ фермента обеспечивает освобождение церамида в строго определенных клеточных сайтах, а ФНО-α-респонсивный пул сфингомиелина активно формируется во внутреннем (цитоплазматическом) листке плазматической мембраны [Koval M., Pagano R. E., 1991]. Кроме того, церамид, образованный на внешней стороне плазматической мембраны с участием кСМазы (рафт → сигнальная платформа), и церамид, освобожденный с участием нСМазы во внутреннем листе липидного бислоя, выполняют различные функции [Marchesini N., Hannun Y. A., 2004].

1.4.2. Изоферменты сфингомиелиназы, которые продуцируют церамид, участвующий в сигнальной трансдукции

Сфингомиелиназа (сфингомиелин-N-ацилсфингозингидролаза, К. Ф. 3.1.4.12) гидролизует фосфодиэфирную связь в сфингомиелине с освобождением церамида и ФХ. В организме животных идентифицированы несколько изоформ СМазы, отличающихся по pH-оптимуму, локализации в клетке и потребности в катионах. В процессе освобождения церамида, участвующего в сигнальной трансдукции, лучше всего изучены функции кислой, нейтральной (форма 2) и ассоциированной с митохондриями изоформ СМазы [Pettus B. J. et al., 2002; Wu B. X. et al., 2010b].

Кислая СМаза (кСМаза). Фермент идентифицирован в 1966 г. и является самым первым из всех известных сегодня изоформ СМаз [Gatt S. et al., 1966; Barenholz Y., Gatt S., 1967]. кСМаза – растворимый гликопротеин, pH оптимум фермента лежит вблизи 5. В покоящейся (в невозбужденной воздействием цитокинов или других внешних факторов) клетке кСМаза расположена в компартменте лизосом. В результате слияния первичной лизосомы и эндоцитозной везикулы, содержащей интернализируемые

комплексы «лиганд-рецептор», образуется эндосома. Завершение формирования эндосомы сопровождается закислением ее внутреннего пространства, что вызывает активацию кСМазы. Роль лизосомальной кСМазы в промежуточном обмене липидов бесспорна. Дефицит фермента вызывает серьезную неврологическую патологию – болезнь Нимана-Пика, являющуюся одним из примеров лизосомных болезней накопления [Levade T. et al., 1986; Schuchman E. H. et al., 1991].

кСМаза участвует как в рецепторно-опосредованном апоптозе (стимуляция Fas-рецептора → активация кСМазы → церамид активирует каспазу-8 [Cifone M. G. et al., 1994; Kirschnek S. et al., 2000; Sawada M. et al., 2002; Rotolo J. A. et al., 2005]), так и в апоптозе, вызываемом факторами, действующими в обход рецепторов клеточной поверхности [Zeidan Y. H., Hannun Y. A. 2010]. К числу таких факторов, под влиянием которых происходит активация кСМазы, относятся УФ-излучение, ионизирующая радиация и хемотерапевтические агенты [Rotolo J. A. et al., 2005; Hannun Y. A., Obeid L. M., 2008]. В механизме активации кСМазы при апоптозе, не опосредованном активацией рецепторов клеточной гибели, могут участвовать активные формы кислорода (АФК) или, как полагают, более специфично – нитрозотивный стресс [Castillo S. S. et al., 2007]. Показана возможность активации кСМазы при УФ-облучении клеток путем ее фосфорилирования с участием ПКС-β [Zeidan Y. H., Hannun Y. A., 2007, 2010; Parent N. et al., 2011].

Доказательством участия кСМазы в стрессорно-индуцируемом (не опосредованном активацией рецепторов клеточной гибели) апоптозе являются данные о том, что клетки пациентов с болезнью Нимана-Пика [Santana P. et al., 1996], а также клетки мышей с дефицитом по кСМазе устойчивы к апопотозу, вызываемому ионизирующей радиацией и частично – к апоптозу, индуцированному ФНО-α [Paris F. et al., 2001].

Выше мы упоминали об участии кСМазы в трансформации мембранных рафтов в сигнальные платформы в ответ на связывание лигандов с рецепторами клеточной гибели. Согласно модели E. Gulbins и H. Grassme (2002), кСМаза транслоцируется в плазматическую мембрану, переходит во внешний ее слой и генерирует церамид из СМ, входящего в состав липидных рафтов, что запускает процесс кластеризации поверхностных рецепторов внутри образовавшихся церамид-богатых (сигнальных) платформ [Gulbins E., Grassme H., 2002]. Недавно был установлен механизм, благодаря которому кСМаза транслоцируется в мембранный бислой. В его основе лежит фосфорилирование кСМазы по остатку серина-508, что происходит с участием ПКС-δ [Zeidan Y. H., Hannun Y. A., 2007]. Этот механизм был подтвержден на различных типах клеток [Tsukamoto S. et al., 2012].

Активность кСМазы также обнаружена в составе кавеол плазматической мембраны, которые также могут участвовать в процессе сигнальной трансдукции [Pettus B. J. et al., 2002].

Вместе с тем вовлеченность кСМзы в апоптоз зависит от сигнала и типа клеток [Tirodkar T. S., Voelkel-Johnson C., 2012].

Нейтральная СМаза (нСМаза 2). Выделена из тканей млекопитающих в 1967 г. [Schneider P. B., Kennedy E. P., 1967]. В клетках животных фермент является интегральным белком плазматической мембраны (преимущественная локализация) и расположен во внутреннем листке бислоя [Tomiuk S. et al., 1998; Tani M., Hannun Y. A., 2007]. нСМаза имеет pH оптимум вблизи 7,0 и требует присутствия Mg^{2+} в миллимолярной концентрации. Каталитический домен фермента обращен в сторону цитоплазмы. Mg^{2+}-зависимые нСМазы животных подразделяют на три гомолога: нСМаза 1, нСМаза 2, нСМаза 3. Наиболее полно изучено участие нСМазы в различных ответных реакциях клетки, включая остановку клеточного цикла и апоптоз [Rutkute K. et al., 2007; Wu B. X. et al., 2010a].

нСМаза 2 идентифицирована в 2000 г. [Hofmann K., 2000]. нСМаза 2 широко экспрессируется во множестве типов клеток организма млекопитающих (кишечник, мозг, печень, почка, сердце, легкие) и демонстрирует там сравнительно высокую активность, однако наибольшая активность присутствует в ткани мозга [Hofmann, K. et al., 2000; Pettus B. J. et al., 2002; Gulbins E., 2003; Marchesini N. et al., 2003, 2004].

Повышение активности нСМазы 2 показано в результате взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности следующих лигандов: ФНО-α , Fas-лиганда и интерферона-γ, а также при воздействии на клетку хемотерапевтических препаратов, ИЛ-1 и в условиях ишемии/реперфузии органов [Tepper C. G. et al., 1995; Liu B. et al., 1998; Karakashian A. A. et al., 2004; Clarke C. J. et al., 2007]. Таким образом, список активаторов нСМазы отчасти «перекрывается» с таковым для активаторов кСМазы [Hannun Y. A., Obeid L. M., 2008].

Наиболее полно охарактеризован механизм активации нСМазы 2 в условиях стимулирования рецептора (55кД) к ФНО-α (tumor necrosis factor receptor – TNFR). Этот рецептор имеет два цитоплазматических домена, один из которых ассоциирован с адапторным белком, получившим название factor associated with neutral sphingomyelinase activation (FAN). Благодаря ему происходит функциональное сопряжение между комплексом рецептор-ФНО-А и нСМазой 2, что обеспечивает ее активацию и продукцию церамида, участвующего далее в реализации апоптоза. Другой домен рецептора – «домен смерти» (deth domain) – ассоциирован с проапоптотическими адапторными белками TRADD (TNF receptor-associated death domain) и FADD (Fas/Apo-1-associated death domain) и сопряжен с активацией кСМазы [Adam-Klages S., R. et al., 1998; Ohanian J., Ohanian V., 2001].

нСМаза гидролизует СМ, перемещенный из наружного во внутренний листок мембранного бислоя [Linardic L. A., Hannun Y. A., 1994]. Такое трансмембранное перемещение части СМ происходит в рамках скрэмблинга липидов мембраны, катализируемого скрэмблазой, которая также активируется в результате образования комплекса «лиганд-рецептор» на кеточной поверхности. В результате становится возможным взаимодействие

нСМазы, расположенной на цитозольной поверхности мембраны, со своим субстратом (СМ и продукция церамида). Образующийся в этом процессе церамид рекрутирует белки-мишени из цитозоля в мембрану, где и взаимодействует с ними [Kronke M., 1997, 1999; Tepper A. D. et al., 2000].

Таким образом, отличия в pH-оптимумах и в механизмах активации кислой и нейтральной СМаз свидетельствует о том, что компартментализация изоформ обеспечивает освобождение церамида в строго определенных внутриклеточных сайтах, а ФНО-α -респонсивный пул сфингомиелина активно формируется во внутреннем (цитоплазматическом) листке плазматической мембраны [Koval M., Pagano R. E., 1991]. Иными словами, церамид, образованный на внешней стороне плазматической мембраны с участием кСМазы, и церамид, освобожденный с участием нСМазы во внутреннем листе липидного бислоя, выполняют различные функции [Marchesini N., Hannun Y. A., 2004].

Сравнительно недавно была выявлена новая форма хондродисплазии, обусловленная дефицитом нСМазы (SMPD3) [Stoffel W. et al., 2007].

нСМаза, ассоциированная с митохондриями (MA-nSMase). Относительно недавно была подробно охарактеризована и клонирована митохондриальная нСМаза из тканей животных, которую предложили обозначать как MA-nSMase (mitochondria-associated neutral SMase) [Wu B. X. et al., 2010b]. В настоящее время эти факты позволяют рассматривать роль митохондрий в метаболизме сфинголипидов гораздо шире, не ограничиваясь их активным участием в апоптозе (митохондриальном пути), а также утверждать, что топология образования церамида в клетке определяет его функции, о чем впервые было высказано предположение в работе W. Van Blitterswijk et al. (2003).

Источником церамида в клетке, непосредственно участвующего в исполнительной фазе апоптоза, вызываемого стимуляцией CD95 и TNFR, а также при воздействии ионизирующей радиации [Vance J. E., 1990; Garcia-Ruiz C. et al., 1997], могут являться мембраны митохондрий. Это было показано в ходе специальных исследований, исключающих загрязнение фракций митохондрий фрагментами мембран эндоплазматического ретикулума, где локализованы ферменты синтеза сфинголипидов [Birbes H., 2001; Bionda C. et al., 2004].

1.4.3. Церамид и его молекулы-мишени

К числу эффекторов (белков-мишеней) церамида, с которыми сфинголипид взаимодействует непосредственно, вызывая их активацию, относятся:

CAPK – ceramide activated protein kinase (церамид-активируемая протеинкиназа), альтернативное название KSR – kinase suppressor of RAS (киназа супрессора Ras). Это первая из церамид-активируемых протеникиназ, идентифицированная в 1991 г. [Mathias S. et al., 1991; Joseph C. K. et al., 1993; Lozano J. et al., 1994; Muller G. et al., 1995; Zhang Y. H. et al., 1997]. В настоящее время эту киназу обозначают как «киназа супрессора

Ras» (kinase suppressor of RAS=KSR). KSR млекопитающих является мембранным белком (97 кД) [Liu J. et al., 1994]. KSR участвует в зависимой от ФНО-α и ИЛ-1 [Liu J. et al., 1994] активации сигнальных каскадов, существующих в рамках сигнального пути, образуемого митоген-активируемой протеинкиназой/внеклеточной, регулируемой сигналом, киназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK) /extracellular signal-regulated kinase (ERK-1/2) [Dhillon A. S., Kolch W., 2002]. «Точкой входа» в сигнальный каскад является Raf-1 – серин/треониновая протеинкиназа, активируемая KSR. Повышение активности Raf-1 происходит в результате ее фосфорилирования по остатку треонина-269 с участием малого G-белка Ras [Huwiler A. et al., 1996; Xing H. R., Kolesnick R., 2001]. В рамках MAPK-сигнального каскада включается JNK/SAPK – сигнальный путь, который приводит к запуску апоптоза [Basu S., Kolesnick R., 1998].

CAPP – ceramide-activated protein phosphatases (CAPPs) – семейство цитоплазматических серин/треониновых церамид-активируемых протеин фосфатаз, куда входят, по меньшей мере, две протеинфосфатазы: protein phosphatase 1 и 2A: PP1 [Wolff R. A. et al., 1994; Kishikawa K. et al., 1999] и PP2A [Dobrowsky R. T. et al., 1993; Dobrowsky R. T., Hannun Y. A., 1993; Ji L. et al., 1995].

Активная PP2A представляет собой гетеротример, состоящий из каталитической субъединицы (C-субъединица), структурной (A-субъединица) и регулятроной (B-субъединица). A- и C-субъединицы формируют каталитический комплекс, взаимодействующий с B-субъединицей [Mayer-Jaekel R. E., 1992; Mumby M. C., Walter G., 1993]. Церамид посредством PP2A дефосфорилирует Bcl 2, лишая его антиапоптотических функций [Ruvolo P. P. et al., 1999]. PP2A рекрутируется в митохондрии, где под влиянием церамида происходят ее активация и дефосфорилирование Bcl 2 [Ruvolo P. P. et al., 1999]. Процесс схематически представлен на рисунке 8. На клетках HL 60 показано, что церамид активирует именно B-субъединицу [Ruvolo P. P. et al., 2002].

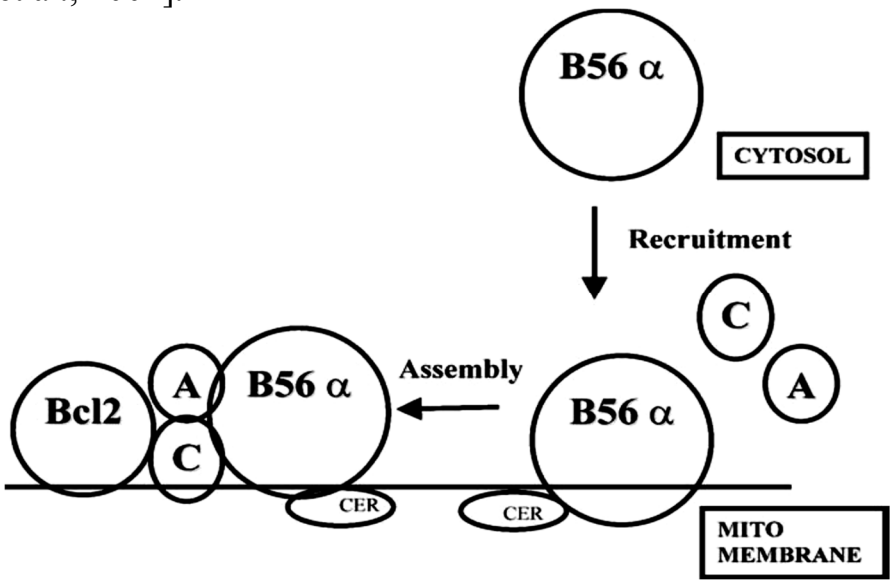


Рис. 8. Модель активации церамидом PP2A в митоходриях (Ruvolo P. P., 2003)

PP2A дефосфорилирует транскрипционный фактор c-Jun [Reyes J. G. et al., 1996], протеинкиназу Cα, митохондриальные белки Bcl 2 [Lee J. Y. et al., 1996; Ruvolo P. P. et al., 1999; Ruvolo P. P. et al., 2002] и Bad [Chiang C.-W. et al., 2001], вызывая потерю их биологической активности – способности противостоять апоптозу. Другим субстратом для PP2A является протеинкиназа B/Akt (ПКВ/Akt), которая обеспечивает антиапоптотические процессы, способствуя сохранению жизнеспособности клетки [Schubert K. M. et al., 2000; Salinas M. et al., 2000; Sato S. et al., 2000]. Инактивация ПКВ/Akt создает условия для активации каспазы-9 и Bad [Basu S. et al., 1998; Cardone M. H. et al., 1998].

Субстратом для протеинфосфатазы PP1 является белок Rb – продукт гена ретинобластомы, участвующий в регулировании клеточного цикла. PP1 дефосфорилирует Rb, что вызывает подавление роста клеток и апоптоз [Dbaibo G. S et al., 1995] В механизме активации апоптоза в данных условиях важную роль играет альтернативный сплайсинг ключевых медиаторов апоптоза: каспазы-9 и Bcl-x [Utz P. J. et al., 1998; Chalfant C. E. et al., 2002, 2004; Zheng W. et al., 2006]. Селективным ингибитором PP1 и, следовательно, церамид-опосредованных ответов, является фосфатидная кислота [Kishikawa K. et al., 1999].

Протеинкиназа С ζ (ПКС ζ). Церамид непосредственно активирует атипичную изоформу ПКС ζ, взаимодействуя со специфической областью протеинкиназы – цистеин-богатым доменом (cysteine-rich domain (CRD) [Hurley J. H. et al., 1997; Bourbon N. A. et al., 2000, 2002]. Показано также, что активация ПКС ζ подавляет активность протеинкиназы ПКВ/Akt, которая ответственна за сохранение жизнеспособности клетки [Doornbos R. P. et al., 1999]. Полагают, что ПКС ζ участвует в функционировании JNK/SAPK-сигнального каскада [Uberall F., 1999; Bourbon N. A. et al., 2000]; вместе с тем механизм активации каскада под действием церамида не известен [Ruvolo P. P., 2003].

c-Jun N-terminal kinase (JNK). Церамид активирует данную протеинкиназу посредством стимуляции малого сигнального G-белка Rac-1 [Brenner B. et al., 1997]. Полагают, что активируемая церамидом JNK участвует в реализации программируемой клеточной гибели в результате фосфорилирования белка Bcl 2 по остатку серина-70, что лишает его антиапоптотических функций [Maundrell K et al., 1997; Haldar S. et al., 1998; Yamamoto K. et al., 1999]. Вместе с тем только этот процесс оказался недостаточным для гибели клетки, что свидетельствует об обязательном участии других молекул-мишеней. Так, под влиянием JNK начинается экспрессия ряда генов, приводящая к синтезу молекул, способных участвовать в индукции клеточной гибели [Verheij M. et al., 1996; Basu S., Kolesnick R., 1998]. Одной из таких мишеней для JNK является транскрипционный фактор c-jun, фосфорилирование которого вызывает апоптоз нейронов [Watson A. et al., 1998; Mechta-Grigoriou F. et al., 2001].

Лизосомальная протеаза катепсин Д. В результате прямого взаимодействия церамида с неактивным катепсином Д происходит аутокаталитический протеолиз профермента (52 кД) с образованием активного (48/32 кД) катепсина Д. Активации катепсина Д предшествует увеличение активности лизосомальной кСМазы [Wickel M. et al., 1999; Foghsgaard L. et al., 2002]. Эти явления наблюдали в условиях стимуляции клетки ФНО-α, при активации CD95 и при действии химиотерапевтических препаратов [Deiss L. P. et al., 1996; Wu G. S. et al., 1998]. Активный катепсин Д покидает лизосомы, активирует проапоптотические белки Bax и Bid, стимулирует выход из митохондрий цитохрома с, а также участвует в активации каспаз -9 и -3 [Heinrich M. et al., 1999, 2000, 2004; Kagedal K. et al., 2001; Dumitru C. A. et al., 2009].

Представленные факты свидетельствуют о том, что как внешний, так и внутренний пути апоптоза связаны с метаболизмом сфинголипидов в компартменте лизосом.

1.4.4. Сфинголипид-опосредованная регуляция апоптоза на уровне митохондрий

Увеличение внутриклеточного содержания церамида всегда предшествует наступлению исполнительной фазы апотпоза, протекающей и регулируемой с участием митохондрий [Perry D. K. et al., 2000; Charles A. G. et al., 2001]. Внешний и внутренний пути апоптоза «перекрещиваются», в результате чего митохондрии и белки семейства Bcl-2 становятся ключевыми участниками реализации программируемой гибели клетки [Roy S., Nicholson D. W., 2000; Degenhardt K. et al., 2002; Kiechle F. L., Zhang X., 2002; Zimmerman K. C. et al., 2002]. Установлено, что при апоптозе, индуцированном ФНО-α, гидролиз СМ и накопление церамида происходят не только в плазматической мембране, но и в компартменте митохондрий [Garcia-Ruiz C. et al., 1997; Zhang P. et al., 1997; Shimeno H. et al., 1998; El Bawab S. et al., 2000; Birbes H. et al., 2001; Liu H. et al., 2006]. Церамид, генерируемый в митохондриях в условия воздействия на клетку ФНО-α , участвует в олигомеризации Bax, что формирует повышенную проницаемость внешней мембраны органелл [Birbes H. et al., 2005; Ganesan V. et al., 2010].

Таким образом, регуляторная роль митохондрий на исполнительной фазе апоптоза заключается в том, что они не только интегрируют различные пути клеточной гибели, но и становятся селекторами молекул, исполняющих апоптоз. Так, в ответ на действие апоптотических стимулов происходит активация проапоптотических белков, принадлежащих семейству Bal 2 (Bak, Bad, Bid, Bax), а также их характерное перераспределение между цитоплазмой и мембранами митохондрий [Hsu Y. T. et al., 1997; Gross A. et al., 1998].

Сохранение интегративной целостности митохондрий (а значит, и жизнеспособность клетки) определяется балансом между анти- и проапоптотическими представителями семейства белков Bcl-2, которое состоит из трех различающихся по функциям классов [Borner C., 2003]:

• Bcl-2-подобные факторы выживания, включая Bcl-2 и Bcl-xL;

• Bax-подобные факторы клеточной гибели, включая Bax и Bak;

• BH3-only – факторы клеточной гибели, включая Noxa, Puma, Bid, Bad, Bik.

Церамид способен одновременно регулировать активность белков Bax и Bcl-2, изменяя статус их фосфорилирования. Так, фосфорилирование Bcl-2 с помощью протеинкиназы Cα (ПКСα по остатку серина-70, необходимо для приобретения белком антиапоптотических функций, в то время как его дефосфорилирование и инактивация происходят в ответ на действие церамида [Ito T. et al., 1997; Ruvolo P. P. et al., 1999]. Церамид, напрямую взаимодействуя с протеинфосфатазой PP2A, активирует ее. С участием PP2A происходит дефосфорилирование Bcl-2, и лишенный таким образом своей антиапоптотической активности белок далее подвергается протеосомальной деградации [Lin S. S. et al., 2006]. Кроме того, активированная церамидом PP2A подавляет активность протеинкиназы B (ПКВ/Akt), которая обеспечивает сохранение жизнеспособности клетки. Активность проапоптотического белка Bax также регулируется с помощью PP2A. Bax дефосфорилируется с участием активируемой церамидом PP2A [Zhou H. L. et al., 1998; Xin M., Deng X., 2006]. Дефосфорилирование Bax ассоциировано с последующим выходом цитохрома-с в цитозоль из митохондрий. Иными словами, PP2A и ПКВ/Akt регулируют баланс между Bax/Bcl-2. Если активирована PP2A (церамид-опосредованная сигнализация), то эффекты Bax превалируют над эффектами Bcl-2 и инициируется повышение проницаемости мембран митохондрий [Hannun Y. A., 1996].

Активация каспазы-8, происходящая в ответ на связывание рецепторов клеточной гибели со своими лигандами, не только активирует исполнительные каспазы «вниз по течению», но и стимулирует Bid – проапоптотический белок из семейства Bcl-2. Активация Bid облегчает олигомеризацию Bax (и/или Bak), что запускает процесс увеличения проницаемости внешней мембраны митохондрий и выход в цитозоль цитохрома-с, SMAC/Diablo, AIF и других апоптогенных факторов.

Транслокация белка Bax из цитоплазмы в мембрану митохондрий происходит после того, как в молекуле Bax совершаются конформационные перестройки, приводящие к демаскированию ее N-концевого фрагмента, что вызывает олигомеризацию молекул Bax. Эти олигомеры встраиваются во внешнюю мембрану митохондрий, формируя ее повышенную проницаемость [Goping I. S. et al., 1998; Desagher S. et al., 1999]. Сформированные под влиянием церамида поры во внешней митохондриальной мембране способны пропускать белки с молекулярной массой менее 60кД, в том числе цитохром-с [Siskind L. J. et al., 2002]. Образование таких пор регулируется с участием антиапоптотического фактора Bcl-xL, который нарушает их формирование [Siskind L. J. et al., 2008]. Благодаря этому создаются условия для выхода из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму ряда белковых факторов, в первую очередь цитохрома-с. Цитохром в комплексе с Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor 1) и

каспазой-9 формирует апоптосому, с участием которой происходит активация эффекторных каспаз [Li P. et al., 1997; Thornberry N. A., Lazebnik Y., 1998].

Цитохром-с совместно с про-каспазой-9 и Apaf-1 формируют апоптосому, в рамках которой происходит активация каспазы-9, которая, в свою очередь, активирует исполнительную каспазу-3. SMAC/Diablo ослабляют ингибиторное воздействие IAP (inhibitor of apoptosis) на исполнительные каспазы, что позволяет AIF перемещаться в ядро и участвовать во фрагментации ДНК [Sharpe J. et al., 2004]. Выход в цитозоль цитохрома-с – необходимое, но недостаточное условие для перехода апоптоза в терминальную (исполнительную) фазу. Из межмембранного пространства митохондрий выходят также другие проапоптотические белковые факторы, например Smac/DIABLO, который связывается в цитоплазме с белком IAP и инактивирует его. Ингибирование IAP также создает условия для активации эффекторной каспазы-3 [Deveraux Q. L., Reed J. C., 1999; Du C. et al., 2000].

Помимо упомянутых белковых факторов межмембранного пространства митохондрий, ответственных за каспазо-зависимый механизм исполнения апоптоза, из межмембранного пространства выходят также белковые эффекторы клеточной гибели, которые реализуют каспазо-независимый апоптоз. Среди них важным является белок AIF (apoptosis-inducing factor) [Birbes H. et al., 2005].

В рамках внутреннего пути апоптоза, который инициируют хемиотерапевтические агенты или ионизирующее излучение, постмитохондриальные события запускаются с участием белков, отличных от Bid, что также приводит к олигомеризации Bax и Bak и обеспечивает появление проницаемости внешней мембраны митохондрий [Galluzzi L. et al., 2011].

В исследованиях на изолированных митохондриях, к которым добавляли экзогенный церамид, были воспроизведены все основные эффекты сфинголипида, наблюдаемые in vivo:

• ингибирование окислительного фосфорилирования путем взаимодействия с I [Di Paola M. et al., 2000, 2004] и III комплексами дыхательной цепи [Gudz T. I. et al., 1997] и удержание цитохрома-с в окисленном состоянии, что приводило к подавлению потребления кислорода органеллами, диссипации трансмембранного потенциала протонов ($\Delta\Psi$) и выходу Ca^{2+} из матрикса [Ghafourifar P. et al., 1999; Kroesen B. J. et al., 2001];

• индукция проницаемости внешней мембраны митохондрий путем взаимодействия с permeability transition pore (PTP) и с электрогенным протонным каналом, что, в первую очередь способствует выходу цитохрома-с и других проапоптотических факторов [Di Paola M. et al., 2000, 2004; Siskind L. J. et al., 2002; Novgorodov S. A. et al., 2006];

• усиление образования активных форм кислорода (АФК) в исходно интактных митохондриях [Garcia-Ruiz C. et al., 1997].

1.5. Жировая ткань как эндокринный орган

Основы современных представлений о природе и функциях белой жировой ткани были изложены в классической работе Е. Вертхаймер и Б. Шапиро, опубликованной в 1948 г. [Wertheimer E., Shapiro B.,1948].

Белая жировая ткань – высокоспециализированная ткань организма; она хорошо иннервирована, обладает густой сетью кровеносных сосудов и характеризуется интенсивным метаболизмом. Высокая пластичность метаболизма жировой ткани позволяет ей оперативно реагировать на изменение количества поглощаемой пищи. У взрослого практически здорового человека в условиях избыточного питания, приводящего к алиментарному ожирению, причины роста объема жировых депо зависят от их локализации. Масса подкожного жира в области бедер увеличивается за счет гиперплазии адипоцитов, в то время как масса жира в брюшной полости (висцерального жира) – за счет гипертрофии клеток [Tchoukalova Y. D. et al., 2010]. Накопление массы именно висцерального жира лежит в основе появления таких серьезных заболеваний, как сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и атеросклероз [Bays H., Ballantyne C., 2006].

Хорошо известна функция жировой ткани как депо ТАГ. Гидролиз запасенного ТАГ не только обеспечивает потребности организма в энергии, но и активно участвует в стабилизции его энергетического гомеостаза в различных условиях существования. Максимальная энергетическая ценность жиров объясняется высоким, по сравнению с углеводами, содержанием связей С–С и С–Н, окисление которых высвобождает больше биологически доступной энергии. Так, при окислении 1 г углеводов освобождается лишь 3,7 ккал, в то время как при окислении 1 грамма жиров – 9,3 ккал [Ньюсхолм Э., Старт К.,1977]. Адипоцит содержит одну липидную каплю, оттесняющую цитоплазму и ядро к периферии, в которой липиды депонируются в форме ТАГ (в основном) и эфиров ХС. При ожирении происходит рост жировой капли (гипертрофия адипоцита), благодаря чему размер адипоцита может увеличиваться в 3–4 раза по сравнению с исходным и достигать величины 0,1 мм. У взрослого человека с нормальным индексом массы тела масса жировой ткани в среднем составляет 13,5 кг [Pool R. 2001]. Такой объем жирового депо у взрослого и практически здорового человека со средней массой тела 75–80 кг достаточен для удовлетворения потребности в энергии на протяжении 35–40 суток голодания. В силу гидрофобности липидов жировые депо не содержат связанной воды. С учетом этого было подсчитано, что, если бы эквивалентный энергетический резерв обеспечивался только запасами гликогена, то масса тела человека могла бы достигать в среднем 140 кг [Ньюсхолм Э., Старт К., 1977].

Вторая не менее важная функция жировой ткани состоит в том, что она является также эндокринным органом [Kershaw E. E., Flier J. S., 2004; Galic S., 2010]. В начале 50-х г. прошлого века Кеннеди высказал гипотезу, согласно которой в крови циркулирует некое соединение (липостатик), ко-

торое по принципу отрицательной обратной связи на центральном уровне регулирует баланс между количеством энергии, поступающей в организм с пищей, и интенсивностью ее расхода в процессе жизнедеятельности [Kennedy G. C., 1953]. Гипотеза нашла свое окончательное подтверждение благодаря открытию группой Дж. Фридмана пептидного гормона лептина, секретируемого адипоцитами жировой ткани [Zhang Y. et al., 1994].

Регуляция пищевого поведения, а в конечном итоге стабилизация энергетического гомеостаза организма, осуществляется двумя группами сигналов, анализируемых ЦНС. Срочную регуляцию опосредуют сигналы, исходящие от механо- и хеморецепторов желудочно-кишечного тракта, а также флуктуация концентрации глюкозы в крови, которая изменяет активность специфических глюкозореспонсивных нейронов гипоталамуса. С этим типом регуляции тесно взаимодействует долговременная регуляция, которая реализуется посредством сигнализации инсулином, лептином и орексигенным пептидом желудка – грелином. Лептин по кровяному руслу доставляется в головной мозг, где он модулирует экспрессию гипоталамических нейропептидов, которые определяют пищевое поведение и массу жировой ткани. Срочная и долговременная регуляции функционируют в организме независимо (поскольку в основе каждой из них лежит специфическая материальная основа), но функционально обе эти системы действуют синергично. Жир и фруктоза в составе продуктов питания являются слабыми стимуляторами секреции лептина и инсулина. Это одна из причин того, что в условиях систематического и долговременного потребления пищи, богатой этими макронутриентами, постепенно растет масса ежедневно потребляемой пищи, что приводит к ожирению [Havel P. J., 2001; Flier J. S., 2004].

1.5.1. Лептин

Лептин – продукт гена *ob*, отсутствующий у линии мышей с генетическим ожирением (линия ob/ob). Свое название (от *греч*. λεπτοσ – тонкий, тощий) гормон получил в связи с тем, что, благодаря курсовому введению гормона мышам линии ob/ob, у животных наблюдали снижение аппетита (количество поедаемой пищи), падение массы тела, обусловленное снижением процентной доли массы жировой ткани, а также усиление расхода энергии животными, нормализацию у них концентрации глюкозы в крови и восстановление нарушенной ожирением репродуктивной функции [Halaas J. L. et al., 1995; Pelleymounter M. A. et al., 1995].

Содержание лептина в крови сигнализирует ЦНС о величине жирового депо в организме. Концентрация лептина в крови пропорциональна массе жировой ткани: при ее увеличении содержание лептина растет и снижается при ее уменьшении [Maffei M. et al., 1995; Havel P. J. et al., 1996]. Выявлена положительная линейная корреляция (r = 0,8) между содержанием лептина в циркулирующей крови и общей массой жировой ткани в организме [Lonnqvist F. et al., 1997]. Если учесть, что размер адипоцита при ожирении увеличивается в 2–4 раза по сравнению с исходным, то оказыва-

ется, что секреция лептина при ожирении в пересчете на 1 г массы жира в 7 раз выше, чем у лиц с нормальной массой тела [Fried S. K. et al., 2000].

- **Сигнализация лептином**

Рецептор лептина (Ob-R, LR, CD295) впервые был выделен и охарактеризован у мышей [Tartaglia L. et al., 1995]. Максимальная концентрация Ob-R (30–40 % от общего их количества) обнаружена в отделе головного мозга, отвечающего за регуляцию пищевого поведения, а именно в дорзомедиальных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса [Tartaglia L. A., 1997]. В более низких концентрациях Ob-R обнаружен во многих периферических тканях: жировой ткани, гонадах, мозговом слое надпочечников, печени, β-клетках поджелудочной железы, легких, скелетных и сердечной мышцах, а также в ряде других тканей [Tartaglia L. A., 1997; Cao G.-Y. et al., 1997; Briscoe C. P. et al., 2001].

Ob-R обладает тирозинкиназной активностью, что определяет его дальнейшее взаимодействие с рецепторно-активированными киназами из янус-семейства (JAK) [Banks A. S. et al., 2000]. Активированный транскрипционный фактор STAT после образования гомодимера проникает в ядро, вызывая суппрессию генов орексигенных (стимулирующих аппетит) белков [Ghilardi N. S. et al., 1996].

Гипоталамус можно рассматривать как процессор, анализирующий поступающие с периферии организма сигналы (механические, нейрональные, гормональные и метаболические сигналы), которые позволяют ЦНС судить о состоянии поступления в организм макро- и микронутриентов [Horvath T. L. et al., 2004]. Дугообразное ядро гипоталамуса контактирует с латеральным гипоталамусом, являющимся центром питания, и вентромедиальным гипоталамусом, который образует центр сытости. Дугообразное ядро состоит из двух групп нейронов.

Первая группа нейронов. Выделяют нейропептид Y (NPY) и agouti-related peptide (AgRP), которые стимулируют латеральный гипоталамус и ингибируют вентромедиальный гипоталамус.

Вторая группа нейронов. Выделяют про-опиомеланокортин (pro-opiomelanocortin – POMC), кокаин- и амфетамин-регуляторные транскрипты (cocaine- and amphetamine-regulated transcripts – CART), которые, наоборот, ингибируют латеральный гипоталамус и активируют вентромедиальный гипоталамус.

Таким образом, NPY-AgRP-нейроны стимулируют поглощение пищи (стимулируют аппетит), а POMC-CART-нейроны подавляют поглощение пищи (формируют чувство насыщения). Обе группы нейронов регулируются лептином, который ингибирует NPY-AgRP-нейроны [Schwartz M. W. et al., 2000] и стимулирует POMC-CART-нейроны [Cowley M. A. et al., 2001]. Таким образом, дефицит сигнализации лептином, который может быть обусловлен как дефицитом самого лептина, так и резистентностью к лептину, приводит к избыточному питанию и имеет прямое отношение к

некоторым генетическим и приобретенным формам ожирения (алиментарному ожирению) [Boulpaep E. L., Boron W. F., 2003; Flier J. S., 2004].

Эффекты лептина на обмен веществ не ограничивается взаимодействием с рецепторами гипоталамуса. Лептин способен прямо взаимодействовать с изолированными скелетными мышцами и усиливать в них окисление НЭЖК [Muoio D. M. et al., 1997] с участием АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP-activated protein kinase – AMPK), при этом активация киназы определяется увеличением внутриклеточного отношения АМФ/АТФ [Minokoshi Y. et al., 2002]. Помимо прямого действия лептина на скелетные мышцы, гормон оказывает на них отсроченный эффект, требующий участия ЦНС. В этом случае ЦНС-опосредованная активация AMPK происходит благодаря стимуляции α-адренергической сигнализации [Minokoshi Y. et al., 2002]. Процесс реализуется с участием системы ядер гипоталамуса, что показано с применением антагониста рецепторов этой системы: они отменяли активацию АМРК лептином в скелетных мышцах, в то время как агонисты усиливали сигнализацию через АМРК [Tanaka T. et al., 2007].

- **Резистентность к лептину при ожирении**

У лиц с избыточной массой тела уже наблюдают повышенную концентрацию лептина в крови, что свидетельствует о начале формирования резистентности к лептину до того, как избыточная масса тела трансформируется в собственно ожирение. Резистентность к лептину на центральном уровне вызывает сбой в формировании аппетита и чувства насыщения, поскольку ЦНС постепенно теряет возможность адекватно оценивать достаточность поступления пищи в организм и своевременно формировать чувство насыщения. Постоянное ощущение голода (повышенный аппетит) заставляет человека принимать пищу все чаще и больше, что стимулирует накопление преимущественно висцерального жира и рост массы тела, приводящие к ожирению.

У лиц с алиментарным ожирением экспрессия лептина адипоцитами существенно повышена. Установлена прямая зависимость между концентрацией гормона в крови и массой жировой ткани [Considine R. V. et al., 1995], с одной стороны, и слабый ответ организма таких пациентов на экзогенное введение рекомбинантного лептина с целью снижения массы тела [Heymsfield S. B. et al., 1999], с другой стороны. В исследованиях с участием добровольцев показано, что введение рекомбинантного лептина практически не снижало количество жира в организме и приводило лишь к снижению аппетита, но не влияло на расход энергии и уровень основного обмена у испытуемых. Эти результаты дали основание полагать, что резистентность к лептину формируется не только на уровне нейронов гипоталамуса, но и в тканях, способных активно влиять на обменные процессы всего организма, таких как скелетные мышцы и печень [Westerterp-Plantenga M. S. et al., 2001].

Гиперинсулинемия стимулирует продукцию и секрецию лептина жировой тканью. Это, в свою очередь, усиливает резистентность к лептину – формируется порочный круг [Seufert J., 2004].

Таким образом, резистентность к лептину – обязательный патогенетический элемент алиментарного ожирения у людей и животных [Steinberg G. R., 2002, 2004a; Mark A. L. et al., 2002]. В ходе эпидемиологических исследований было установлено, что среди популяции лиц со сравнимой степенью алиментарного ожирения выраженность гиперлептинемии варьирует в сравнительно широком диапазоне. Этот факт свидетельствовал о существовании относительной резистентности к лептину, поскольку в специальных исследованиях было показано, что ожирение у человека не связано с нарушением синтеза или секреции лептина. С позиций сегодняшних знаний, резистентность к лептину следует определить как нечувствительность тканей организма к действию собственного (эндогенного) лептина, что лежит в основе повышенного аппетита у больных ожирением, несмотря на более чем достаточный объем «депо энергии» в их организме. Эти данные объясняют причину неэффективности попыток фармакологического применения рекомбинантного лептина для нормализации массы тела больных алиментарным ожирением [Considine R. V., 2011].

Рассматривают следующие вероятные молекулярные механизмы формирования резистентности к лептину при ожирении:

1. Нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер таргетным нейронам дугообразного ядра гипоталамуса. Лептин проникает в мозг, в основном через сосудистое сплетение желудочков мозга (*plexus choroideus).* Полагают, что сосудистая стенка сплетения может содержать рецепторный белок, опосредующий транспорт лептина [Lynn R. B. et al., 1996]. Вероятность этого механизма подтверждается возможностью нормализовать действие лептина у мышей с индуцированным диетой ожирением путем непосредственного введения гормона в желудочки мозга [Van Heek M. et al., 1997].

2. Исследованиями S. Hileman было показано что как у генетически тучных мышей линии NZO, так и у исходно здоровых мышей, у которых вызывали алиментарное ожирение, на мембране соответствующих нейронов гипофиза в гораздо большом количестве, чем в норме, экспрессируется так называемая короткая изоформа рецептора к лептину (ObRa), которая, в отличие от его длинной изоформы (ObRb), обладает низкой способностью передавать сигнал от молекулы лептина к ядру клетки [Hileman S. M. et al., 2002].

Только изоформа ObRb способна эффективно передавать сигнал в ядро нейрона посредством активации JAK-STAT3 сигнального пути [Wang M. Y. et al., 1996; Malendowicz W. et al., 2006]. Эта способность обусловлена наличием в длинной изоформе ObRb специфического цитоплазматического домена (отсутствующего в короткой изоформе ObRa), ответственного за активацию STAT3 [Vaisse C. et al., 1996].

3. Введение рекомбинантного лептина пациентам с алиментарным ожирением приводило лишь к снижению аппетита, но не влияло на расход энергии и уровень основного обмена. Эти данные позволили предположить, что первичный уровень резистентности к лептину следует искать среди метаболически значимых тканей, например скелетных мышц [Westerterp-Plantenga M. S. et al., 2001]. Оказалось, что резистентность к лептину в мышцах лиц с ожирением сопряжена с подавлением активности АМРК [Steinberg G. R.., 2004a; Martin T. L. et al., 2006; Watt M. J. et al., 2006]. Эта протеинкиназа экспрессируется в печени, адипоцитах скелетных мышцах и поджелудочной железе [Winder W. W., Hardie D. G., 1999]. АМРК – регулятор многих метаболических систем, участвующих в выработке энергии в клетках: транспорт глюкозы в клетку, биогенез ГЛЮТ4 и β-окисления в митохондриях [Durante P. E. et al., 2002; Ojuka E. O., 2004]. АМРК воспринимает изменение энергетического статуса клетки через сдвиг отношения АМФ/АТФ. При этом АМФ является аллостерическим активатором протеинкиназы [Carling D., Hardie D. G., 1989]. Активация АМРК происходит в результате фосфорилирования по тир-172 [Suter M. et al., 2006]. Лептин и адипонектин являются активаторами AMPK [Minokoshi Y. et al., 2002; Yamauchi T. et al., 2002], в то время как стимулирующий аппетит грелин (орексигенный пептид желудка) подавляет активность фермента [Wang Y. et al., 2010].

Таким образом, у пациентов с алиментарным ожирением всегда развивается резистентность к лептину [Steinberg G. R., 2002, 2004a]. Такая резистентность в скелетных мышцах у лиц с ожирением сопряжена с подавлением АМРК-сигнализации [Steinberg G. R., 2004a; Martin T. L. et al., 2006; Watt M. J. et al., 2006]. Идентифицированы два медиатора резистентности к лептину: suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) [Bjorbaek et al., 1998] и protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) [Cheng et al., 2002; Zabolotny J. M. et al., 2002].

SOCS3 – член семейства белков, содержащих SH2-домен, который необходим для связывания данного белка с фосфорилированным остатком тирозина в молекуле рецептора к лептину [Wormald S., Hilton D. J., 2004]. Показано, что ингибирование лептинового сигнала с участием STAT-3 в ядрах гипоталамуса опосредуется связыванием SOCS3 с тир-985 рецептора к лептину [Bjorbaek C. et al., 1998, 1999, 2000]. Продукция SOCS3 в мышцах грызунов, содержащихся на диете с высоким содержанием жира, существенно повышена [Steinberg G. R. et al., 2004b] и сопровождается формированием резистентности к лептину [Carey A. L. et al., 2006]. Таким образом, SOCS3 ингибирует активацию АМРК лептином.

PTP1B экспрессируется повсюду, что позволяет отнести данную фосфатазу также к медиаторам резистентности к лептину. Показано, что PTP1B подавляет сигнализацию лептином в гипоталамусе путем дефосфорилирования JAK2, что препятствует лептин-индуцируемому фосфорилированию STAT3 [Cheng et al., 2002; Zabolotny J. M. et al., 2002]. В соответствии с этим мыши с нокаутом по PTP1B, как в нейронах, так и в тканях

всего организма, оказались устойчивыми к диет-индуцированному ожирению и обладали хорошей чувствительностью к лептину [Bence K. K. et al., 2006]. Показано, что в условиях, способствующих формированию резистентности к инсулину (диета с высоким содержанием жира, возраст), в гипоталамусе увеличивается содержание белка PTPB1 и его ферментативная активность, что подтверждает гипотезу о возможной роли этой фосфатазы как «петли обратной связи» в регуляции сигнального пути лептина [White C. L. et al., 2009]. Интересно, что диета с высоким содержанием жира способна также вызывать лептин-незаивисимую экспрессию PTP1B и формирование резистентности к лептину, однако механизм этого феномена не ясен [White C. L. et al., 2009].

1.5.2. Адипонектин

Спустя 2 года после открытия лептина, в 1996 г. был идентифицирован новый пептидный гормон, секретируемый жировой тканью – адипонектин [Hu E. et al., 1996]. В отличие от лептина, а также резистина и ретинол-связывающего белка-4, концентрация адипонектина в крови у лиц с ожирением понижена. Установлена четкая негативная корреляция между концентрацией адипонектина и массой жира тела человека [Hu E. et al., 1996]. Позже было уточнено, что концентрация адипонектина в крови негативно коррелирует с массой висцерального жира, но не с массой подкожного жира [Matsuzawa Y., 2005]. Адипонектин оказывает антидиабетический, антиатерогенный и противовоспалительный эффекты, на что указывает факт тесной ассоциации между гипоадипонектинемией, с одной стороны, и дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, с другой стороны [Matsubara M. et al., 2002; Matsuzawa Y., 2010].

Адипонектин синтезируется только адипоцитами жировой ткани и является одним из немногих белков плазмы крови, содержащихся там в сравнительно высокой концентрации: 10–15 мкг/мл [Hu E. et al., 1996]. В крови гормон циркулирует в различных формах: мономер, гексамер и додекамер, обозначаемый также high-molecular-weight (HMW) [Barre L. et al., 2006]. HMW-форма адипонектина в крови наиболее биоактивна и ответственна за большинство периферических эффектов гормона [Schraw T. et al., 2008].

На моделях с генетическим или алиментарным ожирением показано, что введение адипонектина может восстановить нарушенную чувствительность к инсулину [Ouchi N. et al., 2001; Yamauchi T. et al., 2001]. In vivo в клетках мышц, восстановление чувствительности к инсулину с помощью адипонектина зависит от активации АМРК и последующего снижения активности mTOR-киназы, что, в свою очередь, приводит к подавлению фосфорилирования серина в субстрате 1 инсулинового рецептора (insulin receptor substrate 1 = ISR1) [Wang C. et al., 2007b]. Адипонектин стимулирует окисление НЭЖК и поглощение глюкозы в скелетных мышцах

[Yamauchi T. et al., 2002; Tomas E. et al., 2002] и в жировой ткани [Wu X. et al., 2003], что в обоих случаях обусловлено сигнализацией через АМРК.

Активация АМРК зависит от рецептора 1 к адипонектину (adiponectin receptor 1 – AdipoR1), в то время как AdipoR2 необходим для экспрессии генов PPARα [Yamauchi T. et al., 2003]. Показано, что в скелетных мышцах человека содержится достаточное количество AdipoR1 и 2 [Debard C. et al., 2004; Civitarese A. E. et al., 2004], в то время как в печени преимущественно экспрессируется AdipoR2. Адипонектиновая стимуляция АМРК-сигнализации ослабляется при ожирении [Chen M. B. et al., 2005; Bruce C. R. et al., 2005], несмотря на экспрессию AdipoR1 и 2, что говорит о неизвестных сегодня механизмах, имеющих значение для этого процесса. Важна роль адипонектина в подавлении выхода глюкозы из печени путем активации АМРК [Andreelli F. et al., 2006]. У животных с нокаутом по a_2-субъединицы АМРК [Yamauchi T. et al., 2007], а также при подавлении рецептора AdipoR1 (выключение АМРК) глюконеогнез в печени оказался усилен. Полагают, что центральное действие лептина и адипонектина выполняют реципрокную функцию в реализации гомеостатического механизма при депонировании жира (депо энергии) путем регулирования подавления или стимуляции аппетита и расхода энергии [Qi Y. et al., 2004].

1.5.3. Резистин

В 2001 г. был открыт следующий гормон жировой ткани – резистин [Steppan C. M. et al., 2001]. В отличие от грызунов, у человека резистин синтезируется макрофагами жировой ткани и играет важную роль в развитии резистентности к инсулину при ожирении [Steppan C. M. et al., 2001; Patel L. et al., 2003]. Это гормон белковой природы, богатый цистеином. Название гормона (от *англ.* resistance – устойчивость) произошло от его способности формировать устойчивость (резистентность) клеток организма к действию инсулина при экзогенном введении мышам. Оказалось, что у лиц с ожирением, как и у грызунов с разными моделями ожирения, концентрация резистина в крови повышена [Steppan C. M et al., 2001; Levy J. R. et al., 2002; McTernan C. L. et al., 2002; Rajala M. W. et al., 2004]. У человека при СД II типа концентрация резистина в крови увеличена [Savage D. B. et al., 2001; Sentinelli F. et al., 2002; Azuma K. et al., 2004].

В моделях на животных показано, что введение резистина или его сверхпродукция сопровождаются гипергликемией, обусловленной увеличением продукции глюкозы [Banerjee R. R. et al., 2004; Qi Y. et al., 2006]. Наоборот, снижение резистина в циркуляции можно получить в случае подавления или удаления его гена, а также при введении антител против резистина, чем можно предотвратить гипергликемию и восстановить чувствительность к инсулину печени при ожирении [Steppan C. M. et al., 2001; Banerjee R. R. et al., 2004; Muse E. D. et al., 2004].

Вместе с тем, биологические эффекты резистина остаются изучены недостаточно. До сих пор мало известно о внутриклеточных сигнальных путях резистина, хотя его роль в регуляции метаболизма гипоталамуса,

жировой ткани и печени бесспорна. Данные исследований in vivo противоречивы [Banerjee R. R. et al., 2004; Satoh H. et al., 2004; Qi Y. et al., 2006].

1.5.4. Ретинол-связывающий белок-4

В 2005 г. у ретинол-связывающего белка-4 (retinol binding protein-4 – RBP4), который синтезируется адипоцитами и первоначально был известен как транспортер по кровяному руслу витамина А из печени к другим тканям, были обнаружены свойства цитокина [Yang Q. et al., 2005]. Это обстоятельство выяснилось в ходе изучения причин резистентности к инсулину жировой ткани мышей линии Glut 4 null. Показано, что у мышей этой линии существенно усилена экспрессия RBP4 в жировой ткани. Инъекции рекомбинантного RBP4 интактным мышам приводили к нарушению толерантности к глюкозе и формированию резистентности к инсулину мышечной и жировой тканей вследствие полного блокирования сигнализации инсулином [Yang Q. et al., 2005; Herman M. A. et al., 2006]. В экспериментах и при обследовании больных с ожирением установлена четкая положительная корреляция между концентрацией в крови RBP4, с одной стороны, и резистентностью к инсулину и воспалительным явлениями в организме, с другой стороны [Graham T. E. et al., 2006; Kovacs P. et al., 2007]. К настоящему времени не ясно, можно ли путем нейтрализации RBP4 восстанавливать резистентность к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Galic S. et al., 2010].

1.5.5. Жировая ткань как источник провоспалительных цитокинов

Наряду с тем, что жировая ткань секретирует целую группу пептидных гормонов, она продуцирует также провоспалительные цитокины, прежде всего ФНО-А и интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Прошло немногим более 15 лет с того момента, когда ожирение было охарактеризовано как системный, хронический воспалительный процесс [Heilbronn L. K., Campbell L. V., 2008]. В крови пациентов с ожирением характерно повышенное содержание маркеров воспаления: ФНО-α , ИЛ-6, белка-хемоаттрактанта моноцитов (monocyte-chemoattractant protein-1, MCP-1), ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activated inhibitor, PAI-1), а также увеличена активность индуцибельной NO-синтазы (inducible nitric oxide synthase, iNOS) [Neels J. G., Olefsky J. M., 2006].

- **Фактор некроза опухоли-α**

Первоначально продукция ФНО-α была показана на изолированных адипоцитах, что дало основание рассматривать адипоциты в качестве единственного источника этого цитокина, концентрация которого в крови пациентов с ожирением всегда повышена. Вскоре было установлено, что основным источником провоспалительных цитокинов, продуцируемых жировой тканью, являются не собственно адипоциты, а макрофаги, входящие в состав стромально-сосудистой фракции клеток. Помимо макро-

фагов, в эту фракцию входят преадипоциты, эндотелиоциты, фибробласты и лейкоциты [Weisberg S. P. et al., 2003]. Резидентные макрофаги жировой ткани лиц без признаков ожирения находятся в состоянии М2-активности, продуцируя при этом противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и аргиназу [Lumeng C. N., 2007]. Избыточное питание, сочетающееся с низкой физической активностью (нарушение энергетического гомеостаза в организме), инициирует гипертрофию адипоцитов, обусловленную усилением отложения ТАГ в липидных каплях [Pool R., 2001]. В этом состоянии адипоциты начинают вырабатывать соответствующие хемокины (monocyte-chemoattractant protein-1 – MCP-1), в ответ на которые в жировую ткань из кровотока начинают проникать активированные макрофаги (состояние М1-активности) [Coenen K. R. et al., 2007]. Именно активированные макрофаги становятся основными источниками повышенной секреции жировой тканью провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 [Lumeng C. N., 2007]. Данные цитокины являются одной из ведущих причин формирования в адипоцитах резистентности к инсулину при ожирении. В дополнение к этим событиям в результате дисфункций адипоцитов в них активируется липолиз депонированного ТАГ, что приводит к увеличению концентрации в крови НЭЖК. Эти явления, в свою очередь, лежат в основе формирования системной резистентности к инсулину [Weisberg S. P. et al., 2003; Heilbronn L. K., Campbell L. V., 2008; Galic S. et al., 2010].

Секретируемый жировой тканью ФНО-α действует как паракринный и аутокринный фактор. Экспрессия ФНО-α в большей мере происходит в адипоцитах висцерального жира (по сравнению с клетками подкожного жирового депо) и определяется объемом региональной массы жира [Wajchenberg B. L., 2000; Kershaw E. E., Flier J. S., 2004; Fain J. N. et al., 2004]. Известны следующие метаболические эффекты ФНО-α на клетки печени и жировой ткани:

1. В самих адипоцитах цитокин подавляет экспрессию генов, кодирующих белки, ответственные за поглощение и депонирование глюкозы и НЭЖК, генов транскрипционных факторов, опосредующих липогенез, а также стимулирует липолиз в адипоцитах и влияет на секрецию адипонектина жировыми клетками [Ruan H. et al., 2002].

2. В печени ФНО-α подавляет экспрессию генов, кодирующих белки, которые обеспечивают поглощение глюкозы и окисление глюкозы и НЭЖК при одновременной стимуляции экспрессии генов белков de novo синтеза ХС и жирных кислот [Ruan H. et al., 2002].

ФНО-α нарушает проведение сигнала от инсулина. Эффект опосредуется активацией сериновых киназ, которые, фосфорилируя остатки серина в молекулах IRS-1 и 2, превращают субстрат в неактивную форму, не способную взаимодействовать с рецептором к инсулину. ФНО-α также может опосредованно подавлять сигнализацию инсулином в адипоцитах (участвовать в формировании резистентности к инсулину в адипоцитах) путем стимуляции липолиза ТАГ и повышения концентрации НЭЖК в крови [Hotamisligil G. S., 2003].

- **Интерлейкин-6**

Концентрация в крови ИЛ-6 повышена у больных СД II типа и положительно коррелирует с массой тела и содержанием в крови НЭЖК [Lazar M. A., 2005]. Около 1/3 ИЛ-6 в кровотоке происходит из жировой ткани [Mohamed-Ali V. et al., 1997]. Большинство происходящих из жировой ткани молекул ИЛ-6 синтезируется клетками стромально-васкулярной популяции (фракции). В адипоцитах и гепатоцитах ИЛ-6 ингибирует сигнализацию инсулином путем повышения экспрессии SOCS3, который нарушает фосфорилирование инсулинового рецептора и IRS-1 [Senn J. J. et al., 2002, 2003; Rotter V. et al., 2003].

Новый взгляд на этиологию резистентности к инсулину в мышцах появился после обнаружения секреции ИЛ-6 самими мышцами, если учесть, что действие инсулина (на мышцы) усиливается тотчас после прекращения активного сокращения мышцы [Febbraio M. A., Pedersen, B. K., 2002]. Оказалось также, что ИЛ-6 промотирует окисление НЭЖК в митохондриях и поглощение глюкозы мышцами [Petersen E. W. et al., 2005; Carey A. L. et al., 2006; Al-Khalili L. et al., 2006]. Исследования на изолированных мышечных волокнах показали, что эти эффекты опосредуются активацией АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК) [Carey A. L. et al., 2006; Al-Khalili, L. et al., 2006]. Механизм этих эффектов ИЛ-6 не ясен.

1.6. Дисфункции адипоцитов – первичное звено в патогенезе ожирения

У взрослого практически здорового человека, не отягощенного наследственной предрасположенностью к избыточной массе тела, алиментарное ожирение является прямым результатом дисбаланса между количеством энергии, поступающей в организм с пищей, и интенсивностью ее расхода в процессе жизнедеятельности. Этому способствуют, прежде всего, малоподвижный образ жизни, преобладание в рационе легкоусвояемых углеводов при одновременном дефиците белка и избыточное пищевое поведение (поли- или гиперфагия). Избыточная масса тела формируется преимущественно за счет чрезмерного накопления жировой ткани. При этом увеличивается не только масса подкожного жира, но также начинается отложение эктопического жира – прежде всего в печени и в межфибриллярном пространстве скелетных мышц. Индекс массы тела (ИМТ) [Barness L. A. et al., 2007] при ожирении превышает величину 30 кг/м^2. Между величиной ИМТ и процентной долей жира от массы тела существует тесная прямая корреляция (рис. 9) [Romero-Corral A. et al., 2008].

Наиболее прогностически неблагоприятным является висцеральное (центральное) ожирение. В его основе лежит увеличение массы жировой ткани преимущественно в брюшной полости – гипертрофия адипоцитов большого и малого сальников, а также брыжейки кишечника [Reaven G. M., 1988]. Депо висцерального жира в норме составляет 20 и 6 % от массы тела у мужчин и женщин соответственно [Ross R. et al., 1992, 1993].

О наличии висцерального ожирения судят с помощью показателя: отношение окружности талии (upper body) к окружности бедер (lower body) или waist/hip ratio. При этом у женщин этот показатель превышает величину 0,8 и у мужчин – 0,95 [Gray D. S., Fujioka K., 1991; Yusuf S. et al., 2004; Parikh R. M. et al., 2007]. Именно висцеральное ожирение определяет высокий риск сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний [Reaven G. M., 1988; Poehlman E. T., 1998; Boulpaep E. L., Boron W. F., 2003; Flier J. S., 2004].

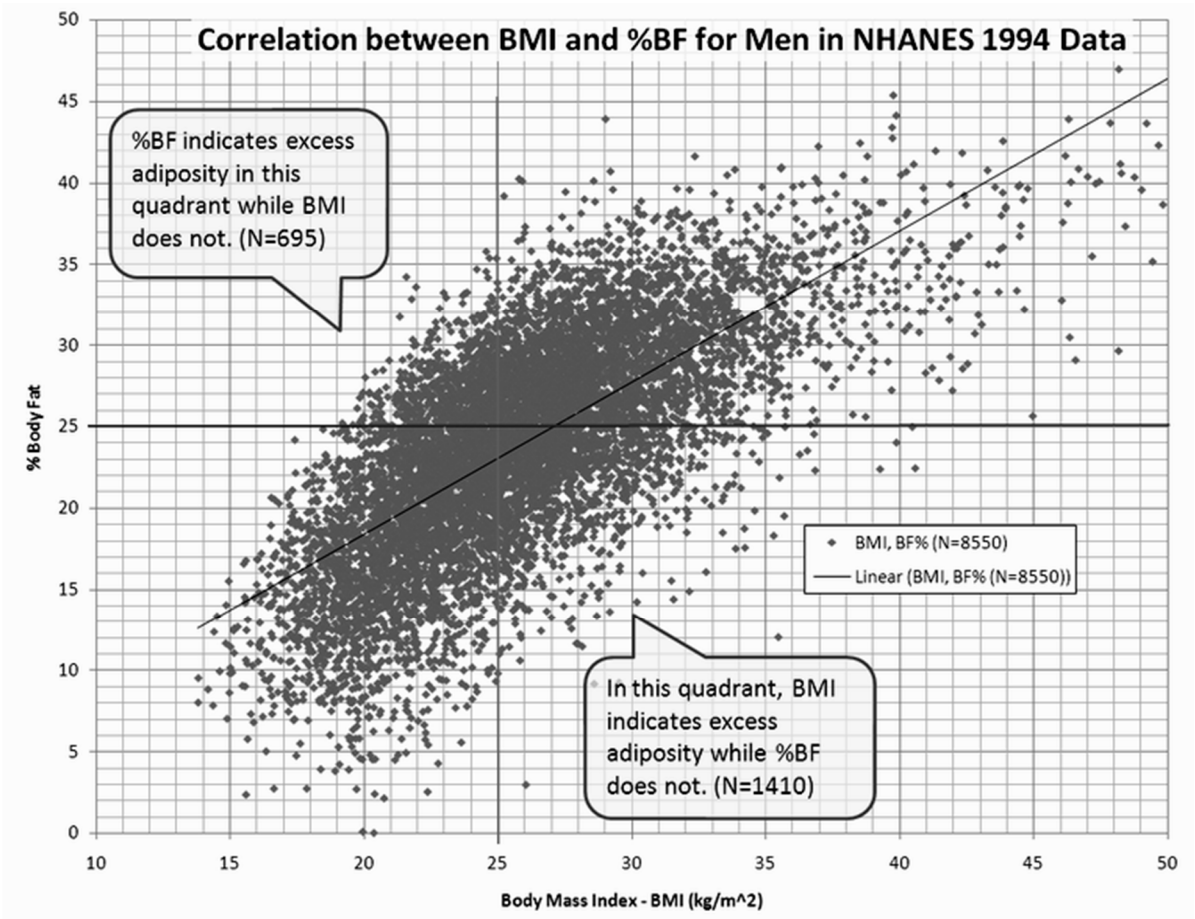


Рис. 9. Корреляция между ИМТ и %- доля жира (от массы тела), вычисленная на основании обследования 8550 мужчин в рамках National Health and Nutrition Examenation Survey (NHANES), 1994 г. (Romero-Corral A. et al., 2008)

Термин «висцеральный жир» не является синонимом «абдоминальный жир». В последнем случае речь идет о подкожном жире в области живота.

В 1983 г. на основе адаптации метода компьютерной томографии был разработан способ измерения висцерального жира у человека и предложено подразделять ожирение на висцеральное и подкожное [Tokunaga K. et al., 1983; Matsuzawa Y. et al., 1987].

Появился термин «синдром висцерального жира», который обозначает комплекс метаболических расстройств и заболеваний (нарушение обмена глюкозы и липидов, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания), тесно ассоциированных с висцеральным ожирением, то есть ко-

гда объем висцерального жира составляет более 100 см^3 [Nakamura T. et al., 1994].

1.6.1. Факторы, влияющие на массу висцерального жира

Хорошо известно, что одним из факторов, влияющих на распределение жира, являются половые гормоны. Накопление висцерального жира чаще происходит у мужчин, чем у женщин (в сравнимых по возрасту и ИМТ группах). Сравнительно давно выявлены отрицательные корреляции между концентрацией в крови тестостерон-связывающего глобулина и отношением окружность талии/окружность бедер у женщин, что указывает на важную роль активного тестостерона для появления висцерального ожирения у женщин. У мужчин низкий уровень тестостерона в крови также прямо коррелировал со степенью висцерального ожирения. Установлена тесная линейная корреляция между возрастом и объемом висцерального жира у человека [Kotani K. et al., 1994].

Диета с избытком сахарозы – важный промотор висцерального ожирения. Этот фактор подтвержден как у человека, так и в моделях алиментарного ожирения на животных [Kuriyama H. et al., 1998].

Ежедневная физическая нагрузка подавляет накопление висцерального жира. Интересно, что у молодых борцов сумо, имеющих высококалорийную диету (7–10 тысяч кал) и ежедневные интенсивные тренировки, наряду с явным ожирением и большой окружностью талии, есть развитая мускулатура. В то же время, эти борцы по соотношению «висцеральный жир/подкожный жир» несущественно отличаются от случаев подкожного ожирения, а содержание глюкозы и липидов крови у них в норме [Matsuzawa Y. et al., 1992]. Давно отмечено, что висцеральное ожирение часто встречается у членов одной семьи. Установлено, что неконсервативная мутация гена β_3-адренергического рецептора, который локализован на поверхности адипоцитов висцерального жира, рассматривается в качестве существенного генетического фактора, способствующего висцеральному ожирению [Clemens K. et al., 1995].

1.6.2. Висцеральное ожирение как фактор риска сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний

Висцеральный жир характеризуется сравнительно высокими темпами липолиза, что формирует обильный поток НЭЖК в крови портальной вены, которая непосредственно доставляет их в печень. Показано, что экспозиция гепатоцитов с пальмитиновой кислотой по дозозависимой закономерности подавляет связывание инсулина со своими рецепторами на поверхности клеток. Усиленный поток НЭЖК из висцерального жира в печень стимулирует в ней синтез и секрецию ЛПОНП. Микросомальный ТАГ-переносящий белок (ТАГПБ) играет ключевую роль в формировании ансамбля апопротеина В и липидов в процессе «сборки» частиц ЛПОНП в печени. Этот процесс лимитирует секрецию ЛПОНП из печени в кровь. Показано, что НЭЖК усиливают экспрессию мРНК для ТАГПБ в печени,

что указывает на возможность усиления синтеза и секреции ЛПОНП под влиянием увеличенного потока НЭЖК из висцерального жира, что приводит к стойкой (генерализованной) гиперлипидемии [Kuriyama H. et al., 1998].

В плазматических мембранах адипоцитов висцерального жира содержится жировой аквапорин или аквапорин 7 (AQP7), осуществляющий трансмембранный перенос глицерола [Kishida K. et al., 2000]. Оказалось, что при голодании животных с нормальной массой тела в адипоците усиливается экспрессия мРНК для AQP7 и подавляется под влиянием увеличивающейся концентрации инсулина в крови при возобновлении кормления. Такая регуляция, по-видимому, способствует усилению выхода глицерола из адипоцитов в кровь и далее в печень, где глицерол включается в активирующийся при голодании глюконеогенез, что необходимо для стабилизации концентрации глюкозы. При висцеральном ожирении экспрессия AQP7 в адипоцитах существенно повышена, но этот процесс перестает подавляться инсулином. В результате усиленный поток глицерола из адипоцитов висцерального жира в печень сохраняется, обеспечивая гипергликемию [Kishida K. et al., 2001].

Работами последних лет установлено, что даже подкожный жир в области талии (upper body fat), а также бедер и ягодиц (lower body fat), образующий у лиц с нормальным ИМТ основную массу жирового депо организма [Tchoukalova Y. D. et al., 2010b], отличаются по своим способностям поглощать жирные кислоты [Romanski S. A. et al., 2000] и мобилизировать депо ТАГ [Martin M. L., Jensen M. D., 1991]. В исследованиях на добровольцах с исходным нормальным ИМТ в условиях избыточного питания в течение 8 недель было установлено, что масса подкожного жира в области талии увеличивалась за счет гипертрофии адипоцитов, в то время как масса жира в области бедер-ягодиц – благодаря гиперплазии клеток. При этом не было обнаружено отличий в отношении репликации и апоптоза преадипоцитов, принадлежащих жировым депо различной локализации [Tchoukalova Y. D. et al., 2010a, 2010b].

1.6.3. Особенности метаболизма адипоцитов висцерального и подкожного жира

Отличия в функциях адипоцитов висцерального и подкожного белого жира были установлены значительно позже, чем отличия в морфологии и функциях адипоцитов белой и бурой жировых тканей.

Особенности метаболизма состоят в том, что адипоциты верхней части тела человека (upper body fat) обладают большей скоростью оборота ТАГ по сравнению с клетками из нижней его части (lower body fat) [Jensen M., 1997]. Это хорошо соотносится с данными других исследователей, показавших, что адипоциты висцерального жира по сравнению с клетками подкожного жира имеют большую активность стимулируемого катехоламинами липолиза [Rebuffé-Sive M. et al., 1989], экспрессируют больше β_1- и β_2-адренорецепторов [Arner P. et al., 1990; Hellmer J. et al., 1992] и

менее чувствительны к снижающему концентрацию цАМФ эффекту агонистов β_2-адренорецепторов [Vikman H.-L. et al., 1996]. Иными словами, адипоциты висцерального жира имеют более активную липолитическую программу. Поэтому адипоциты висцерального жира менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина, чем адипоциты подкожного жира [Bolinder J. et al., 1983; Zierath J. et al., 1998].

Это может быть отражением отличий в сродстве рецепторов к инсулину [Zierath J. et al., 1998], которое обусловлено синтезом изоформы рецептора к инсулину с меньшим сродством к гормону (lower-affinity exon 11 minus – изоформа) в адипоцитах висцерального жира [Lefebvre A.-M. et al., 1998]. В адипоцитах висцерального жира в меньшей степени экспрессируется белок субстрата 1 к рецептору инсулина (IRS-1) по сравнению с клетками из подкожного жира, что также подтверждает меньшую респонсивность к сигналу от инсулина висцерального жира [Zierath J. et al., 1998].

Хорошо известно, что глюкокортикоиды и половые стероиды влияют на распределение жировой ткани в теле человека. Однако эффект стероидов сложен. Так, введение тестостерона гипогонадным самцам уменьшает массу висцерального жира, но промотирует отложение такого жира у самок [Marin P. et al., 1996; Elbers J. M. et al., 1997]. Изучение особенностей экспрессии рецепторов к стероидам в жировой ткани различной локализации только начинается.

Активация рецепторов к глюкокортикоидам в адипоцитах приводит к экспрессии ЛПЛ и к усилению накопления ТАГ [Fried S. K. et al., 1993]. Адипоциты висцерального жира экспрессируют больше рецепторов к глюкокортикоидам [Rebuffé-Scrive M. et al., 1990] и обладают более сильным ответом ЛПЛ на этот гормональный сигнал [Fried S. K. et al., 1993]. Также обнаружены значимые различия в регуляции ферментов, участвующих в конверсии неактивного кортизона в активный гормон, в адипоцитах различных по локализации жировых депо. Так, активность 11β-гидроксистериод-ДГ-оксоредуктазы оказалась значительно большей в адипоцитах висцерального жира и едва определялась в таковых подкожного жира [Bujalska I. J. et al., 1997]. Таким образом, адипоциты висцерального жира более активно участвуют в локальной продукции и локальном повышении концентрации кортизола.

Эффекты половых стероидов на адипоциты человека изучены недостаточно. Например, известно, что эстроген увеличивает активность ЛПЛ [Rebuffé-Scrive M. et al., 1987], а тестостерон, наоборот, снижает [Marin P. et al., 1995]. Рецепторов к андрогену значительно больше в адипоцитах висцерального жира, чем в таковых подкожного жира [Dieudonne M. et al., 1998]. Однако это трудно объяснить, учитывая, что эффекты тестостерона диаметрально противоположны при его введении гипогонадным самцам и нормальным самкам. Рецепторы к эстрогену более широко экспрессируются у самцов в подкожном жире, чем в висцеральном, и не отмечено отличий между висцеральным и подкожным жиром у самок [Pedersen S. B. et al., 1996].

Наиболее изученными секреторными продуктами адипоцитов являются лептин [Zhang Y. et al., 1994], ФНО-α [Hotamisligil G. S. et al., 1993], ИЛ-6 [Fried S. et al., 1998], фактор комплимента С3 [Saleh J. et al., 1998], активатор 1 ингибитора плазминогена (plasminogen activator inhibitor 1 = PA I-1) [Alessi M. C. et al., 1995].

Содержание мРНК для лептина выше в подкожном жире, чем в висцеральном [Montague C. T. et al., 1997; Lefebvre A.-M. et al., 1998]. Поэтому концентрация лептина в крови более тесно коррелирует с массой подкожного жира, чем с массой висцерального [Bennett F. et al., 1997], а секреция лептина более интенсивна из подкожного жира [Harmelen V. V. et al., 1998]. Иными словами, подкожный жир играет более значимую роль в определении величины пула циркулирующего лептина и имеет большее влияние в регулировании аппетита. Можно предполагать, что лептин усиливает чувствительность к инсулину в скелетных мышцах и других тканях [Rossetti L. et al., 1997; Sivitz W. et al., 1997].

Центральное ожирение ассоциировано с атеротромботическими осложнениями [Kissebah A. H., Krakower G. R., 1994], что обусловлено секрецией адипоцитами главного циркулирующего ингибитора тромболиза – PAI-1. Адипоциты висцерального жира продуцируют значительно больше этого пептида, чем таковые подкожного жира, и концентрация циркулирующего PAI-1 прямо коррелирует с массой висцерального жира [Shimomura I. et al., 1996].

Количество адипоцитов в жировой ткани регулируется апоптозом и некрозом, с одной стороны, и развитием новых клеток путем пролиферации и дифференцировке клеток-прародительниц – преадипоцитов, с другой стороны. Известна разница в интенсивности ФНО-α-индуцированного апоптоза адипоцитов висцерального и подкожного жиров [Niesler C. et al., 1998]. Так, в адипоцитах висцерального жира в большем количестве, чем в клетках подкожного жира, экспрессируется белок ингибитор апоптоза-2 (inhibitor of apoptosis-2), который подавляет ФНО-α-индуцированный апоптоз [Montague C. et al., 1998], что может указывать на большую устойчивость к апоптозу адипоцитов висцерального жира по сравнению с таковыми подкожного жира.

Преадипоциты из подкожного жира обладают большей способностью к дифференциации, чем из висцерального жира [Hauner H. et al., 1988]. Дифференциация преадипоцита в зрелый адипоцит отчасти регулируется числом ядерных рецепторов к активаторам пролиферации пероксисом (PPAR-γ) [Tontonoz P. et al., 1994]. Стимуляция этих рецепторов синтетическим лигандом тиазоладиндионом (ТЗД) или естественным лигандом – метаболитом ПГ J2 – приводит к стимуляции дифференцировки клеток [Tontonoz P. et al., 1994; Forman B. M. et al., 1995]. В ex vivo исследованиях человеческих аципоцитов показано, что стимулируемая ТЗД дифференцировка более активно происходит с адипоцитами подкожного жира, чем в таковых из висцерального жира [Adams M. et al., 1977; Burris T. et al., 1999]. Этот факт может лежать в основе механизма феномена перераспре-

деления жира между висцеральным и подкожным жировыми депо, происходящего при введении человеку препарата ТЗД [Kelly I. et al., 1999; Mori Y. et al., 1999]. «Тиазоладиндионовый парадокс» состоит в том, что препарат усиливает чувствительность клеток к инсулину, но одновременно стимулирует рост общей жировой массы (промотируя дифференциацию адипоцитов) [Mori Y. et al., 1999]. Вместе с тем, положительным можно считать тот факт, что препарат ТЗД способствует трансформации «опасного» висцерального ожирения в сторону «мягкого» по своим морбидным последствиям подкожного ожирения.

1.6.4. Патогенез дисфункций жировой ткани

Согласно модели, предложенной M. Bluher [Bluher M., 2009], алиментарное ожирение развивается в результате сочетанного действия генетических факторов и факторов среды жизни индивида (аппетит, расход энергии, доступность и характер пищи), что вызывает каскад явлений, в конечном итоге приводящих к дисфункциям жировой ткани. Эти явления представляют собой:

- накопление преимущественно висцерального жира, а также эктопическое отложение жира;
- увеличение размеров адипоцитов и нарушения адипогенеза;
- гипоксия жировой ткани;
- метаболическое стрессирование жировой ткани;
- изменении спектра секретируемых цитокинов;
- воспаление в жировой ткани.

- **Накопление преимущественно висцерального жира и его эктопическое отложение**

При ожирении накопление жира происходит в разных участках тела в различной степени, что определяет разнообразие метаболических нарушений. Висцеральное (интраабдоминальное) накопление жира обусловливает высокий риск СД, дислипидемий и атеросклероза по сравнению с его аккумулированием под кожей [Ohlson L. O. et al., 1985]. Висцеральный жир – жир брыжейки кишечника, большого и малого сальников брюшины, перикардиальный жир, жировые капсулы вокруг почек и ретроперитонеальный жир. Эктопический жир – жир, аккумулирующийся внутри клеток печени, скелетных мышц и миокарда. Эктопическое накопление жира в печени и мышцах тесно ассоциировано с резистентностью к инсулину [Rasouli N. et al., 2007]. Аккумуляция именно висцерального жира является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД II типа [Yusuf S. et al., 2005]. Висцеральный и подкожный жир отличаются по своему метаболизму. Висцеральный жир менее чувствителен к инсулину, а его липолитическая активность существенно выше, чем у подкожного жира [Berndt J. et al., 2008]. Кроме того, жир разной локализации отличается по экспрессии специфических рецепторов и по спектру секретируемых адипокинов [Wajchenberg B. L., 2000]. Многие провоспалительные цито-

кины преимущественно секретируются из висцерального жира, в то время как адипонектин – из подкожного жира [Bluher M., 2005, 2008].

- **Увеличение размеров адипоцитов и нарушения адипогенеза**

Гипертрофия адипоцитов связана с увеличением их загрузки ТАГ и является главной детерминантой развития ожирения [Spalding K. L. et al., 2008]. Показано, что у человека после достижения зрелого возраста сохраняется относительно постоянное количество адипоцитов, что указывает на гипертрофию, как на главный механизм разрастания жировой ткани при алиментарном ожирении. Установлено также, что у лиц с ранним увеличением массы тела увеличение размеров адипоцитов может происходить до определенного предела, по достижении которого в жировую ткань рекрутируются новые адипоциты, происходящие из клеток-предшественников или мезенхимальных стволовых клеток [Spalding K. L. et al., 2008].

Установлено, что размер адипоцита – детерминанта секреции определенного спектра адипокинов [Skurk T. et al., 2007], что приводит к преобладанию в спектре секретируемых адипокинов доли провоспалительных молекул. Клинически этот феномен выражается в увеличении содержания в крови пациентов с ожирением маркеров воспаления: СРБ, ИЛ-6, MCP-1 и PAI1 [Bluher M., 2008]. С другой стороны, ингибирование запасания жира путем ограничения калорийности пищи [Piper M. D., Bartke A., 2008] либо путем подавления поглощения глюкозы в ацитоциты, стимулируемое инсулином, через нарушение сигнализации посредством рецептора к инсулину [Bluher M. et al., 2002] приводит к уменьшению размеров адипоцита, восстанавливает чувствительность клеток к инсулину во всем организме и увеличивает продолжительность жизни [Bluher M. et al., 2003].

Нарушенный адипогенез играет важную роль в развитии ожирения, в усилении эктопического накопления жира и в формировании резистентности к инсулину [Dubois S. G. et al., 2006]. Различия в адипогенной способности клеток-предшественников из депо разной локализации [Van Harmelen V. et al., 2004] и потеря адипогенного потенциала, имеющего место при длительном развитии ожирения [Dubois S. G. et al., 2006], также может играть заметную роль в развитии дисфункций жировой ткани. У пациентов с ожирением показано, что стромальные клетки из подкожного жира пролиферируют быстрее, чем таковые из висцерального жира [Van Harmelen V. et al., 2004].

- **Гипоксия в жировой ткани**

Есть достаточно оснований считать, что дисрегуляция жировой ткани является ее специфическим ответом на относительную гипоксию части адипоцитов (определенных кластеров адипоцитов), которые отдаляются от сосудистого русла по мере разрастания массы жировой ткани [Trayhurn P. et al., 2008]. Разрастание массы жировой ткани при ожирении в отсутствии ее адекватной васкуляризации приводит к ее гипоксии, инфильтрации макрофагами и воспалению. Гипоксия – фактор взаимосвязи между гипертрофией жировой ткани и нарушением функций адипоцита. Так, диа-

метр гипертрофированного адипоцита может достигать 150 мкм, что больше нормальной дистанции диффузии молекулы кислорода внутри ткани [Lolmède K. et al., 2003]. Эти данные позволяют говорить о том, что гипоксия жировой ткани в большей мере связана с увеличением расстояния между отдельным адипоцитом и капилляром и может иметь место, когда разрастание жировой ткани сопровождается ее неадекватной васкуляризацией. Развитие гипоксии показано на нескольких моделях ожирения [Ye J. et al., 2007; Rausch M. E. et al., 2008] и у пациентов с ожирением [Fleischmann E. et al., 2005]. 1 % кислорода – уровень оксигенации, который широко используется в in vitro исследованиях при моделировании гипоксии, что эквивалентно парциальному давлению кислорода 7,6 мм ртутного столба и соответствует таковому в ЖТ мышей линии ob/ob [Ye J. et al., 2007; Trayhurn P. et al., 2008]. В исследованиях адипоцитов in vitro показано, что гипоксия стимулирует секрецию многих адипоцитокинов, включая ангиопоэтин-подобный белок 4 (angiopoietin-like protein 4 = ALP 4), ИЛ-6, лептин, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor – MIF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) [Trayhurn P. et al., 2008]. Гипоксия жировой ткани человека приводит к значительному усилению экспрессии генов ГЛЮТ-1, содержанию белка и транспорта глюкозы в адипоцит. Это свидетельствует о том, что низкое давление кислорода стимулирует утилизацию глюкозы [Wood I. S. et al., 2007]. Таким образом, гипоксия в разрастающейся жировой ткани является потенциально патогенным фактором, который способен вызвать стресс и воспаление в этой ткани, что приводит к ее дисфункциям.

- **Метаболические расстройства (стрессы) жировой ткани**

Ожирение является причиной развития нескольких разновидностей стресса жировой ткани: метаболического, окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР) [Rudich A. et al., 2007]. Активация стресс-респонсивных путей приводит к множественным нарушениям обмена, хроническому воспалению и эндокринологическим расстройствам, о чем подробно будет сказано ниже, в разделе 1.7.5.

Окислительный стресс всегда сопровождает ожирение [Rudich A. et al., 2007]. Одним из доказательств окислительного стресса, охватывающего жировую ткань мышей с ожирением, является повышенное содержание окисленных белков в этой ткани [Grimsrud P. A. et al., 2007]. У человека при ожирении сложно непосредственно в жировой ткани определить содержание маркеров окислительного стресса, однако в ткани происходит усиленная экспрессия фермента adenine dinucleotide phosphate:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), который защищает клетки от окислительного стресса. В этом случае интенсивность экспрессии фермента коррелирует с параметрами ожирения и резистентности к инсулину [Palming J. et al., 2007]. В рамках Framingham Heart Study было установлено, что масса вис-

церального и подкожного жиров коррелирует с содержанием маркеров окислительного стресса [Pou K. M., 2007].

У лиц с ожирением в жировой ткани происходят более интенсивный липолиз ТАГ и поглощение НЭЖК тканью по сравнению с нормой [Schenk S. et al., 2008]. Эти явления играют существенную роль в формировании резистентности к инсулину жировой ткани. Такая повышенная доступность глюкозы и НЭЖК при ожирении или гиперкалорийном питании генерирует дополнительный метаболический стресс, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации промежуточных метаболитов. В отличие от скелетных мышц и печени, непосредственный эффект повышенного потока глюкозы и НЭЖК в жировой ткани исследован в меньшей степени.

Стресс ЭПР является результатом функциональной перегрузки этой внутриклеточной структуры, участвующей в синтезе белка и в элиминации поврежденных белков [Rudich A. et al., 2007]. В норме белки подвергаются фолдингу и соединяются с шаперонами на поверхности ЭПР [Eizirik D. L. et al., 2008]. При гипоксии или в условиях наплыва промежуточных метаболитов на ЭПР начинает активироваться каскад unfolded protein response [Schenk S. et al., 2008]. Это явление вызывает индукцию транскрипции генов, чьи продукты участвуют в фолдинге, модификации и деградации белков, способствуя ослаблению стресса ЭПР [Eizirik D. L. et al., 2008], увеличению активности JNK и IKKβ и экспрессии провоспалительных цитокинов [Eizirik D. L. et al., 2008]. Иными словами, при ожирении усиление потока нутриентов вызывает в жировой ткани многоуровневый стресс, который, в свою очередь, индуцирует воспаление в жировой ткани и ее дисфункции.

- **Роль стресс-респонсивных сигнальных путей в опосредовании дисфункций жировой ткани**

Активация стресс-респонсивных сигнальных путей приводит к множественным нарушениям обмена и активации воспалительных явлений, что и является причиной развития определенных заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Клетки, в том числе и адипоцит, реагируя на внешние и внутренние стресс-сигналы, запускают стресс-респонсивные сигнальные пути. Наиболее изученным среди них является IKK/NF-kB путь, а также киназосодержащие пути, в которых сигналы передаются посредством стресс-активируемых протеинкиназ: p38 MAPK, JNK, mTOR-киназой и изоформами ПКС – δ, -ε и -θ [Hirosumi J. et al., 2002; Shoelson S. E. et al., 2003; Arkan M. C. et al., 2005]. Активированные киназы, в свою очередь, фосфорилируют различные белки по остаткам сер-/тре- и этим изменяют их функции. JNK относится к киназе MAPK; установлена ее роль в развитии резистентности к инсулину. С участием этой киназы происходит фосфорилирование IRS-1 по сер-307 у мышей (по сер-312 у человека), в результате чего теряется способность IRS-1 фосфорилировать остатки тир- в

ПКВ/Akt, что необходимо для проведения сигнала «вниз по течению» [Shoelson S. E. et al., 2006]. IKK также способна непосредственно фосфорилировать IRS-1 [Gao Z. et al., 2002]. Фосфорилирование ингибиторной единицы транскрипционного фактора NF-kB приводит к усилению протеосомальной деградации комплекса p65-p55, а значит, и его перенос в ядро [Karin M. et al., 2004]. Активация p38 МАРК также участвует в формировании резистентности к инсулину адипоцитов за счет регуляции транскрипции генов ГЛЮТ4 и фосфоинозитидфосфатазы [Carlson C. J. et al., 2003]. В итоге происходит экспрессия определенных генов, что приводит к изменению функций адипоцитов, включая снижение их чувствительности к действию инсулина, а также меняются экспрессия и секреция провоспалительных цитокинов [Rudich A. et al., 2007].

Показано, при ожирении у человека в жировой ткани сальника брюшной полости экспрессируется в 1,5–2,5 раза больше p38 MAPK, ERK2, JNK1 и IKKβ, чем в подкожном жире. При этом жировая ткань сальника содержит больше фосфорилированных, то есть активированных форм этих киназ. В адипоцитах сальника по сравнению с таковыми подкожного жира показано также более высокое содержание как белка Akt/ПКВ, так и фосфорилированных форм этой протеинкиназы.

Более интенсивная экспрессия p38 МАРК и JNK в висцеральной жировой ткани показана не только по сравнению с подкожным жиром, но и по сравнению с висцеральным жиром лиц без ожирения [Bashan N. et al., 2007]. Мыши с дефицитом по JNK1 в жировой ткани хорошо сопротивляются развитию резистентности к инсулину в печени при их содержании на диете с высоким содержанием жира [Sabio G. et al., 2008]. Зависимая от JNK1 секреция провоспалительного цитокина ИЛ-6 в жировой ткани приводит к экспрессии SOCS3 – белка-индуктора резистентности к инсулину в печени [Sabio G. et al., 2008]. Эти примеры свидетельствуют о том, что активация стресс-респонсивных сигнальных путей в жировой ткани лежит в основе усиления секреции ею провоспалительных и диабетогенных адипокинов.

Состояние окислительного стресса всегда сопровождает ожирение [Rudich A. et al., 2007]. В жировой ткани мышей с ожирением существенно повышено содержание окисленных белков [Grimsrud P. A. et al., 2007]. У человека при ожирении в жировой ткани показана усиленная экспрессия фермента adenine dinucleotide phosphate:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), который защищает клетки от окислительного стресса; интенсивность экспрессии коррелирует с параметрами ожирения и выраженностью резистентности к инсулину [Palming J. et al., 2007]. В рамках программы «Framingham Heart Study» было установлено, что масса висцеральной и подкожной жировой тканей позитивно коррелирует с наличием маркеров окислительного стресса в ткани [Pou K. M., 2007].

- **Связь дисфункций жировой ткани с секрецией ею цитокинов и адипокинов**

Жировая ткань секретирует многие про- и антивоспалительные факторы и участвует, таким образом, в повышении содержания маркеров воспаления в крови у пациентов с ожирением. Среди провоспалительных цитокинов и адипокинов необходимо отметить: ФНО-α , интерферон-γ, С-реактивный белок, ИЛ-1,-6 и ИЛ-8, фибриноген, гаптоглобин, металлотионеин, програнулин, transforming growth factor-β (TGF- β), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), serum amyloid A (SAA) protein, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 б [Bluher M. et. al., 2005; Bluher M., 2008; Guilherme A. et al., 2008]. Кроме того, установлено, что концентрация в крови RBP-4 [Kloting N. et al., 2007], васпина [Youn B. S. et al., 2008], програнулина [Youn B. S. et al., 2008] и эндоканнабиноидов [Engeli S., 2008] повышена у пациентов с ожирением и коррелирует с массой жировой ткани, ее распределением и чувствительностью к инсулину. Продукция молекул, являющихся антивоспалительными медиаторами (адипонектин и ИЛ-10), у лиц с ожирением существенно снижена [Stefan N., Stumvoll M., 2002; Schinner S. et al., 2008]. Дисфункция жировой ткани приводит к усилению синтеза противовоспалительных, атерогенных и диабетогенных адипокинов.

- **Воспалительные явления в жировой ткани**

Ряд факторов, включая гипертрофию адипоцитов, гипоксию и стресс, способны непосредственно или как следствие приводить к активации воспалительного процесса в жировой ткани. Ожирение и воспаление – высокоинтегрированые процессы в патогенезе резистентности к инсулину, СД и атеросклероза [Bluher M., 2008].

Показано, что жировая ткань грызунов и человека именно в условиях начинающегося ожирения становится мишенью для инфильтрации макрофагами [Weisberg S. P., 2003]. Многие исследования показали, что инфильтрация макрофагами пропорциональна увеличению ИМТ, росту массы жировой ткани и гипертрофии адипоцитов [Harman-Boehm I. et al., 2007]. Исследования по трансплантации клеток костного мозга облученным мышам показали, что макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань, происходят из костного мозга [Weisberg S. P. et al., 2003]. Макрофаги рекрутируются в ответ на гибель гипертрофированных адипоцитов и формируют «коронаподобные» структуры, полностью окружая адипоцит [Cinti S. et al., 2005]. В исследованиях подкожного жира человека показано, что инфильтрация ткани макрофагами ассоциирована с тканеспецифическим изменением обмена глюкозы и с альтерацией локальной продукции маетаболически активных цитокинов, включая адипонектин и monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) [Boschmann M. et al., 2005]. Усиленная секреция жировой тканью провоспалительных цитокинов (MCP1 и колониестимулирующего фактора 1 и 3) привлекает моноциты из кровяного русла [Curat C. A. et al.,

2004]. Сравнительно недавно выделен програнулин – новый маркер хронического воспаления при ожирении, который четко отражает степень инфильтрации жировой ткани макрофагами [Youn B. S. et al., 2008]. Кроме того, эндотелиальные клетки жировой ткани могут играть дополнительную роль в воспалении этой ткани, и нельзя исключать возможность того, что преадипоциты жировой ткани в определенных условиях могут быть конверсированы в макрофаги [Bluher M., 2008]. Несколько косвенных фактов указывают на усиление инфильтрации макрофагами жира брюшного сальника [Curat C. A. et al., 2004]. Инфильтрация макрофагами жира сальника, но не подкожного жира, хорошо ассоциирована с клиническими параметрами ожирения [Harman-Boehm I. et al., 2007] и с некоторыми гистологическими изменениями в биоптатах печени [Cancello R., Clement K., 2006]. Мы показали, что преимущественная инфильтрация макрофагами жира сальника – феномен, который частично может быть объяснен более активной экспрессией молекул – хемоаттрактантов: MCP1 и колониестимулирующий фактор 1 [Harman-Boehm I. et al., 2007].

Гипоксия жировой ткани может быть одним из факторов привлечения и удержания макрофагов в жировой ткани, поскольку индуцируемый гипоксией фактор – 1α (hypoxia inducible factor-1б HIF-1б) – транскрипционный фактор, который оверэкспрессируется при гипоксии, в том числе и в жировой ткани при ожирении. Экспрессия 1α уменьшается при снижении массы тела [Cancello R. et al., 2005].

Эти данные свидетельствуют о том, что при ожирении в жировой ткани имеются гипоксические области с усиленной локальной экспрессией стимулированных гипоксией хемоаттрактантных факторов [Cancello R., Clement K., 2006].

Показано, что субфенотипы макрофагов подкожного жира отличаются у лиц с нормальным весом и у пациентов с ожирением [Bourlier V. et al., 2008]. Вместе с тем, макрофаги М2-субтипа секретируют значительное количество воспалительных цитокинов, которые участвуют в формировании резистентности к инсулину при ожирении [Zeyda M. et al., 2007].

Увеличение числа макрофагов в жировой ткани может вызвать усиление синтеза провоспалительных цитокинов. В частности, увеличение концентрации ФНО-α, ИЛ-6 и резистина, продуцируемых активированными макрофагами, может непосредственно участвовать в механизме изменения чувствительности к инсулину в различных по локализации депо жира [Blucher M., 2008]. На рисунке 10 представлена модель патогенеза дисфункций жировой ткани.

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов жировой тканью при ожирении активно участвует в формировании резистентности к инсулину в печени, скелетных мышцах и других органах.

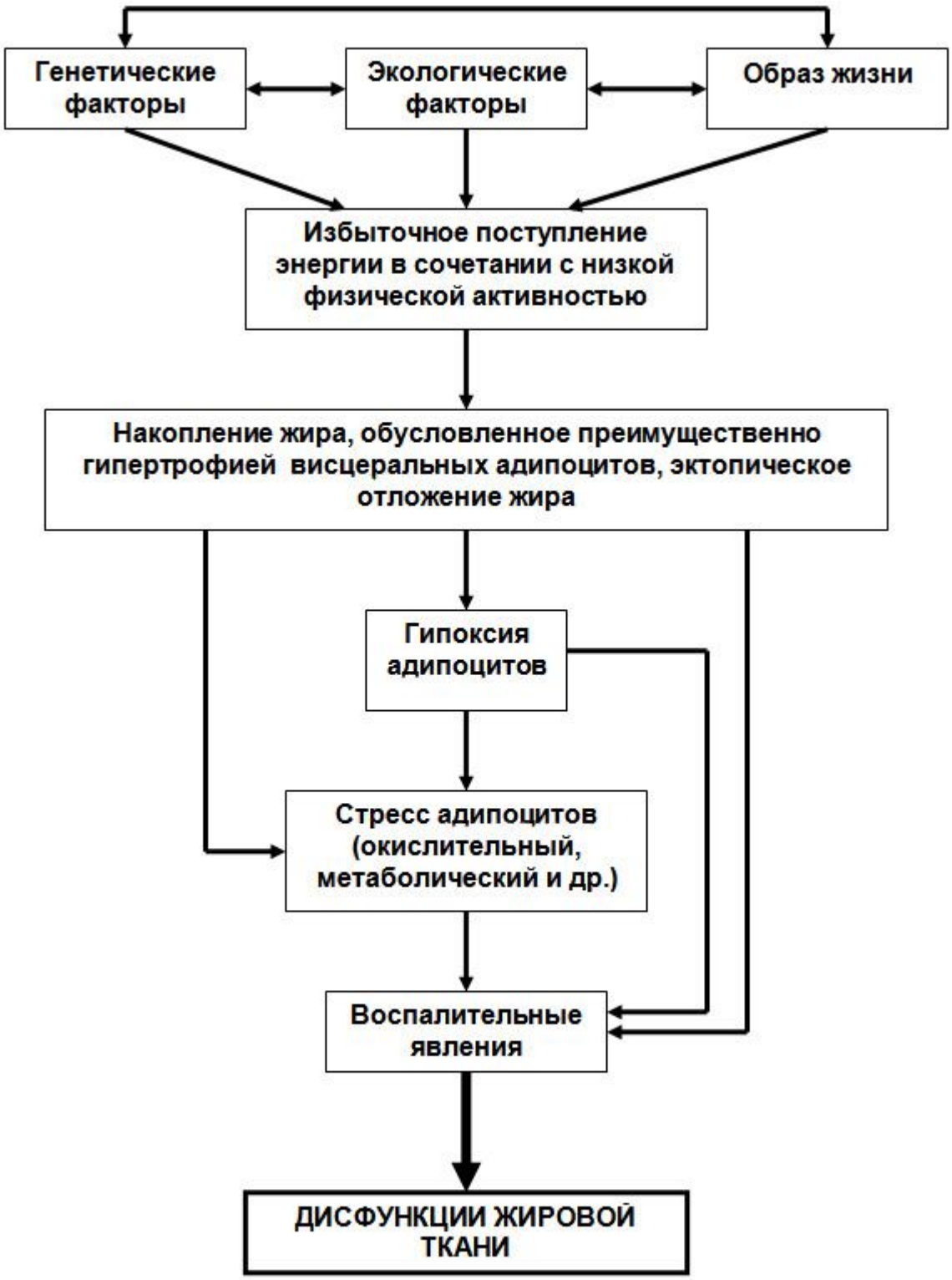


Рис. 10. Схема формирования дисфункций жировой ткани при ожирении (Bluher M., 2009)

На рисунке 11 в сравнительном аспекте представлены профили экспрессии генов в адипоцитах висцерального и подкожного жиров. Адипоциты обоих жировых депо экспрессируют широкий спектр генов, кодирующих секреторные белки, большая часть которых – биоактивные молекулы: факторы роста, цитокины и др. [Maeda K. et al., 1997]. При ожирении, особенно в случае преимущественного накопления висцерального жира, существенно усиливаются синтез и секреция тех адипокинов, которые участвуют в этиопатогенезе метаболического синдрома.

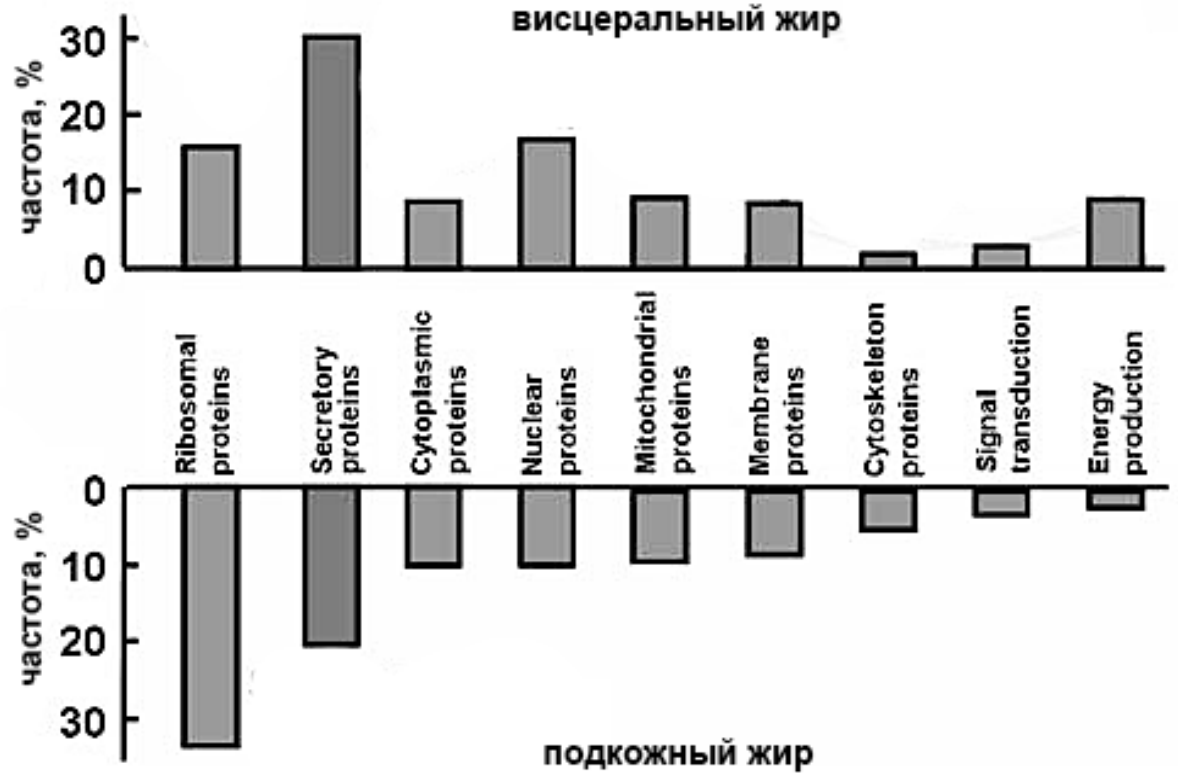


Рис. 11. Профиль экспрессии генов в адипоцитах подкожной и висцеральной жировой ткани человека (Matsuzawa Y., 2008)

- **Роль сигнализации инсулином в адипоцитах и нарушений метаболизма адипоцитов в механизме развития ожирения**

В механизме развития ожирения необходимо участие инсулиновой сигнализации в адипоцитах. На это указывают исследования на мышах с нокаутом по генам, кодирующим рецептор к инсулину в адипоцитах. Эти мыши устойчивы к ожирению [Bluher M. et al., 2002].

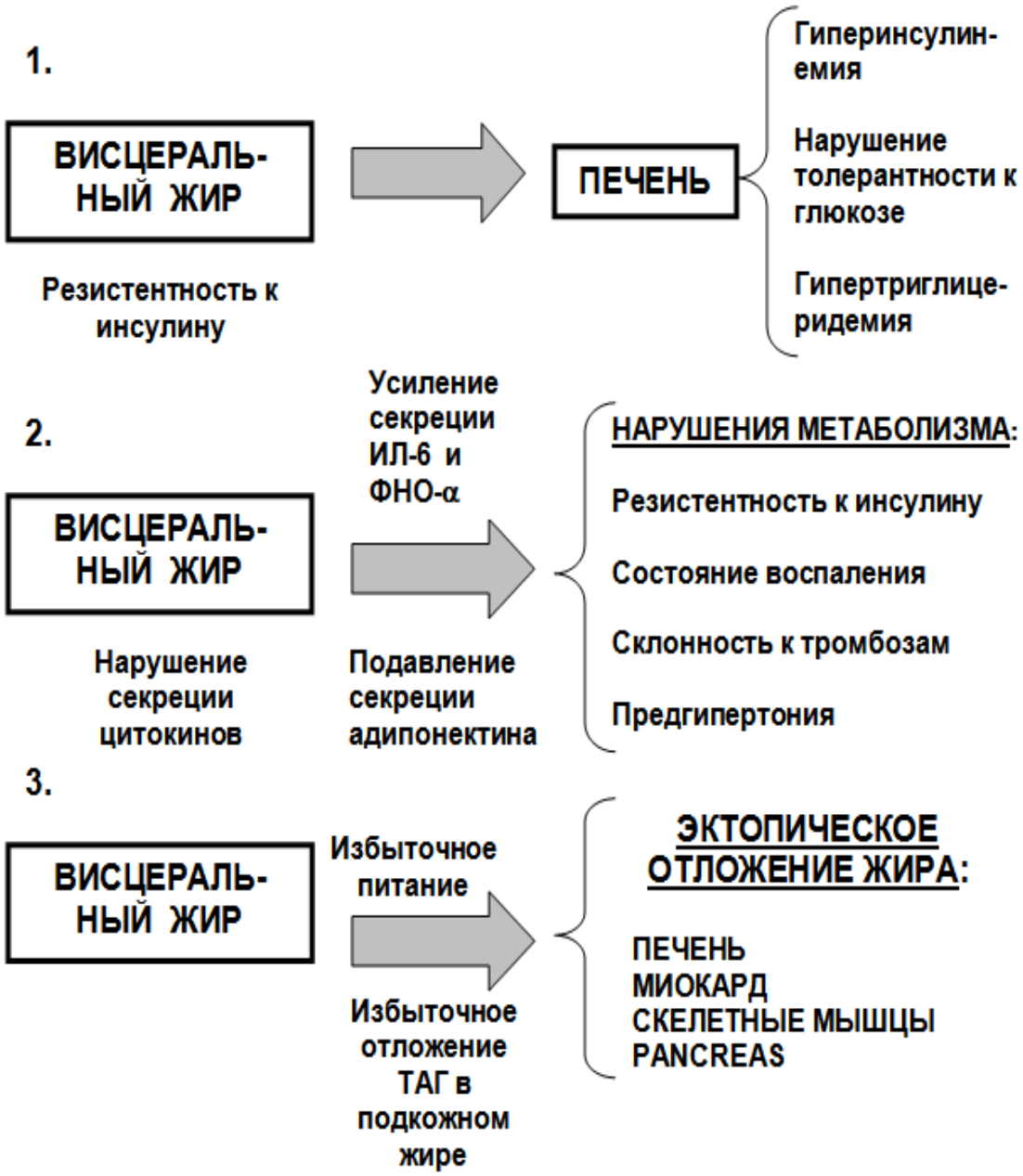


Рис. 12. Роль висцерального ожирения в нарушениях обменных процессов и формировании резистентности к инсулину

1. Усиленный поток НЭЖК, обусловленный активацией липолиза ТАГ в висцеральном жире, доставляется в печень с кровью портальной вены и вызывает нарушения метаболических процессов в печени. В результате формируются гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и

системная гипер-ТАГ-емия (благодаря усилению секреции печенью ЛПОНП).

2. Жировая ткань – эндокринный орган и источник многих воспалительных цитокинов (в первую очередь ИЛ-6 и ФНО-А). Цитокины участвуют не только в формировании воспалительного статуса организма, но и в развитии резистентности к инсулину, артериальной гипертензии и тромбозам.

3. Висцеральное ожирение сопровождается эктопическим отложением жира.

Эффект повышения чувствительности к лептину при DGAT1-дефиците проявляется как в генетической модели ожирения с лептин-резистентностью, так и в генетической модели ожирения с лептин-дефицитом, что может частично объясняться усилением эффекта лептина на периферические ткани, хотя. механизм этого явления не ясен. Белок перилипин покрывает снаружи липидную каплю в адипоците. Полагают, что этот белок способен модулировать активность гидролиза ТАГ. Мыши с отсутствием перилипина худые в связи с конституционно активированным липлизом в адипоцитах, и они хорошо сопротивляются ожирению, вызванному диетой с высоким содержанием жира [Martinez-Botas J. et al., 2000; Tansey J. T. et al., 2001]. Такая устойчивость к ожирению, связанная с усиленными метаболическими процессами, пока также не объяснена.

Повышенная системная экспозиция с глюкокортикоидами (ГК) индуцирует ожирение, но у многих больных ожирением отсутствует повышение КГ в крови. Фермент 11β-гидроксистероид дегидрогеназа 1 (HSD-1) участвует в локальной реактивации ГК из инактивированных метаболитов. Этот фермент экспрессируется в адипоцитах, и при ожирении его экспрессия усилена [Rask E. et al., 2001]. Трансгенная оверэкспрессия этого фермента в жире приводит к ожирению с накоплением потенциально наиболее опасного жира – висцерального, что указывает на возможную роль этого фермента в формировании ожирения и его осложнений [Masuzaki H. et al., 2001]. На рисунке 12 представлена схема, иллюстрирующая участие висцерального жира в нарушениях метаболизма и формировании резистентности к инсулину.

Таким образом, дисфункции жировой ткани являются первичными событиями в процессе формирования ожирения и его осложнений. Дисфункции жировой ткани начинаются с гипертрофии адипоцитов, далее присоединяются гипоксия и развитие стресс- и воспалительных явлений. Дисфункции жировой ткани часто формируются еще до того, как становится возможным зафиксировать на основе оценки ИМТ переход от избыточной массы тела (25,0–29,9 кг/м^2) к ожирению I степени (30,0–34,9 кг/м^2) [Bluher M., 2009].

1.7. Молекулярные механизмы сигнализации инсулином и формирование резистентности тканей к инсулину при ожирении

1.7.1. Синтез инсулина в β-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы

Инсулин секретируется β-клетками в виде неактивного одноцепочечного предшественника – препроинсулина, содержащего сигнальную последовательность, благодаря которой он сначала помещается в секреторную везикулу. Удаление сигнальной последовательности путем лимитированного протеолиза приводит к образованию проинсулина. В ответ на увеличение в крови концентрации глюкозы или аминокислот происходят секреция проинсулина β-клетками и его превращение в активную форму под влиянием специфических протеаз.

Активный инсулин – молекула, состоящая из двух цепей: A и B, которые связаны двумя дисульфидными мостиками [Melloul D. et al., 2002]. Основная роль инсулина – контроль (энергетического) гомеостаза путем обеспечения транспорта глюкозы в клетки инсулин-респонсивных тканей (прежде всего мышц и жировой ткани) с одновременным подавлением продукции глюкозы печенью (ингибирование глюконеогенеза и гликогенолиза). Инсулин регулирует обмен липидов путем стимуляции синтеза липидов в печени и в адипоцитах, одновременно ингибируя липолиз. Инсулин также необходим для поглощения клетками аминокислот и синтеза белка [Sesti G., 2006]. Плейотропное действие инсулина обеспечивает сохранение клеточного гомеостаза и стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеток.

1.7.2. Классический путь проведения сигнала от инсулина в инсулин-респонсивных тканях

Сигнальный путь инсулина начинается с активации рецептора к инсулину, относящемуся к семейству рецепторов с тирозинкиназной активностью [Ogawa W. et al., 1998]. Молекула инсулина связывается с α-субъединицей рецептора, что приводит к аутофосфорилированию тирозина в β-субъединице [Saltiel A. R., Kahn C. R., 2001; Bloch-Damti A., Bashan N., 2005]. Рецептор аутофосфорилируется по различным остаткам тирозина.

В отличие от большинства рецепторов с тирозинкиназной активностью, активированный рецептор к инсулину непосредственно фосфорилирует субстраты инсулинового рецептора: insulin receptor substrates (IRS-1, -2, 3 и -4) по нескольким остаткам тирозина. Среди четырех представителей семейства IRS, участвующих в сигнализации инсулином, IRS-1 и -2 – наиболее значимы для транспорта глюкозы [Kriauciunas K. M. et al., 2000; Saltiel A. R., Kahn C. R., 2001]. Субклеточное распределение этих белков между цитоплазмой и компартментом мембраны играет решающую роль в

трансмиссии ответа на инсулин [Anai M. et al., 1998; Kriauciunas K. M. et al., 2000]. Фосфорилированная по тирозину молекула IRS становится сайтом связывания с сигнальными молекулами, содержащими SH-2 (Src-homology-2) домен. К их числу относятся: фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), GRB-2/mSOS и SHP-2. Эти молекулы связываются с фосфорилированными остатками тирозина в IRS-белке, образуя сигнальный комплекс, обеспечивающий сигнализацию «вниз по течению». PI3K – главный медиатор сигнала метаболического и митогенного действия инсулина. Сигнальный комплекс состоит из p85 регуляторной субъединицы, которая связывается с IRS и p110 каталитической субъединицы. После связывания p85 с IRS происходит увеличение каталитической активности в p110. В результате происходит фосфорилирование ее субстрата – $PtdIns(4,5)P_2$ в позиции 3 инозитолового кольца с образованием $PtdIns(3,4,5)P_3$ [Bloch-Damti A., Bashan N., 2005]. Вторичный посредник $PtdIns(3,4,5)P_3$ аллостерически активирует 3-фосфоинозитид-зависимую киназу (PDK-1), с участием которой фосфорилируется сер-/тре-киназа Akt/ПКВ по остатку сер-308. Одновременно происходит инсулин-зависимая мобилизация молекулы mTOR, которая также участвует в фосфорилированиии Akt/ПКВ, но уже по остатку сер-473 [Ikenoue T. et al., 2008; Kleiman E. et al., 2009]. В результате этих событий активированная киназа Akt/ПКВ переходит из цитоплазмы в клеточную мембрану. Одной из мишеней Akt/ПКВ является белок AS160, содержащий Rab-GTPase домен, ответственный за перемещение ГЛЮТ-4 в цитоплазматическую мембрану [Sano H. et al., 2003; Cartee G. D., Wojtaszewski J. F., 2007]. После встраивания ГЛЮТ-4 в мембрану начинается перенос глюкозы путем процесса облегченной диффузии.

Следует подчеркнуть, что фосфорилирование IRS по остаткам сер- с участием различных инсулин-зависимых сериновых киназ – нормальные явления, благодаря которым сигнальный каскад от инсулина, по принципу обратной связи, осуществляет негативный самоконтроль [Taniguchi C. M. et al., 2006]. Однако сверхактивность таких сериновых киназ – важнейший механизм индукции или усугубления тяжести резистентности к инсулину (подробнее в разделе 1.7.5.).

Инсулин, помимо сигнализации через PI3K, способен активировать митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) – ERK, которая приводит к экспрессии генов белков клеточной пролиферации и дифференциации. После фосфорилирования IRS-1/2 происходит рекрутирование адапторных белков GRB-2 и SOS, которые совместно стимулируют тирозинфосфатазу SHP-2, что активирует мембраносвязанный Ras. Активация белка Ras запускает каскад киназ, что приводит к переносу ERK в ядро и экспрессии соответствующих генов [Saltiel A. R., Kahn C. R., 2001].

В инсулин-респонсивных тканях инсулин активирует еще один сигнальный путь, который тоже участвует в обеспечении транспорта глюкозы.

В рамках этого сигнального пути происходит фосфорилирование тирозина в протоонкогене Cb1. Cb1 ассоциируется с адапторным белком

CAP, который содержит три SH3 домена и домен sorbin homology (SoHo). SoHo-домен фосфорилированного комплекса Cb1–CAP позволяет ему перемещаться в липидный рафт плазматической мембраны, где он ассоциируется с белком флотилином. В области этого рафта формируется сигнальный комплекс, который активирует малый G-белок – TC10. TC10 действует как второй сигнал, под действием которого в плазматическую мембрану из цитоплазмы рекрутируется ГЛЮТ-4 [Saltiel A. R., Kahn C. R., 2001; Pirola L. et al., 2004].

1.7.3. Молекулярные основы формирования резистентности к инсулину при ожирении

В общих чертах, резистентность к инсулину – это состояние, при котором у клеток организма отсутствует метаболический ответ на действие инсулина, как эндогенного, так и экзогенного. Концепция инсулинорезистентности охватывает все физиологические эффекты гормона: его влияние на обмен углеводов, липидов и белков. Продукция инсулина β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы не прекращается, но вследствие резистентности к инсулину клетки организма теряют способность поглощать глюкозу, что приводит к повышению ее концентрации в крови.

На начальных фазах формирования резистентности к инсулину β-клетки компенсаторно усиливают синтез и секрецию инсулина. Концентрация гормона в крови повышается, что позволяет стабилизировать умеренную гипергликемию или даже нормализовать содержание глюкозы. Когда компенсаторное усиление синтеза инсулина заканчивается, формируется фаза декомпенсированной резистентности к инсулину, для которой характерна постпрандиальная гипергликемия. Если пациент с декомпенсированной резистентностью к инсулину голодает, то это состояние всегда сопровождается выраженной гипергликемией, чего не бывает при голодании практически здорового человека. В конечном счете, системная резистентность к инсулину трансформируется в сахарный диабет II типа, при котором гипергликемия становится постоянным явлением.

1.7.4. Механизмы формирования резистентности к инсулину адипоцитов при ожирении

Резистентность к инсулину в жировой ткани проявляет себя слабым подавлением липолиза аккумулированного ТАГ под влиянием инсулина, что приводит к увеличению концентрации в крови НЭЖК. Иными словами, при ожирении [Campbell P. J. et al., 1994; Jensen M. D. et al., 1998] и у больных СД II типа [Groop L. C. et al., 1991] сдерживающее действие инсулина на рост НЭЖК в крови ослабевает. Полагают, что первичное нарушение поглощения глюкозы жировой тканью затем приводит к формированию резистентности к инсулину в мышцах и печени, то есть в конечном итоге формируется системная инсулинорезистентность [Abel E. D. et al., 2001]. Имеются данные, позволяющие утверждать, что жировая ткань – не

просто мишень для инсулина, эта ткань способна модулировать эффекты гормона на других его органах-мишенях [Shepherd P. R. et al., 1993; Tozzo E. et al., 1997].

Большое значение имеет сигнализация инсулином в функционировании эндотелия сосудов. В норме инсулин запускает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [Montagnani M. et al., 2001], что необходимо для регуляции тонуса сосудистых стенок [Baron A. D. et al., 1995]. Одним из характерных осложнений ожирения является атеросклеротическое повреждение сосудов, в основе которого лежит нарушение инсулин-опосредованной вазодилатации [Steinberg H. O. et al., 1996; Arcaro G. et al., 1999].

1.7.5. Механизмы формирования резистентности к инсулину клеток скелетных мышц и печени при алиментарном ожирении

При содержании животных на диете с высоким содержанием жира периферическая резистентность к инсулину (прежде всего в скелетных мышцах) становится результатом формирования резистентности к гормону в печени [Lee D.-E. et al., 2009]. Резистентность к инсулину клеток печени и скелетных мышц при ожирении имеет полигенный характер. Хорошо обоснована роль следующих факторов.

- **Повышение концентрации НЭЖК в крови**

Работами многих исследователей показано, что стойкое повышение концентрации в крови НЭЖК подавляет сигнализацию инсулином в скелетных мышцах. Усиленный поток НЭЖК в клетки инсулин-респонсивных тканей приводит к накоплению в них ряда метаболитов, прежде всего ДАГ. ДАГ – сигнальная молекула, один из активаторов семейства ПКС. В экспериментах установлено, что накопление липидов в скелетных мышцах связано с активацией некоторых изоформ семейства ПКС. Связь между ДАГ-опосредованной активацией ПКС и формированием резистентности к инсулину мышц показана и у человека [Itani S. I. et al., 2002].

Посредством активации стресс-респонсивных киназ избыточный поток жирных кислот создает условия для фосфорилирования молекул IRS-1 и -2 не по остаткам тирозина, а по остаткам серина/треонина. В результате этого у IRS-1 и -2 существенно снижает способность активировать фосфатидилинозитол 3 киназу (PI3-киназу), что лежит в основе подавления транспорта глюкозы внутрь клетки [Shulman G. I., 2000; Yu C. et al., 2002].

Причиной «неправильного» фосфорилирования молекул IRS может быть активация сериновой ПКС-θ, поскольку в эксперименте показано, что быстрое повышение концентрации НЭЖК в крови животного и ее поддержание в течение 5 часов приводит к активации этой изоформы ПК в мышцах. В частности показано, что ПКС может фосфорилировать IRS-1 по остаткам серина-1101, что блокирует инсулин-зависимое фосфорилирование IRS-1 по тирозину [Li Y. et al., 2004].

В результате значительно снижается фосфорилирование IRS-1 по остаткам тирозина [Griffin M. E. et al., 1999]. Эти данные согласуются с результатами применения ЯМР-спектрокопии, показавшими, что резистентность к инсулину, индуцированная НЭЖК, сопряжена с нарушением трансмембранного транспорта глюкозы [Roden M. et al., 1996]. Это является прямым результатом подавления передачи сигнала по цепочке: рецептор к инсулину → IRS-1 → PI3-киназа.

Одним из подтверждений участия ПКС и в механизме формирования резистентности к инсулину скелетных мышц являются данные, полученные в более поздних исследованиях. Так, мыши, у которых отсутствовала ПКС, не приобретали резистентность к инсулину мышц в результате острой инфузии интралипид-гепариновой смеси, которая у нормальных животных всегда приводила к потере чувствительности мышц к инсулину [Kim J. K. et al., 2004a]. Мыши с нокаутом по ПКС-θ после 14-недельного содержания на диете с повышенным содержанием жира проявляли некоторую склонность к росту массы жировой ткани, что сопровождалось инсулинорезистентностью мышц и адипоцитов [Gao Z. et al., 2007]. Таким образом, дефицит ПКС может препятствовать развитию резистентности к инсулину в условиях острой нагрузки липидами, в то время как хроническая диета с высоким содержанием жира все же нарушает чувствительность к инсулину и не может быть предотвращена удалением этой изоформы ПКС. Видимо, в последнем случае отсутствие ПКС может быть компенсировано участием каких-то других изоформ ПКС и привести к формированию резистентности к инсулину скелетных мышц.

Механизм инсулинорезистентности в печени отличается от такового у скелетных мышц и жировой ткани. Транспорт глюкозы в адипоциты и мышечные клетки опосредован инсулинзависимым ГЛЮТ-4, в то время как в гепатоциты глюкоза из крови проникает путем пассивной диффузии с участием нечувствительного к инсулину ГЛЮТ-2 [Uldry M. et al., 2002].

Резистентность к инсулину скелетных мышц и адипоцитов в первую очередь выражается в форме отсутствия транспорта глюкозы в клетки вследствие отмены встраивания в плазматическую мембрану ГЛЮТ4. Механизм этого процесса схематично представлен на рисунке 13.

Резистентность к инсулину клеток печени выражается в отсутствии основных метаболических ответов гепатоцитов на гормон: нет активации синтеза гликогена и липогенеза, а также не происходит подавления пути глюконеогенеза [Dong X. C. et al., 2008; Benito M., 2011]. Нарушение проведения сигнала от инсулина происходит в гепатоцитах на этапе IRS-2/PI3-киназы. Неактивная PI3-киназа теряет возможность путем фосфорилирования активировать протеинкиназу Akt/ПКВ, и далее не происходит активации GSK-3 (киназы-3 гликогенсинтазы) и ПКС-θ, что не позволяет запустить синтез гликогена.

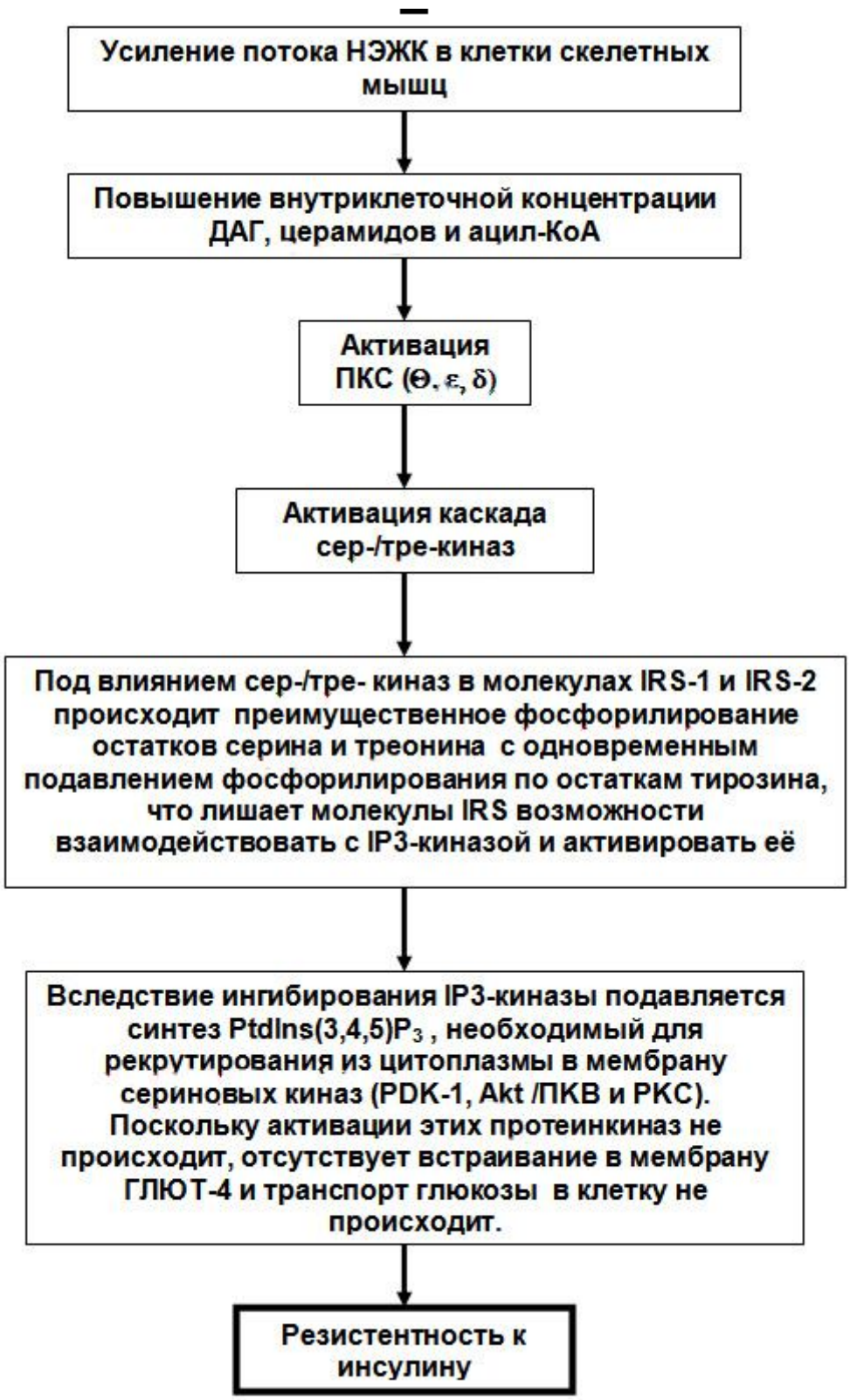


Рис. 13. Общая схема формирования резистентности к инсулину скелетных мышц и адипоцитов

В норме активная GSK-3 фосфорилирует ферменты глюконеогенза: фосфоенолпируваткарбоксикиназу и глюкозо-6-фосфатазу, что вызывает их ингибирование [Lochhead P. A et al., 2001]. В условиях резистентности гепатоцитов к инсулину неактивная GSK-3 теряет способность подавлять

путь глюконеогенеза. В физиологических условиях глюконеогенез активируется также с участием инсулин-респонсивного транскрипционного фактора forkhead box protein O1 (FOXO1).

Важно, что активность FOXO1 регулируется путем фосфорилирования различных его сайтов [Rena G. Et al., 1999]. В норме биологически активная (фосфорилированная) форма транскрипционного фактора связана с инсулин-респонсивной последовательностью промотера глюкозо-6-фосфатазы. Она ускоряет транскрипцию кодирующего гена, тем самым косвенно стимулируя продукцию глюкозы печенью [Nakae J. et al., 2001]. В случае фосфорилирования FOXO1 с участием Akt по остаткам треонина-24, серина-256 и серина-319, транскрипционный фактор покидает ядро и в цитоплазме подвергается протеолитической деградации [Matsuzaki H et al., 2003]. Такое фосфорилирование необратимо, что позволяет длительно сохранять ингибирующий эффект инсулина на обмен глюкозы в печени.

Таким образом, в условиях нормальной чувствительности гепатоцитов к инсулину фосфорилирование FOXO1 с участием Akt приводит к подавлению продукции глюкозы печенью, что обусловлено снижением трасскрипции глюкозо-6-фосфатазы. В случае резистентности гепатоцитов к инсулину этот механизм не реализуется, поскольку Akt не активна (вследствие инактивации PI3-киназы) и продукция глюкозы продолжается (рис. 14).

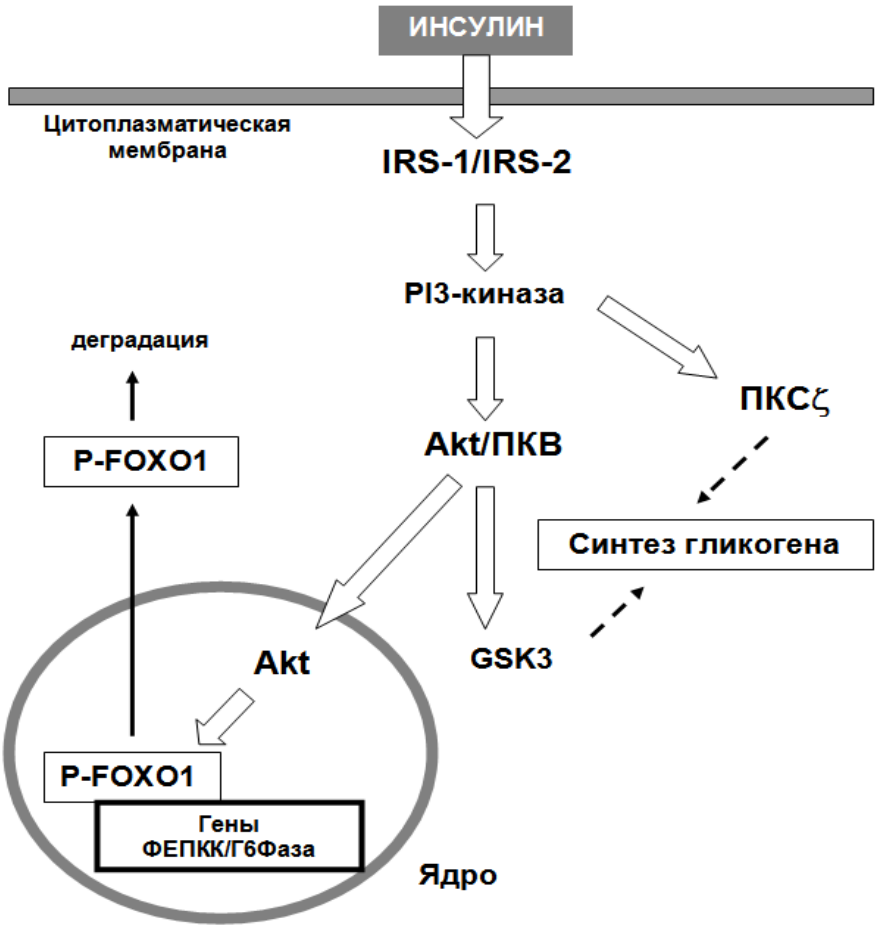


Рис. 14. Схема формирования резистентности к инсулину клеток печени

Повышенная концентрации НЭЖК в крови приводит к подавлению эффекта инсулина на продукцию глюкозы в печени. В исследованиях in vitro показано, что НЭЖК стимулируют глюконеогенез [Williamson J. R. et al., 1969] через усиление продукции АТФ и НАДН [Wilkinson M. et al., 2007] и посредством стимуляции экспрессии генов ферментов глюконеогенеза [Antras-Ferry J. et al., 1994]. Длительное содержание крыс на диете с высоким содержанием жира приводит к формированию в гепатоцитах высокого значения соотношения активностей глюкозо-6-фосфатаза/гексокиназа, что способствует выходу глюкозы из печени в кровоток [Oakes N. D. et al., 1997].

В более поздних исследованиях было установлено, что в развитии резистентности к инсулину печени также активно участвуют определенные изоформы ПКС.

ПКС относятся к большому семейству серин/треониновых киназ, подразделяющихся на три категории [Miyake Y. et al., 2009]:

1. Обычные ПКС – cPKC: α, βI, βII и γ. Для их активации требуются Ca^{2+} и ДАГ.
2. Новые ПКС – nPKC: δ, ε, η и θ, которые нуждаются только в ДАГ;
3. Атипичные ПКС – aPKC: ζ и λ,, активация которых не требует ни Ca^{2+}, ни ДАГ.

В экспериментах на грызунах, получавших в течение 3 дней диету с высоким содержанием жира, был выявлен стеатоз печени без существенного увеличения аккумуляции подкожного жира и без увеличения содержания жира в мышцах. Однако в этих условия формировалась резистентность к инсулину печени, которая была обусловлена активацией ПКСε. В соответствии с этими фактами, у мышей с нокаутом по ПКСξ была выявлена устойчивость к формированию инсулинорезистентности в условиях диеты с высоким содержанием жира, несмотря на тенденцию к увеличению содержания липидов в печени [Raddatz K. et al., 2011].

ПКСδ – еще одна изоформа ПКС, которая может участвовать в патогенезе резистентности к инсулину печени. Об этом свидетельствовали результаты эксперимента с использованием 6-часовой инфузии смеси интралипид-гепарин. В итоге была получена активация ПКСδ в печени, что сопровождалось развитием резистентности к инсулину [Lam T. K. et al., 2002].

Еще на рубеже 80–90-х гг. была показана возможность индукции резистентности к инсулину у крыс путем введении форболацетата – активатора ПКС [Jacobs S. et al., 1983; Haring H. et al., 1986], а также зарегистрирована неизменно высокая активность ПКС у животных с моделью сахарного диабета [Avignon A. et al., 1996]. В недавних исследованиях было показано, что ПКСδ может играть существенную роль в метаболизме липидов у грызунов и человека. Так, при системном специфическом или локальном (печень) дефиците ПКСδ наблюдали снижение содержания липидов в печени и нормализацию толерантности к глюкозе. В случае же оверэкспрессии ПКСδ под влиянием аденовирусной инфекции наблюдали

формирование стеатоза печени и нарушение толерантности к глюкозе [Frangioudakis G. et al., 2009; Bezy O. et al., 2011].

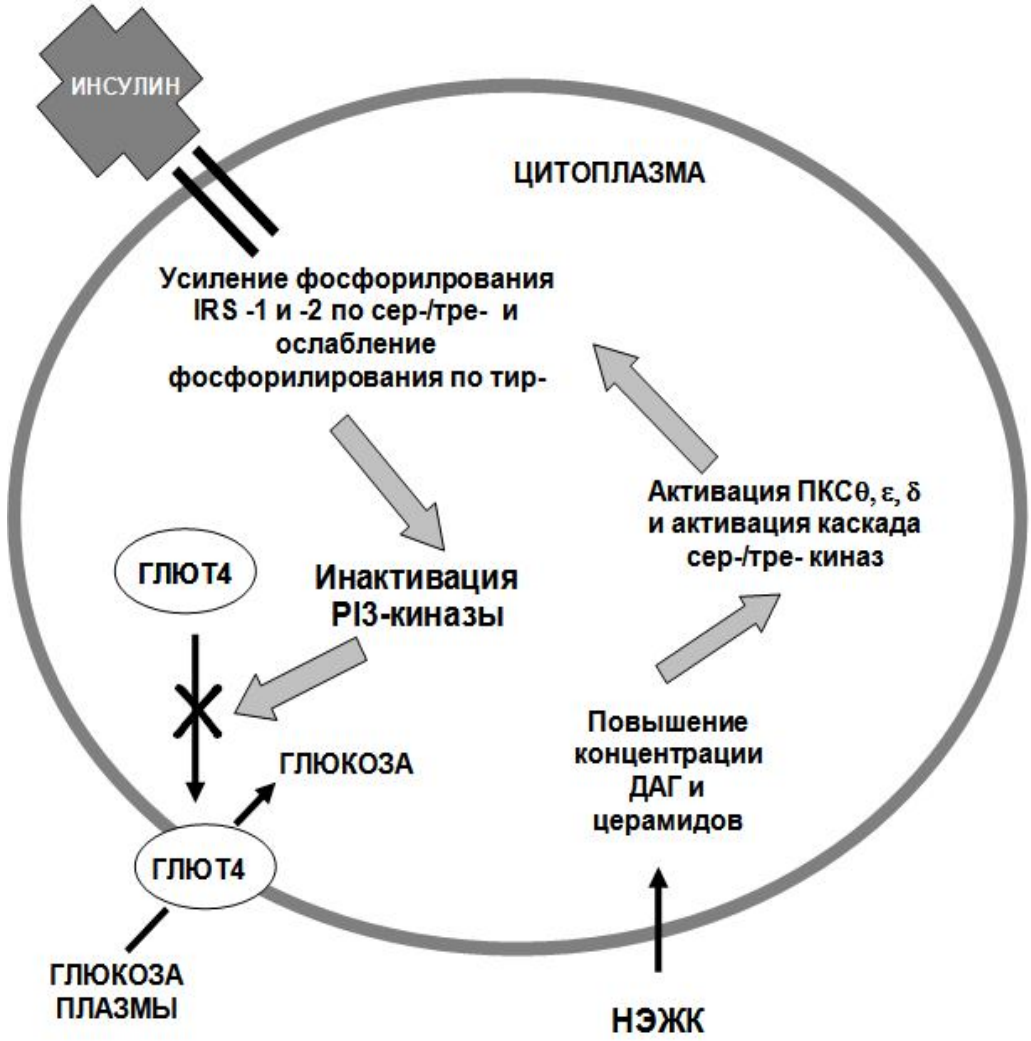


Рис. 15. Механизм индукции резистентности к инсулину в клетках скелетных мышц под влиянием повышенного потока НЭЖК

Эффект ПКСδ на обмен липидов может быть опосредован нарушением липогенеза. У мышей с нокаутом по ПКСδ экспрессия ключевых ферментов липогенеза подавлена и усилена в условиях ее оверэкспрессии под влиянием аденовирусной инфекции. Содержание в печени мРНК для ПКСδ соотносится с высокими концентрациями ТАГ и глюкозы в крови, как у грызунов, так и у человека [Bezy O. et al., 2011]. Детальная информация о роли ПКСδ в механизме резистентности к инсулину печени на сегодняшний день отсутствует [Samuel V. T., Shulman G. I., 2012].

Схематично эти процессы представлены на рисунках 14 и 15.

- **Значение аккумуляции висцерального жира и накопления внутриклеточного ТАГ в формировании резистентности к инсулину**

На особую роль висцерального жира в развитии резистентности к инсулину печени указывают также данные исследований, согласно которым возможно нарушение чувствительности к гормону еще до того, как произойдет существенное увеличение ИМТ. Однако при этом всегда уже имеет место преимущественное накопление висцерального жира [Ruderman N. et al., 1998; Takami R. et al., 2001]. В рамках широко обсуждаемой портальной гипотезы появления резистентности к инсулину у печени [Kabir M. et al., 2005], процесс начинается благодаря более высокой, по сравнению с подкожным жиром, скорости липолиза в висцеральном жире, и высвобождаемые при этом НЭЖК усиленным потоком по портальной вене доставляются прямо в печень [Van H. et al., 1997], чем способствуют жировой инфильтрации органа. В результате формируется резистентность к инсулину в печени, а затем – в скелетных мышцах.

С другой стороны, показано, что резистентность к инсулину в печени можно получить при содержании животных на диете с высоким содержанием жира. При этом сначала накапливается ТАГ внутри гепатоцитов [Neels J. G. et al., 2006; Wang Y. et al., 2007] и формируется гепатостеатоз [Kim S. P. et al., 2003; Bergman R. N. et al., 2006], что завершается потерей чувствительности печени к сигналам инсулина. В таких же условиях можно получить резистентность к инсулину и у скелетных мышц, также вследствие интрамиоцеллюлярного аккумулирования ТАГ [Kelley D. E., 2002]. Задержка ТАГ внутри клеток органов-мишеней для инсулина приводит к формированию инсулинорезистентности, что, как полагают, обусловлено освобождением там НЭЖК из ТАГ и накоплением таких липидных метаболитов, как ДАГ и церамиды, которые могут быть не только модуляторами различных сигнальных путей [Boden G. et al., 2001], но и активаторами воспалительных реакций [Feldstein A. E. et al., 2004; Suganami T. et al., 2007].

Выведена линия мышей с резистентностью к инсулину благодаря нокауту по генам, кодирующим ГЛЮТ4, исключительно в адипоцитах [Abel E. D. et al., 2001]. Вместе с тем, у животных имеет место системная резистентность к инсулину, что дало основание предполагать существование некой неизвестной «сигнализации», благодаря которой жировая ткань с инсулинорезистентностью общается с другими тканями. Важно, что нокаут по ГЛЮТ4 в адипоцитах не оказывал у животных существенного влияния на концентрацию в крови НЭЖК. Таким образом, нет оснований рассматривать НЭЖК в качестве центральных молекул-медиаторов резистентности к инсулину [Abel E. D. et al., 2001].

- **Эндокринно-воспалительный аспект в механизмах формирования резистентности к инсулину**

Жировая ткань, выполняя функции эндокринного органа, секретирует гормоны адипонектин, лептин и резистин, а также группу цитокинов – медиаторов воспаления [Mohamed-Ali V. et al., 1997; Ronti T. et al., 2006]. Системная резистентность к инсулину при ожирении формируется в результате изменения спектра этих сигнальных молекул, секретируемых жировой тканью. На популяционном уровне показано, что низкая концентрация адипонектина в крови тесно коррелирует с резистентностью к инсулину и является фактором риска сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [Lindsay R. S. et al., 2002; Scherer P. E., 2006; Ahima R. S., 2006; Hung J. et al., 2008]. Лептин, помимо действия на центр регулирования аппетита в ЦНС, способен модулировать эффекты инсулина в периферических тканях, в том числе на клетки поджелудочной железы [Seufert J., 2004; Ronti T. et al., 2006]. Гиперинсулинемия способствует формированию резистентности к гормону, а также стимулирует продукцию и секрецию лептина жировой тканью, тем самым, усиливая резистентность к лептину [Seufert J., 2004]. Резистин у мышей синтезируется адипоцитами и способствует при ожирении развитию системной резистентности к инсулину [Vidal-Puig A., O'Rahilly S., 2001; Ronti T. et al., 2006]. У человека резистин продуцируют макрофаги, рекрутированные из кровотока в жировую ткань [Reilly M. P., 2005]. В исследованиях in vitro показано, что резистин способен подавлять экспрессию рецепторов к инсулину [Brown J. E. et al., 2007].

Воспалительные цитокины, секретируемые жировой тканью, действуют как системно (эндокринно), так и локально (паракринно). У человека основная доля этих цитокинов секретируется активированными макрофагами жировой ткани. Общепризнано, что ожирение – хроническое системное воспаление. Основы этих представлений были положены благодаря пионерской работе Hotamisligil et al. [Hotamisligil G. S. et al., 1993], которые впервые показали, что провоспалительный цитокин ФНО-α экспрессируется также в жировой ткани, а индукция этого процесса начинается на самых начальных фазах формирования ожирения, что может быть связано с развитием системной инсулинорезистентностью [Hotamisligil G. S. et al., 1993].

Благодаря исследованиям на мышах с нокаутом по генам, кодирующим ФНО-α и рецепторы к цитокину, эта гипотеза была подтверждена [Inouye K. E. et al., 2007]. В настоящее время общепризнано также, что под влиянием диеты с высоким содержанием жира экспрессия генов, кодирующих воспалительные белки, начинается до того, как формируется резистентность к инсулину. Это свидетельствует о том, что происходящие из жировой ткани воспалительные цитокины играют причинную роль в формировании инсулинорезистентности. Одним из подтверждений этому являются данные о том, что в печени мышей, содержавшихся на диете с высоким содержанием жира, а также у генетически тучных крыс линии Zucker активизированы сигнальные пути IKKβ и NF-kB, что происходит парал-

лельно с развитием резистентности к инсулину печени и мышц [Cai D. et al., 2005].

Повышение концентрации НЭЖК в крови также участвует в системном воспалении и нарушает сигнализацию инсулином. Установлено, что НЭЖК способны влиять на реакции воспаления путем взаимодействия с Toll-like рецепторами-4 (TLR-4) [Shi H. et al., 2006], что является возможным вследствие структурного сходства насыщенных НЭЖК и бактериального ЛПС (бактериального антигена – липополисахарида). Так, показано, что у мышей с подавленной функцией TLR-4 сравнительно сложно вызвать ожирение в условиях содержания на обильной диете [Tsukumo D. M. et al., 2007]. Этот механизм участвует также в индукции воспаления сосудов и формировании резистентности к инсулину: нарушение сигнализации посредством TLR-4 дает возможность пальмитиновой кислоте активировать IKKβ, что нарушает проведение сигнала от инсулина и снижает инсулин-стимулируемую продукцию оксида азота [Kim F. et al., 2007].

Среди воспалительных адипоцитокинов роль молекулы-медиатора резистентности к инсулину наиболее подробно исследована у ФНО-α. Показано, что ФНО-α сначала нарушает фосфорилирование IRS-1 и Akt [Hotamisligil G. S. et al., 1994; Ishikawa K. et al., 2006; Shoelson S. E. et al., 2006] и далее влияет на функционирование AMPK [Steinberg G. R. et al., 2006]. Усиление экспрессии мРНК для ФНО-α в жировой ткани и увеличение содержания в крови цитокина наблюдали на 4 различных моделях ожирения и сахарного диабета [Hotamisligil G. S. et al., 1996]. Действие ФНО-α на сигнализацию инсулином сходно с таковым для НЭЖК. И ФНО-α, и НЭЖК способны активировать киназу JNK и стимулировать IKKβ, являющийся ингибитором киназы NF-k [Wellen K. E., Hotamisligil G. S., 2005]. Именно эти киназы считаются наиболее вероятными посредниками нарушения сигнального пути инсулина [Shoelson S. E. et al., 2006] в скелетных мышцах [Senn J. J., 2006] и адипоцитах [Nguyen M. T. et al., 2005].

Вместе с тем нельзя считать ФНО-α идеальным кандидатом на роль главной сигнальной молекулы, исходящей из жировой ткани, поскольку концентрация цитокина в крови в большинстве случаев ожирения увеличивается умеренно (за исключением септического шока) [Hotamisligil G. S., Spiegelman B. M., 1994]. Скорее, ФНО-α оказывает влияние паракринно или аутокринно внутри жировой ткани. Возможно, что при его секреции непосредственно в кровь портальной вены эффект выражен в большей мере, чем при секреции в системный кровоток. In vitro показано, что состояние активации макрофагов определяется их контактом с адипоцитами. Факторы, исходящие из макрофагов, в свою очередь, индуцируют резистентность к инсулину в адипоцитах [Lumeng C. N. et al., 2007].

ИЛ-6 (цитокин, который продуцирует жировая ткань) играет определяющую роль в активации продукции печенью белка острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ) [Yudkin J. S. et al., 2000]. Этот цитокин также способен опосредовать резистентность к инсулину в печени [Kanemaki T. et al., 1998]. Экспрессия и секреция ИЛ-6 более интенсивны в

висцеральном жире, чем в подкожном жировом депо [Arner P., 2001]. Продукция интерлейкина усиливается по мере нарастания аккумуляции липидов в адипоцитах [Farnier C. et al., 2003; Ruderman N. B. et al., 2006].

У мышей с конститутивной оверэкспрессией воспалительных путей в гепатоцитах циркулирующий уровень ИЛ-6 увеличен в 2–3 раза, при этом нейтрализация ИЛ-6 моноклональными антителами восстанавливает чувствительность к инсулину [Cai D. et al., 2005]. Установлена прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 в крови портальной вены и выраженностью системного воспаления, а также между содержанием цитокина и концентрацией СРБ в системном кровотоке [Fontana L. et al., 2007].

Висцеральная жировая ткань, точнее клетки ее стромально-сосудистой фракции [Mavri A. et al., 1999, 2001; He G. et al., 2003], являются также источником plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) – ключевого регулятора фибринолиза, миграции клеток и ангиогенеза [Lijnen H. R., 2005]. На мышах линии C57BL/6 показано, что дефицит PAI-1 способствует уменьшению ожирения [Schafer K. et al., 2001] и ослабляет индуцированную диетой резистентность к инсулину [Ma L. J. et al., 2004; De Taeye B. M. et al., 2006].

- **Роль макрофагов в усилении флогогенности жировой ткани**

Одно из существенных отличий между жировой тканью различной локализации состоит в степени ее инфильтрации макрофагами. Макрофаги в большей степени, чем адипоциты, являются источниками воспалительных цитокинов. Это подтверждается данными о том, что при диетопосредованном ожирении животных количество макрофагов в ЖТ увеличивается [Weisberg S. P. et al., 2003; Xu H. et al., 2003; Curat C. A. et al., 2006]. При потере массы жировой ткани [Cancello R. et al., 2005] или при увеличении содержания в рационе n-3 жирных кислот количество макрофагов уменьшается [Todoric J. et al., 2006].

Установлено, что при ожирении «провоспалительный» фенотип макрофагов жировой ткани обусловлен рекрутированием (привлечением) макрофагов с таким фенотипом из циркулирующей крови, а не «переключением» фенотипа резидентных макрофагов жировой ткани [Lumeng C. N. et al., 2008; Nishimura S. et al., 2008]. В результате макрофаги секретируют медиаторы воспаления, что, в свою очередь, может стимулировать выход цитокинов из адипоцитов, контактирующих с макрофагами. Нельзя исключить, что при ожирении находящиеся в системной циркуляции медиаторы воспаления оказывают эффект на моноциты крови, активируя их [Ghanim H. et al., 2004]. В результате, такие клетки вырабатывают локальные хемоаттрактанты и этим запускают каскады воспалительных реакций в удаленных от жировых депо тканях. В поддержку этой идеи свидетельствуют данные о том, что при ожирении циркулирующая в кровотоке популяция мононуклеарных клеток усиленно вырабатывает такие медиаторы воспаления, как IKKβ и suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3). Это указыва-

ет на то, что при ожирении циркулирующие мононуклеары находятся в активированном состоянии [Ghanim H. et al., 2007].

Характерно, что при ожирении макрофаги жировой ткани формируют кроноподобные структуры вокруг некротизированных адипоцитов. Это может означать, что гипертрофирующийся адипоцит по достижении им некоего критического размера погибает, привлекая макрофаги для санации ткани [Cinti S. et al., 2005].

Это согласуется с данными о том, что большее количество макрофагов в жировой ткани контактирует с наиболее крупными адипоцитами [Weisberg S. P. et al., 2006].

Гипертрофированные в результате ожирения адипоциты имеют ненормальные секреторные свойства. В них увеличена экспрессия monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), colony-stimulating factor-1 (CSF-1) и transforming growth factor β (TGF-β) [Boring L. et al., 1997; Levine J. A. et al., 1998; Lu B. et al., 1998; Sartipy P., Loskutoff D. J., 2003], что привлекает в жировую ткань значительно больше моноцитов, чем в норме [Kanda H . et al., 2006; Neels J. G., Olefsky J. M., 2006; Weisberg S. P. et al., 2006].

- **Роль вазокринных факторов**

Выше уже подчеркивалось, что ожирение не только выражается в усиленной аккумуляции ТАГ в адипоцитах жировых депо (в основном висцеральном жире), но и сопровождается отложением жира в тканях, не предназначенных для его хранения – накапливается эктопический жир. Аккумулирование ТАГ в гепатоцитах [Neels J. G., Olefsky J. M., 2006; Wang Y. et al., 2007] вызывает гепатостеатоз [Kim S. P. et al., 2003; Bergman R. N. et al., 2006] и далее – резистентность к инсулину печени. Накопление ТАГ внутри мышечных клеток приводит к мышечной инсулинорезистентности [Kelley D. E., 2002]. Общая причина формирования резистентности к гормону в инсулинзависимых тканях состоит в том, что задержка ТАГ внутри клеток-мишеней является постоянным источником избыточного количества НЭЖК – субстратов и модуляторов некоторых сигнальных путей [Boden G. et al., 2001] и активаторов воспаления [Feldstein A. E. et al., 2004; Suganami T. et al., 2007].

Одной из разновидностей эктопического жира является его отложение вокруг кровеносных сосудов. Периваскулярные адипоциты обладают пониженной способностью к дифференциации по сравнению с таковыми из подкожного и висцерального жира, при ожирении они секретируют меньше адипонектина и больше воспалительных цитокинов [Chatterjee T. K. et al., 2009]. Показано, что у крыс линии Zucker вокруг артериол жир откладывется в форме манжеты [Yudkin J. S. et al., 2005], а в гладкомышечных клетках сосудистой стенки подавлена активность PI3-киназного пути и ингибирована продукция NO [Mazurek T. et al., 2003]. На основании этих данных можно полагать, что эктопический периваскулярный жир реализует сигнализацию для сосудистой стенки двояко: локально (то есть паракринно) и вазокринно – с помощью медиатора ФНО-α [Yudkin J. S. et al.,

2005]. Таким образом, периваскулярный жир способен подавлять системный эффект инсулина на локальную вазодилатацию. Следствием этого является ингибирование постпрандиального кровотока, питающего ткань, независимо от формирования в ней резистентности к инсулину.

У взрослых здоровых мышей были прослежены сроки формирования резистенности к инсулину в условиях получения диеты с высоким содержанием жира. Показано, что дисфункции эндотелия, воспаление в стенках аорты и резистентность к инсулину в этих тканях развивались в течение 1 недели, в то время как в скелетных мышцах и печени резистентность к гормону формировалась по прошествии 4–14 недель [Kim F. et la., 2008]. Эти данные свидетельствуют о том, что резистентность к инсулину тканей сосудистой стенки является основой для системного эффекта диеты с высоким содержанием жира.

- **Окислительный стресс в механизме нарушения сигнализации инсулином**

Формирование резистентности тканей к гормону является следствием нарушения сигнализации инсулином.

Окислительный стресс – один из важнейших факторов риска формирования резистентности к инсулину клеток скелетных мышц и печени, а в последующем – возникновения и прогрессирования сахарного диабета II типа [Rains J. L., Jain S. K., 2011].

Избыточное образование в клетке АФК неизбежно вызывает существенный сдвиг редокс-гомеостаза, что оборачивается нарушениями работы различных сигнальных путей. АФК образуются в результате восстановления молекулярного кислорода или при окислении воды с образованием супероксидного анион-радикала (O_2*-), H_2O_2 и гидроксильного радикала (*OH).

В физиологических условиях в клетке главными источниками сравнительно небольших количеств АФК являются дыхательная цепь митохондрий и НАДФН-оксидазы [Valko M. et al., 2007]. При этом строго определенные количества АФК участвуют в некоторых физиологических процессах и дают полезные для клетки эффекты [Droge W., 2002]. В неконтролируемых больших количествах АФК приводят к повреждению липидов, мембран, белков и ДНК. Оксид азота (NO*) является еще одной молекулой, способной формировать свои активные формы – активные формы оксида азота (АФОА). NO* синтезируется благодаря ферменту NO-синтазе, который участвует во многих физиологических процессах. NO* может взаимодействовать с супероксидным анион-радикалом кислорода, в результате чего образуется еще один сильный окислитель – пероксинитрил (ONNO-), также участвующий в формировании окислительного стресса и повреждении клетки [Valko M. et al., 2007]. Иными словами, окислительный стресс формируется в случае гиперпродукции АФК и АФОА при одновременном подавлении активности антиоксидантных ферментов и снижении эффективности неферментативной системы, защищающей клетку

от избытка оксидантов, прежде всего витаминов С, Е и восстановленного глутатиона [Bravi M. C. et al., 2006].

Направление биохимических процессов, например: фосфорилирование/дефосфорилирование, регуляция клеточного цикла и многих других реакций, регулируется редокс-статусом клетки [Schafer F. Q., Buettner G. R., 2001, 2008; Hoffman A. et al., 2001; Hoffman A. et al., 2006; Hoffman A., 2009]. Неконтролируемое увеличение концентрации АФК приводит к сдвигу оксидативного статуса клетки (к нарушению редокс-баланса). Об увеличении внутриклеточной концентрации АФК можно косвенно судить по величине редокс-потенциала (*E)*.

В клетке содержится несколько редокс-пар: $НАДФ^+$/НАДФН, GSSG/2GSH, $Cys(SH)_2$/CysSS и TrxSS/$Trx(SH)_2$, которые и стабилизируют клеточный редокс-гомеостаз. У пары $НАДФ^+$/НАДФН минимальный восстановительный потенциал, но он служит движущей силой для остальных редокс-пар [Schafer F. Q., Buettner G. R., 2001]. Пара GSSG/2GSH образует главный редокс-буфер в клетке, присутствует во всех ее компартментах, и именно эта пара определяет редокс-потенциал всей клетки, который можно выразить с помощью уравнения Нернста:

$$\boldsymbol{E = C + k\log([GSSG]/[2GSH]^2),}$$ где:

C и ***k*** – константы [Hoffman A., 2009].

Нагрузка клетки оксидантами приводит к росту отношения GSSG/2GSH, что вызывает увеличение редокс-потенциала (*E*). In vivo в присутствии избытка оксидантов значение редокс-потенциала может увеличиваться трехкратно, смещаясь в сторону своего более положительного значения, что характерно для окисленного состояния. Так, при сахарном диабете редокс-статус в клетке в целом имеет ненормально высокое значение *E* [Sampathkumar R. et al., 2005; Bravi M. C. et al., 2006; Hoffman A., 2009], что способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений.

АФК и АФОА повреждают сигнальный каскад инсулина, но для проявления этого эффекта необходимо достигнуть определенных концентраций оксидантов и продолжительности их воздействия. Микромолярные концентрации АФК играют физиологическую роль в сигнализации инсулином с участием НАДФН-оксидазного механизма. Под влиянием инсулина происходит продукция H_2O_2, что дает краткосрочную и транзиторную экспозицию низкой дозы АФК. Это усиливает инсулиновый каскад в результате ингибирования тирозинфосфатазы, что приводит к увеличению фосфорилирования остатков тирозина как в самом рецепторе инсулина, так и в его субстрате (IRS) [Mahadev K. et al., 2004].

В настоящее время обсуждаются два ведущих механизма гиперпродукции АФК в клетках, имеющих непосредственное отношение к этиопатогенезу резистентности к инсулину: повышение образования H_2O_2 в дыхательной цепи митохондрий и избыточная активация NADPH-оксидазы [Henriksen E. J. et al., 2011].

Перекись водорода, продуцируемая дыхательной цепью митохондрий. Митохондрии рассматривают в качестве важного источника образования H_2O_2 и оксида азота [Stone J. R., Yang S. et al., 2006]. В физиологических условиях H_2O_2 в цитоплазме способна производить ограниченный по величине и строго локальный сдвиг редокс-статус клетки путем воздействия на тиоловые группы редокс-чувствительных белков и уменьшать отношение GSH/GSSG, то есть участвовать в регулировании клеточного редокс-статуса, что необходимо для сохранения клеточного гомеостаза [Schafer F. Q., Buettner G. R. 2001].

Эти факты находятся в соответствии с современной концепцией биологии редокс-систем, согласно которой редокс-сигнализация осуществляется в условиях ниже порога, за пределами которого разворачивается окислительный стресс [Droge W., 2002; Jones D. P., 2006, 2008].

Установлено, что в норме скорость продукции H_2O_2 митохондриями выше при окислении НЭЖК, чем при окислении углеводов [St-Pierre J. et al., 2002; Anderson E. J. et al., 2007]. Эти результаты и данные других исследований позволили предположить, что митохондриальная H_2O_2 может быть существенным фактором этиопатогенеза резистентности к инсулину.

Было показано, что в скелетных мышцах крыс, содержавшихся на диете с высоким содержанием жира, происходит усиление эмиссии H_2O_2 митохондриями, приводящее к повышению окисленности цитоплазмы, которое не сопровождалось существенным нарушением биоэнергетических функций органелл [Anderson E.J. et al., 2007]. Предварительное введение животным антиоксидантного препарата – малого пептида SS31, который, встраиваясь в митохондриальную мембрану, захватывает избыток «утекающих» из дыхательной цепи электронов [Zhao K. et al., 2004], предотвращало развитие резистентности к инсулину в условиях эксперимента.

Авторы [Anderson E.J. et al., 2007] продемонстрировали также снижение отношения GSH/GSSG в цитоплазме миоцитов не только у крыс, получавших диету с высоким содержанием жира, но и у исходно интактных животных в пределах 1 часа после перорального введения им глюкозы. Ответ на нагрузку углеводами оказался транзиентным, что обусловлено быстрой утилизацией глюкозы. В отличие от этого, в случае диеты с высоким содержанием жира регистрировали персистирующее (монотонное) снижение отношения GSH/GSSG, указывающее на то, что поглощение пищевых жиров вызывает длительную эмиссию H_2O_2 из митохондрий. В результате сдвиг редокс-статуса цитоплазмы в более окисленную сторону сохраняется продолжительное время. По мнению авторов цитируемой работы, можно выделить следующие три фактора, способствующие стабилизации окисленного статуса мышечной клетки в условиях перегрузки пищевыми жирами. Во-первых, усиление эмиссии H_2O_2 митохондриями обусловливает увеличение скорости продукции супероксидного анион-радикала и снижение скорости улавливания H_2O_2. Более окисленный статус цитоплазмы приводит к частичной окислительной модификации белковых тиолов в составе комплекса I дыхательной цепи, что усиливает утечку электронов

[Taylor E. R. et al. 2003]. Во-вторых, митохондрии скелетных мышц существуют в форме своеобразной ретикулярной сети, что способствует максимально быстрому распространению трансмембранного потенциала [Skulachev V. P., 2001]. Повышение образования АФК может индуцировать разрыв этой сети и способствовать усилению их эмиссии митохондриями [Pletjushkina O. Y. et al., 2006]. В-третьих, стабилизация окисленного статуса цитоплазмы поддерживается снижением общего потенциала редокс-буфера (GSH/GSSG) в цитозоле и/или в митохондриях. Эти данные согласуются с результатами [Bonnard C. et al., 2008], свидетельствующими о том, что структурно-функциональные нарушения в митохондриях скелетных мышц мышей происходят только спустя несколько месяцев содержания на диете с высоким содержанием жира. Иными словами, дисфункции митохондрий и формирование резистентности к инсулину являются следствием, а не первопричиной измененного метаболизма в ответ на пищевую перегрузку.

NADPH-оксидаза. Избыточная активация ренин-ангиотензивной системы не только является одним из этиологических факторов артериальной гипертензии, но и тесно связана с формированием резистентности к инсулину скелетных мышц и с возникновением сахарного диабета II типа [Henriksen E. J., 2007; Dietze G. J., Henriksen E. J., 2008]. Ангиотензин II (ANG II) – элемент этой системы – связывается с рецептором ANG II тип 1 (AT1R) в скелетных мышцах [Javesghani D. et al., 2002; Wei Y. et al., 2006] и каридомиоцитах [Sowers J. R., 2004], что приводит к активации, сопряженной с рецептором NADPH-оксидазы, которая продуцирует супероксидный анион-радикал в ходе одноэлектронного восстановления кислорода и окисления NADPH. Доказательство роли супероксида, продуцируемого этой оксидазой в рамках ANG II-индуцируемой резистентности к инсулину, получено в работе, осуществленной на культуре миоцитов L6. Авторы показали, что эффект ANG II, выражавшийся в нарушении сигнализации инсулином и транслокации ГЛЮТ4, мог быть отменен апоцинином – ингибитором NADPH-оксидазы [Wei Y. et al., 2006].

Роль гипергликемии и усиления потока НЭЖК в клетки как специфический для ожирения механизм формирования окислительного стресса. Установлено, что окисленные условия формируются в клетке под влиянием гипергликемии, а также при усилении поглощения клеткой НЭЖК из кровотока [Evans J. L. et al., 2003]. При диабете внутриклеточное пространство имеет более окисленное состояние, чем в норме, что отражает наличие окислительного стресса (усиленное генерирование АФК при одновременном снижении функций системы антиоксидантной защиты) [Jain S. K., 1989; Jain S. K. et al., 1990; Bloch-Damti A., Bashan N., 2005]. В этих условиях гипергликемия усиливает окислительный стресс в результате стимуляции пероксидации липидов мембран.

Так, известно, что степень пероксидации липидов мембран эритроцитов прямо пропорциональна концентрации глюкозы in vitro [Jain S. K., 1989] и концентрации глюкозы в крови, что можно определить по нараста-

нию концентрации гликированного гемоглобина у пациентов с диабетом [Jain S. K. et al., 1989]. В эксперименте у крыс со стрептозотоциновым диабетом активность перекисного окисления липидов может быть снижена после достижения нормогликемии под влиянием инсулина [Jain S. K. et al., 1990]. Иными словами, гипергликемия – общий для сахарных диабетов I и II типов фактор, участвующий в формировании окислительного стресса. Этот стресс, индуцированный гипергликемией, как полагают, реализуется в результате прямого образования АФК или путем нарушения редокс-баланса. Можно выделить несколько хорошо исследованных механизмов, участвующих в развитии окислительного стресса.

Активация полиолового пути (polyol pathway). В физиологических условиях с помощью этого метаболического пути происходит восстановление глюкозы до сорбитола с участием альдозоредуктазы, что сопряжено с окислением НАДФН до $НАДФ^+$. Далее сорбитол окисляется до фруктозы с участием сорбитолдегидрогеназы, при этом $НАД^+$ восстанавливается до НАДН. Полагают, что основная функция альдозоредуктазы – восстановление токсичных альдегидов, образуемых с участием АФК или других молекул до неактивного спирта.

В норме альдозоредуктаза имеет низкое сродство к глюкозе, благодаря чему очень малое количество глюкозы превращается в сорбитол по этому пути. При гипергликемии активность альдозоредуктазы увеличивается и продукция сорбитола приводит к существенному снижению содержания НАДН. НАДН – кофактор синтеза восстановленного глутатиона (GSH) – важнейшего внутриклеточного антиоксиданта [Brownlee M. et al., 2001; Ahmad F. K. et al., 2005; Srivastava S. K. et al., 2005]. Полагают, что увеличение содержания сорбитола и его превращение во фруктозу снижает отношение НАДН/НАД+, что приводит к активации ПКС и ингибированию глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [Brownlee M. et al., 2001; Srivastava S. K. et al., 2005]. Таким образом, увеличение потока глюкозы по полиоловому пути при гипергликемии не приводит прямо к продукции АФК, но способствует существенному сдвигу редокс-баланса в клетке, что и ведет к окислительному стрессу.

Увеличение образования конечных продуктов гликирования - advanced glycated end products (AGEs) [Brownlee M. et al., 2001; Ahmad F. K. et al., 2005; Wright Jr. E. et al., 2006]. AGEs образуются в результате ковалентного связывания альдегидных или кетогрупп восстановленных сахаров со свободными аминогруппами белков, образуя Шиффовы основания. Эти основания спонтанно реокмбинируют, формируя продукты Амадори (более стабильные кетоамины). Продукты Амадори могут непосредственно превращаться в AGEs или в результате аутоокисления – в активные карбонильные интермедиаты (АКИ). Глюкоза также способна аутоокисляться с образованием АКИ. Глиоксаль и метилглиоксаль – два основных АКИ.

АКИ могут подвергаться серии химических превращений с образованием AGE [Basta G. et al., 2004; Sato T. et al., 2006]. AGE могут сигнализи-

ровать через рецепторы клеточной поверхности – RAGE, являющиеся также рецепторами для других, не относящихся к AGE, провоспалительных молекул. RAGE экспрессируются во многих тканях. Они активируются при заболеваниях: атеросклерозе и болезни Альцгеймера [Basta G. et al., 2004]. Основной результат взаимодействия RAGE со своим лигандом – продукция внутри клетки АФК в результате активации НАДФН-оксидазы. Сами АФК активируют Ras-МАРК путь, приводящий к активации NF-kB [Brownlee M. et al., 2001; Basta G. et al., 2004]. Активация NF-kB приводит к транскрипционной активации продуктов многих генов, один из которых – RAGE [Basta G. et al., 2004].

Активация ДАГ-ПКС-сигнального пути, который прямо и опосредованно стимулирует образование АФК [Jain S. K. et al., 1990; Ahmad F. K. et al., 2005]. Семейство ПКС содержит несколько изоформ, многие из которых могут активироваться вторичным посредником ДАГ. При гипергликемии внутри клетки нарастает содержание интермедиата гликолиза дигидроксиацетон-фосфата**.** Этот интермедиат восстанавливается в глицерол-3-фосфат, что создает условия для усиления синтеза de novo ДАГ.

Гипергликемия также способна активировать ПКС опосредованно – через связывание AGE-рецептора и с участием активирующегося полиолового пути [Ahmad F. K. et al., 2005]. Активация различных изоформ ПКС приводит к различным изменениям в клеточной сигнализации. Так, при гипергликемии ПКС-α активирует НАДФН-оксиадзу, которую можно ингибировать с помощью β-токоферола [Venugopal S. K. et al., 2002]. При гипергликемии ПКС-α и ПКС–β активируют НАДФН-оксидазу, что в свою очередь индуцирует экспрессию Toll-like рецепторов (TLR-2 и TLR-4) [Dasu M. R. et al., 2008]. Эти явления участвуют в формировании окисленного состояния внутриклеточной среды как путем прямой продукции АФК, так и косвенно – путем активации других путей. Активация ПКС приводит к подавлению продукции NO, являющейся мощным вазодилататором благодаря ингибированию активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). ПКС вовлечена также в накопление матриксных белков путем индукции экспрессии TGF-β_1, фибронектина и коллагена IV типа. Активированная ПКС непосредственно участвует в сдвиге редокс-статуса клетки в результате активации NF-kB и различных ассоциированных с мембраной НАДФН-оксидаз, которые усиливают продукцию АФК [Brownlee M., 2001].

Подавление активности антиоксидантных ферментов в результате их гликирования. Оба типа сахарного диабета связаны со снижением содержания антиоксидантов, прежде всего таких, как восстановленный глутатион (GSH) и витамины С и Е [Jain S. et al., 1991; Jain S. K., 1998]. Неселективное гликирование белков при гипергликемии затрагивает и антиоксидантные ферменты. Их гликирование вызывает подавление ферментативной активности, что приводит к окислительному стрессу и прогрессированию уже сформировавшегося диабета. Показано, что гликирование Cu-Zn СОД [Jung H. K., 2003], эстеразы [Sen S. et al., 2007] и тиреоредок-

сина [Yuan Y. et al., 2010] приводит к их ингибированию. Гликирование белков вызывает не только подавление системы антиоксидантных ферментов, но также повреждает функции других белков, что лежит в основе нарушения функционирования клеток при диабете. Так, гликирование белка platelet-derived growth factor [Nass N. et al., 2010] и коллагена участвует в формировании типичных осложнений диабета, в основе которых лежит нарушение структуры и функций сосудов [Goh S.-Y., Cooper M. E., 2008]. Подавление активности антиоксидантных ферментов в результате гликирования – одна из основных причин формирования окисленного статуса в клетке при сахарном диабете.

- **Дисфункции митохондрий, обусловленные окислительным стрессом, в механизме нарушения сигнализации инсулином**

Имеется достаточно данных об участии дисфункций митохондрий в развитии резистентности к инсулину при сахарном диабете II типа [Duchen M. R., 2004; Lowell B. B., Shulman G. I., 2005; Lim J. et al., 2006; Sirikul B. et al., 2006; Pieczenik S. R., Neustadt J., 2007; Kim J. et al., 2008; Turner N., Heilbronn L. K., 2008]. Другие факторы – генетические факторы, нарушение биогенеза митохондрий и старение – также способные нарушить функции митохондрий и вызывать резистентность к инсулину [Kim J. et al., 2008]. В условиях окислительного стресса под действием АФК в митохондриях повреждаются липиды мембран, структурные белки, ферменты окислительного фосфорилирования и ДНК органелл, что лежит в основе дисфункций митохондрий скелетных мышц [Bonnard C. A. D., 2008; Kim J. et al., 2008], печени, жировой ткани, сердца, поджелудочной железы и стенок сосудов [Kim J. et al., 2008].

При генетических заболеваниях дисфункции митохондрий сопровождаются резистентностью к инсулину. Например, синдром MELAS (myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), вызванный мутацией в митохондриальной ДНК, сопровождается диабетом, обусловливаемым невозможностью секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [Szendroedi J. et al., 2009].

При ожирении и сахарном диабете II типа в скелетных мышцах уменьшаются количество и размеры митохондрий [Morino K. et al., 2005; Kim J. et al., 2008]. Старение – признанный фактор ослабления биогенеза митохондрий и продукции ими АТФ. Митохондрии, выделенные от старших по возрасту субъектов, обладают сниженными темпами клеточного дыхания, что связано с нарушениями их функций [Mogensen M. et al., 2007].

Одним из выражений дисфункций митохондрий является подавление окисления НЭЖК, что приводит к накоплению таких метаболитов, как ацил-КоА и ДАГ. Эти метаболиты также способны активировать стресс-респонсивные сер-/тре-киназы, что подавляет транспорт глюкозы по механизму, рассмотренному выше. Окислительный стресс может участвовать в нарушении сигнализации инсулином путем увеличения активности разоб-

щающего белка uncoupling protein-2 (UCP2) [Joseph J. W. et al., 2002; Rousset S. et al., 2004].

Полагают, что UCP2 снижают стимулируемую глюкозой секрецию инсулина поджелудочной железой путем подавления синтеза АТФ. Это подтверждается результатами исследований in vitro и in vivo, согласно которым под влиянием гипергликемии и потока липидов у животных имеет место стимуляция синтеза UCP2 [Lowell B. B.; Shulman G. I., 2005]. Показано, что у мышей с нокаутом по гену UCP2 -/- в модели сахарного диабета II типа функции β-клеток поджелудочной железы оказались улучшены по сравнению с таковым у дикого типа: секреция инсулина существенно усиливалась под влиянием диеты с высоким содержанием жира [Joseph J. W. et al., 2002].

Поскольку продукция АТФ – ключ к реализации клеточных процессов, логично полагать, что подавление синтеза АТФ может нарушить сигнализацию инсулином во всех типах клеток (рис. 16).

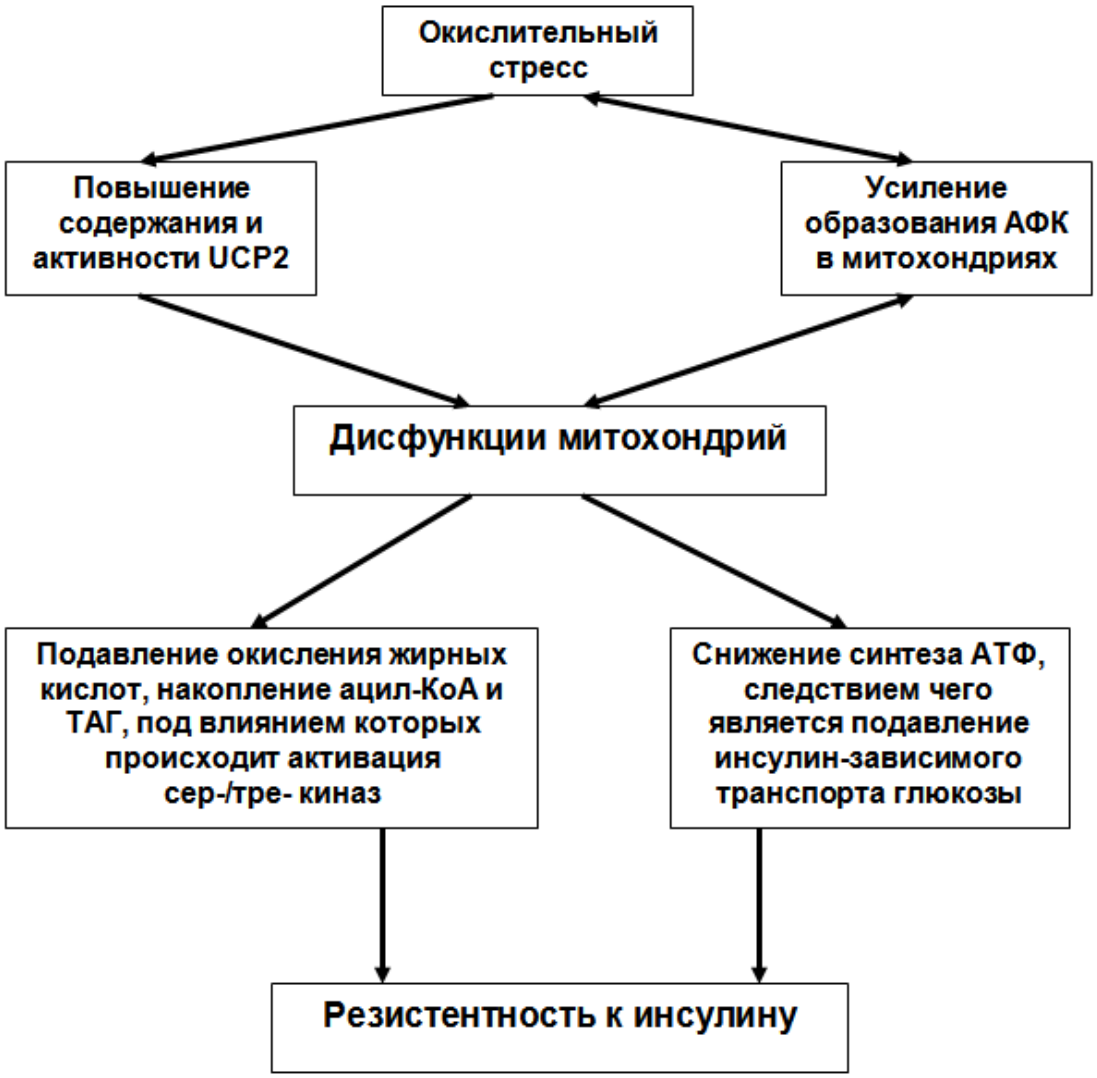


Рис. 16. Роль дисфункций митохондрий в развитии резистентности к инсулину

- **Активации стресс-чувствительных сигнальных путей в механизме формирования резистентности к инсулину скелетных мышц**

Известно, что окислительный стресс, сопровождающийся избыточной продукцией АФК, – признанный активатор стресс-чувствительных сигнальных путей, таких как NF-кВ, JNK и p38 MAPK.

Одним из ведущих механизмов формирования резистентности к инсулину в скелетных мышцах является активация p38 МАРК – сигнального пути под действием избыточной продукции оксидантов, что имеет место при окислительном стрессе [Vichaiwong K. et al., 2009; Diamond-Stanic M. K. et al., 2011]. p38 MAPK, наряду с JNK и ERK, является представителем семейства МАРК – митоген-активируемых сер-/тре-протеинкиназ, которые активируются в ответ на действие многих внеклеточных физических и биологических факторов, таких как УФ-излучение, ионизирующая радиация, воспалительные цитокины, агонисты рецепторов, сопряженных с G-белком, и АФК. Предполагаемый механизм повреждения сигнализации инсулином в результате активации этих сер-/тре-киназ состоит в усилении фосфорилирования ими остатков сер-/-тре в составе ключевого компонента пути, проводящего сигнал от инсулина – в молекуле IRS.

Фосфорилирование остатков сер-/тре- в составе IRS приводит к потере способности этих белков не только взаимодействовать с самим рецептором к инсулину, но также активировать сигнальные молекулы «вниз по течению», содержащие SH-2 домены [Evans J. L. et al., 2003; Bloch-Damti A., Bashan N., 2005; Frank G. D. et al., 2005; Kim J. K., 2006].

JNK – другая сериновая протеинкиназа, относящаяся к семейству киназ МАРК, также участвует в этиологии оксидант-индуцированной резистентности к инсулину в скелетных мышцах [Solinas G., Karin M., 2010].

Показано, что JNK1, одна из трех изоформ этой киназы, также может быть активирована АФК [Solinas G., Karin M.,2010]. Установлено, что в тканях мышей с экспериментальным ожирением активность киназы JNK всегда повышена по сравнению с нормой [Hirosumi J. et al., 2002]. Нокаут по генам, кодирующим JNK1, ослаблял развитие ожирения у мышей, получавших диету с высоким содержанием жира, и улучшал у них толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [Hirosumi J. et al., 2002]. Сериновая киназа IkB kinase в (IKKβ) регулирует функцию транскрипционного фактора NF-кВ. Сигнальный путь, опосредованный NF-кВ, запускается в результате фосфорилирования ингибитороной субъединицы IkB с помощью активной сериновой киназы IKKβ [Solinas G., Karin M., 2010]. IKKβ активируется под действием АФК [Solinas G., Karin M., 2010]. Избирательное ингибирование IKKβ приводит к улучшению чувствительности мышц к инсулину [Yuan M. et al., 2001].

Фармакологическое или генетическое блокирование NFkB-сингнального пути противодействует развитию резистентности к инсулину под влиянием диеты с высоким содержанием жира [Yuan M. et al., 2001]. Установлено, что стресс-чувствительные киназы, активирующиеся при

сдвиге редокс-статуса клетки в сторону большей окисленности (NFkB/IkB/IKKb), нарушают сигнализацию инсулином на уровне IRS-1 [Sinha S. et al., 2004]. Участие стресс-активируемых протеинкиназ в механизмах ослабления инсулин-стимулируемой сигнализации и подавлении транспорта глюкозы представлено на рисунке 17.

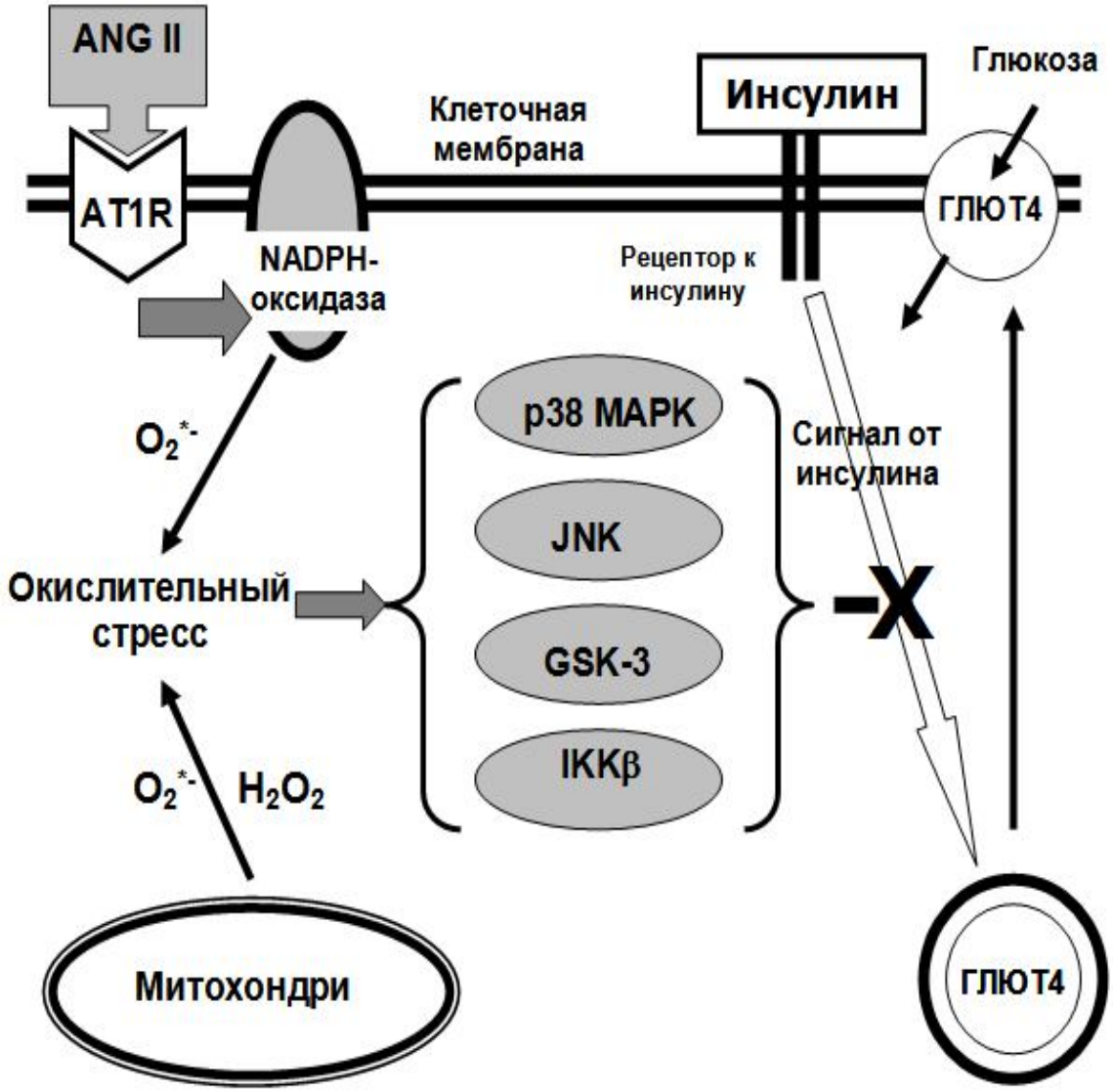


Рис. 17. Роль активации стресс-чувствительных протеинкиназ в механизмах формирования резистентности к инсулину

Под влиянием избытка АФК также могут быть непосредственно активированы другие сер-/тре-киназы. Среди них ПКС, ПКВ, mTOR и GSK-3. Будучи активированы, эти протеникиназы, действуя синергично, снижают чувствительность тканей к инсулину путем селективного фосфорилирования остатков сер-/тре- в молекулах IRS [Talior I. et al., 2003; Bloch-Damti A., Bashan N., 2005]. Эти явления схематично представлены на рисунке 18.

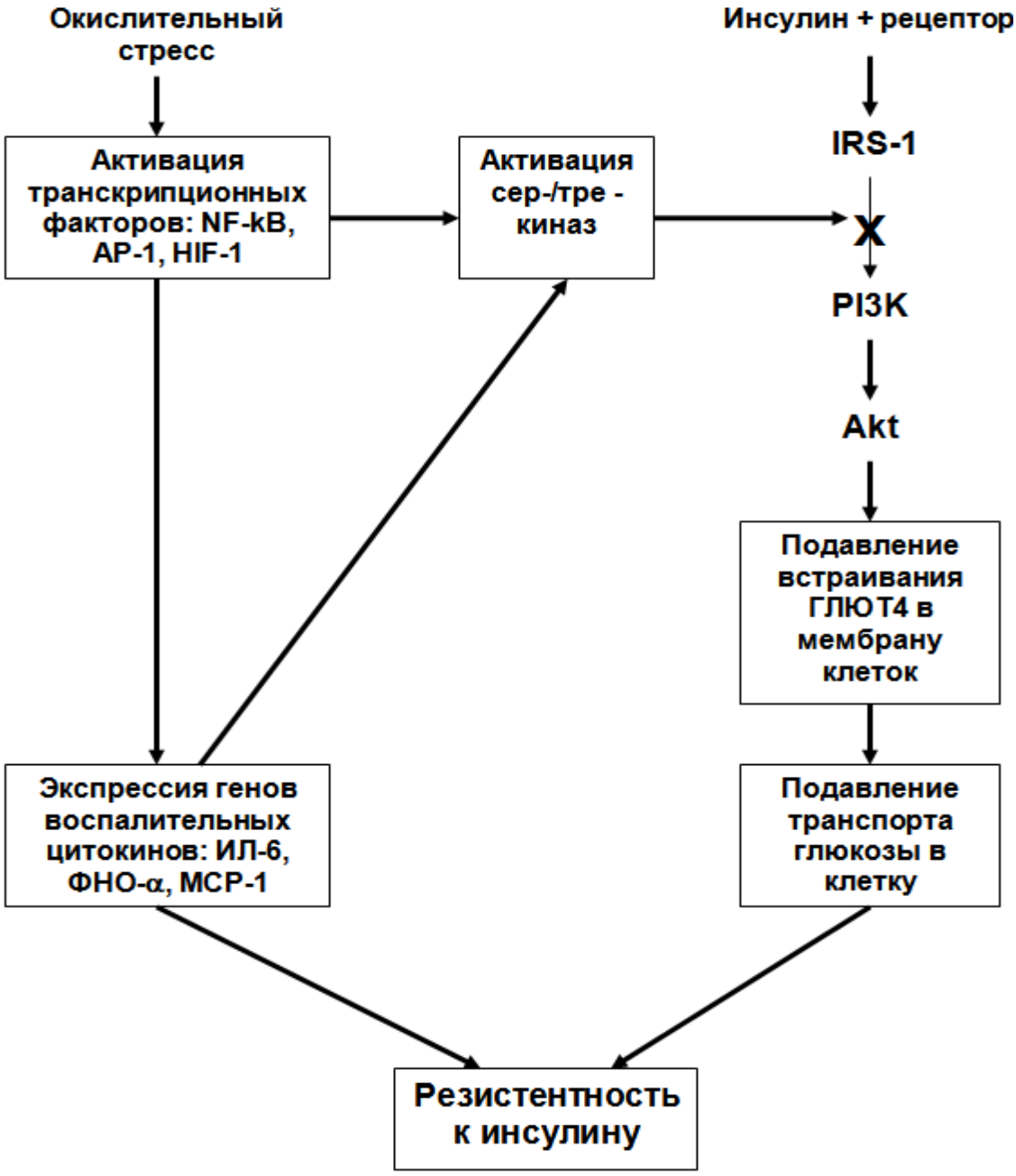


Рис. 18. Синергичное действие серин-треониновых протеинкиназ, активирующихся под влиянием избытка оксидантов,на передачу сигнала от инсулина

Облегченная диффузия глюкозы внутрь клеток, чувствительных к инсулину (адипоциты, миоциты и кардиомиоциты), осуществляется предста-

вителем семейства глюкозных транспортеров – ГЛЮТ-4 [O'Brien R. M., Granner D. K., 1996]. В условиях окислительного стресса нарушаются транскрипция генов, кодирующих ГЛЮТ-4, и сигнализация инсулином в результате пониженной доступности ГЛЮТ-4 для выполнения своей функции. Экспозиция культуры адипоцитов 3T3-L1 с H_2O_2 приводит к снижению содержания мРНК ГЛЮТ-4 и белка ГЛЮТ-4. При этом снижено поглощение глюкозы клетками, что свидетельствует о резистентности к инсулину [Bloch-Damti A., Bashan N., 2005].

1.8.Роль сфинголипидов в формировании резистентности к инсулину

Данные литературы свидетельствуют о том, что (нормальное) накопление сфинголипидов внутри клеток тканей, не предназаначенных для депонирования жира (скелетных мышц, миокарда и печени), может играть существенную роль в формировании резистентности к инсулину, развитию сахарного диабета II типа и ассоциированных с ними заболеваний. Согласно этим источникам, повышение концентрации в крови насыщенных жирных кислот, ФНО-α и глюкокортикоидов стимулируют, каждый по собственному механизму, накопление в цитоплазме церамидов и их метаболитов [Nelson D. H. et al., 1986; Kim M. Y. et al., 1991; Quintans J. et al., 1994; Wiegmann K. et al., 1994; Schmitz-Peiffer C. et al., 1999; Meyer S. G., de Groot H., 2003; Chavez J. A. et al., 2003; Chavez J. A., Summers S. A., 2003]; с другой стороны, у грызунов с экспериментальным ожирением [Turinsky J. et al., 1990; Gorska M. et al., 2004] и у человека [Adams J. M. et al., 2004; Straczkowski M. et al., 2004] с резистентностью к инсулину, содержание этих сфинголипидов внутри клеток всегда существенно выше нормы. В среднем, в печени выше на 26–150 %, в скелетных мышцах – на 22–94 % [Holland W. L., Summers S. A., 2008].

Другая группа данных литературы, поддерживающая представления о вовлеченности церамидов и его производных в механизмы формирования резистентности к инсулину при ожирении, состоит в следующем. Известно, что сфингоидное основание в молекулах сфинголипидов происходит исключительно из насыщенных жирных кислот [Merrill A. H., 2002; Chavez J. A., Summers S. A., 2003], которые более патогенны, чем ненасыщенные [Kuller L. H., 2006]. Следовательно, как избыточное поступление насыщенных жирных кислот в организм с пищей, так и подавление их окисления может способствовать накоплению сфинголипидов в клетках. Кроме того, в моделях ожирения на грызунах установлена четкая прямая зависимость между содержанием церамида в гепатоцитах и степенью выраженности стеатоза печени [Yetukuri L. et al., 2007].

В разделах, представленных выше, детально рассматривались механизмы, которые могут лежать в основе того, каким образом увеличение массы жировой ткани приводит к системной резистентности к инсулину,

то есть к подавлению проведения гормонального сигнала в инсулинзависимых тканях.

В частности подчеркивалось, что рост массы жировой ткани вызывает в организме состояние системного хронического воспаления в результате усиленной секреции воспалительных цитокинов, которые продуцируют как макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань, так и сами адипоциты [Hotamisligil G. S., 2003; Dandona P. et al., 2004; Fantuzzi G., 2005]. Эти медиаторы воспаления способны напрямую препятствовать проведению сигнала от инсулина, а также активировать катаболические реакции, что, в свою очередь, увеличивает поступление все большего количества нутриентов и их метаболитов в инсулинзависимые органы.

С другой стороны, в условиях доставки в клетки избыточного количества нутриентов, которые невозможно полностью окислить и/или депонировать, неизбежно происходит накопление промежуточных метаболитов, способных ингибировать действие инсулина [Kraegen E. W. et al., 2001; McGarry J. D., 2002; Unger R. H., 2003; Lelliott C., Vidal-Puig A. J. et al., 2004].

Полагают, что такая негативная «петля» обратной связи служит для защиты клетки от нарастающей нагрузки нутриентами. В условиях постоянного избытка пищи накопление таких метаболитов служит не только для поддержания состояния резистентности к инсулину данной ткани, но и для трансформации ее в системную форму.

Наиболее вероятными производными липидов, которые способны участвовать в формировании резистености к инсулину, являются церамид и ДАГ, поскольку они являются ингибиторами специфических молекул – участников проведения инсулинового сигнала [Summers S. A. et al., 1998; Lin Y. et al., 2001].

1.8.1. Аккумуляция при ожирении в печени и мышцах насыщенных жирных кислот – предшественников церамидов

Современная концепция механизмов формирования резистентности к инсулину при ожирении ставит во главу угла нарушения, происходящие на пути проведения сигнала от инсулина к внутриклеточным исполнительным молекулам, которые ответственны за поглощение глюкозы [Thompson A. L. et al., 2000; Ferreira L. D. et al., 2001; Boden G., Shulman G. I., 2002; Yu C. et al., 2002; Chavez J. A. et al., 2003a,b]. Полагают, что специфические интермедиаты липидов оказывают подавляющее действие на молекулы-участники сигнальной трансдукции.

Существует точка зрения, согласно которой повышение содержания внутриклеточных липидов является более адекватным предиктором состояния резистентности к инсулину, чем такие параметры ожирения, как повышение ИМТ, увеличение процентной доли жира от массы тела и индекса окружность талии/окружность бедер (waist-to-hip ratio) [Krssak M. et al., 1999; Perseghin G. et al., 1999; Virkamaki A. et al., 2001; McGarry J. D., 2002; Sinha R. et al., 2002].

Накопление внутриклеточных липидов, сочетающееся с нарушением инсулинзависимого транспорта глюкозы, показано в условиях инкубации изолированных мышечных полосок или клеток в присутствии НЭЖК [Hunnicutt J. W. et al., 1994; Schmitz-Peiffer C. et al., 1999; Storz P. et al., 1999; Thompson A. L. et al., 2000; Montell E. et al., 2001], инфузии липидных эмульсий грызунам или человеку [Bachmann O. P. et al., 2001; Sinha R. Et al., 2002; Neschen S. et al., 2002; Itani S. I. et al., 2002], введения грызунам ингибиторов окисления липидов [Dobbins R. L. et al., 2001], а также при экспрессии ЛПЛ в скелетных мышцах или печени у трансгенных мышей [Kim J. K. et al., 2001; Ferreira L. D. et al., 2001].

Известно, что дисфункции жировой ткани, развивающиеся в ответ на увеличение ее массы, являются триггером системной воспалительной реакции в организме, которая вносит значительный вклад в потерю клетками чувствительности к инсулину (в индукцию резистентности к инсулину) [Rajala M. W. et al., 2003; Dandona P. et al., 2003; Hotamisligil G. S., 2003; Arkan M. C. et al., 2005; Cai D. et al., 2005; Wellen K. E., Hotamisligil G. S., 2005]. Так, установлено [Wellen K. E., Hotamisligil G. S., 2005], что голодание приводит к иммуносупрессии, в то время как ожирение – к гиперреактивности. При ожирении медиаторы воспаления по аутокринному или паракринному механизму активируют липолиз в жировой ткани, вызывая стойкую гиперлипидемию, чем способствуют росту содержания внутриклеточных липидов в тканях и органах, не предназначенных для депонирования липидов. Действительно, на культуре адипоцитов 3T3-L1 показано, что экзогенные НЭЖК вызывают резистентность клеток к инсулину по аутокринному механизму с участием ФНО-α [Nguyen M. T. et al., 2005; Chung S. et al., 2005]. С другой стороны, известно, что мыши с нокаутом по генам, кодирующим медиаторы воспаления (ФНО-α, рецептор к ФНО-α, ингибитор kβ-киназы (IkKβ) и JNK), весьма устойчивы к утрате тканями чувствительности к инсулину в условиях экспериментального алиментарного ожирения [Uysal K. T. et al., 1997; Hirosumi J. et al., 2002].

J. Turinsky впервые показал, что у нормальных крыс содержание церамида и ДАГ больше в мышцах, нежели в печени, однако у крыс линии Zucker (fa/fa), имеющих резистентность к инсулину, в обеих тканях содержание церамида и ДАГ оказалось существенно выше, чем в норме (церамида оказалось больше на 26 % в печени и на 52 % выше в мышцах) [Turinsky J. et al., 1990]. В результате исследования биоптатов скелетных мышц от 10 лиц с ожирением, сочетающимся с резистентностью к инсулину, и 10 здоровых субъектов было показано, что при ожирении содержание церамида и его производных в 2 раза превышало таковое в норме.

В сходных исследованиях была выявлена негативная корреляция между содержанием церамида в мышцах человека и чувствительностью к инсулину [Straczkowski M. et al., 2004]. Эти же авторы показали, что инфузия эмульсии липидов вызывает повышение содержания церамида и снижает чувствительность к инсулину. Позже было показано [Gorska M. et al.,

2005], что содержание в крови метаболитов церамида (сфингозина и сфинганина) существенно увеличено у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Установлено также [Planavila A. et al., 2005], что введение крысам троглидазона (препарата, повышающего чувствительность к инсулину и являющегося агонистом рецепторов PPAR-α, которые контролируют дифференцировку адипоцитов) приводило к снижению содержания церамида в скелетных мышцах на 76 %. Такой эффект можно объяснить тем, что благодаря усилению дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты улучшаются условия для депонирования жира там, где он должен храниться, а не в печени или мышцах [McGarry J. D., 2002]. Оказалось также, что регулярные физические нагрузки способствуют нормализации чувствительности к инсулину, в том числе благодаря снижению содержания церамида в скелетных мышцах и в миокарде [Dobrzyn A., Gorski J., 2002; Gorski J. et al., 2002; Dobrzyn A. et al., 2004; Dobrzyn A et al., 2004].

Хорошо известно, что скорость синтеза церамида de novo определяется доступностью длинноцепочечных насыщенных жирных кислот для первой на пути биосинтеза и одновременно лимитирующей реакции, катализируемой серинпальмитоилтрансферазой (SPT).

Кроме того, в культуре мышечных клеток показано, что только длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты – пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0), арахиновая (20:0) и линоцериновая (24:0), но не ненасыщенные или более короткоцепочечные насыщенные, как миристиновая (12:0), были способны поддерживать синтез церамида [Chavez J. A, Summers S. A., 2003b]. Установлено также, что насыщенные жирные кислоты в меньшей степени, чем ненасыщенные, подвергаются полному окислению. Это дает основание предполагать накопление в большей степени именно насыщенных жирных кислот и их метаболитов в ткани при ожирении и резистентности к инсулину [Senn J. J. et al., 2003]. Насыщенные жиры оказывали более выраженное ингибирующее действие, чем ненасыщенные [Thompson A. L. et al., 2000; Dobbins R. L. et al., 2002; Chavez J. A. et al., 2003a,b].

Таким образом, рассмотренные выше данные литературы позволяют предполагать, что длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты могут выступать в качестве кандидатов в молекулы-антагонисты инсулиновой сигнализации. Кроме того, имеются веские аргументы в пользу того**,** что церамид следует рассматривать в качестве облигатного участника процесса – интермедиата, который связывает насыщенный жир с индукцией резистентности к инсулину. Результаты целого ряда исследований продемонстрировали ингибирование церамидом инсулинзависимого поглощения глюкозы, транслокации ГЛЮТ4 из цитоплазмы в плазматическую мембрану и синтеза гликогена [Nelson D. H., Murray D. K., 1986; Summers S. A. et al., 1998; Wang C-N. et al., 1998; Summers S. A. et al., 1999; Summers S. A. et al., 1999; Hajduch E. et al., 2001; Kralik S. F. et al., 2002; Liu P. et al., 2004].

1.8.2. Влияние церамидов на активность молекул-медиаторов проведения сигнала от инсулина

Результаты ряда исследований продемонстрировали ингибирование церамидом инсулинзависимого поглощения глюкозы, транслокации ГЛЮТ4 из цитоплазмы в плазматическую мембрану и синтеза гликогена [Nelson D. H., Murray D. K., 1986; Summers S. A. et al., 1998; Wang C-N. et al., 1998; Summers S. A. et al., 1999; Hajduch E. et al., 2001; Kralik S. F. et al., 2002; Liu P. et al., 2004].

- **Церамиды и активность IRS-1**

Несколькими группами исследователей было показано, что обработка культуры клеток короткоцепочечными аналогами церамида или бактериальной СМазой отменяет инсулинстимулируемое фосфорилирование остатков тир- в составе IRS-1, что, в свою очередь, подавляет далее активацию PI3K [Peraldi P. et al., 1996; Kanety H. et al., 1996; Paz K. et al., 1997]. На нескольких типах клеток установлено, что церамид активирует группу сер-/тре-киназ ERK2 (extracellular signal-regulated kinase 2), p38, JNK, IkB kinases (IkKs) [Ruvolo P. P., 2003], которые катализируют фосфорилирование сер-/тре- остатков в молекуле IRS-1, в результате чего происходит его ингибирование [Gual P. et al., 2005]. Молекулой-кандидатом, связывающей церамид с активацией этих сер-/тре-киназ, является киназа mixed lineage kinase-3 (MLK3) – повсеместно распространенный фермент, который активируется непосредственно церамидом, что показано in vitro и in vivo [Sathyanarayana P. et al., 2002]. Оверэкспрессия MLK3 вызывает активацию JNK [Xu Z. et al., 2001; Kim K. Y. et al., 2004] и IkKB [Hehner S. P. et al., 2000], что ингибирует IRS-1.

- **Церамиды и активность PI3-киназы**

Установлено, что церамид способен непосредственно ингибировать активность PI3K в культуре фибробластов [Zundel W., Giaccia A., 1998]. Позже было показано, что экспрессия кавеолина 1 в фибробластах отменяет эффект церамида на эту киназу. Авторы полагают, что стресс-сигналы могут изменять свойства микродоменов в цитоплазматической мембране клеток и тем самым нарушать проведение сигнала посредством рецептора с тирозинкиазной активностью [Zundel W. et al., 2000]. Действительно, эффект церамида отсутствовал, если клетки предварительно обрабатывали инсулином [Zundel W. et al., 2000].

- **Церамиды и активность протеинкиназы Akt/ПКВ**

В разделе 1.7.2. рассматривался канонический путь трансдукции сигнала от инсулина внутрь клетки. Субстратами инсулинового рецептора являются белки семейства IRS, которые после фосфорилирования и активации с помощью рецептора к инсулину активируют внутриклеточный эффекторный фермент – PI3K [Keller S., Lienhard G., 1994]. PI3K продуциру-

ет phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate (PtdIns(4,5) P_2) и phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PtdIns(3,4,5) P_3), которые далее рекрутируют цитоплазматические ферменты в плазматическую мембрану.

В частности показано, что эти 3'-фосфоинозитиды связываются с PH-доменом в составе протеинкиназы Akt/PKB, которая является центральным регулятором поглощения глюкозы и аминокислот, стимулятором анаболических реакций и жизнеспособности клеток, обеспечивая их защиту от апоптоза [Whiteman E. L. et al., 2002]. Связывание PtdIns(4,5)P_2 и PtdIns(3,4,5)P_3 с PH-доменом в составе Akt/PKB обеспечивает доступность двух сайтов фосфорилирования в молекуле Akt/PKB, локализованными вне PH-домена. Это сер-473 и тре-308, фосфорилируемые с участием киназ mTOR [Sarbassov D. D. et al., 2005] и PDK1 [Cohen P. et al., 1997] соответственно. Фосфорилирование обоих упомянутых сайтов абсолютно необходимо для обеспечения полной функциональной активности Akt/PKB [Alessi D. R. et al., 1996].

Киназа Akt/PKB активно участвует в реализации процесса поглощения глюкозы, липидов и аминокислот в инсулинзависимых тканях. Так, в жировой ткани и мышцах Akt/PKB стимулирует транслокацию ГЛЮТ4 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану. Протеинкиназа запускает транслокацию ГЛЮТ4 путем фосфорилирования и инактивации специфических белков (AS160, a Rab-GTPase Activating Protein (Rab-GAP)) [Sano H. et al., 2003; Bruss M. D. et al., 2005; Miinea C. P. et al., 2005]. На культуре мышечных клеток показано, что Akt/ПКВ усиливает поглощение аминокислот [Hajduch E. et al., 1998]. Akt/ПКВ обеспечивает вазодилатацию путем активации NO-синтазы [Fulton D. et al., 1999], опосредуя тем самым инсулинзависимое расширение кровеносных сосудов – важного фактора постпрандиального распределения глюкозы среди тканей организма [Shankar R. R. et al., 2000]. Akt/ПКВ является также регулятором активности некоторых внутриклеточных ферментов, катализирующих включение поступивших внутрь клетки нутриентов в гликоген, белки и ТАГ. В печени и мышцах Akt/ПКВ стимулирует киназу гликогенсинтазы 3β (GSK3β), которая является ингибитором гликогенсинтазы [Cross D. A. et al., 1995; Shaw M. et al., 1997; Summers S. A. et al., 1999]. В мышцах и жировой ткани Akt/ПКВ стимулирует синтез белка [Takata M. et al., 1999; Hara K. et al., 2002; Nojima H. et al., 2003; Yonezawa K. et al., 2004]. В жировой ткани Akt/ПКВ промотирует транскрипцию синтазы жирных кислот, катализирующей несколько этапов превращения малонил-КоА и ацетил-КоА в длинноцепочечные жирные кислоты [Wang D., Sul H. S., 1998]. Кроме того, протеинкиназа может тормозить липолиз путем ингибирования гормончувствительной липазы [Wijkander J. et al., 1998; Kitamura T. et al., 1999]. Наконец, Akt/ПКВ регулирует локализацию в ядре транскрипционных факторов из семейства FOXO [Barthel A. et al., 2005], а также подавляет экспрессию PGC1 [Cook S. A. et al., 2002], которая регулирует некоторые ферменты глюконеогенеза, окисления глюкозы и липидов [Barthel A. et al., 2005; Lin J. et al., 2005].

В литература встречаются многочисленные работы, отрицающие эффект церамида на IRS-1 и PI3K [Summers S. A. et al., 1998; Zhou H. et al., 1998; Salinas M. et al., 2000; Schubert K. M. et al., 2000; Hajduch E. et al., 2001; Teruel T. et al., 2001; Zinda M. J. et al., 2001; Cazzolli R. et al., 2001; Stratford S. et al., 2001; Bourbon N. A. et al., 2002; Chavez J. A. et al., 2003a; Stratford S. et al., 2004].

Однако подавляющее большинство исследователей разделяют точку зрения, согласно которой церамид является ингибитором активности киназы Akt/ПКВ. Во многих моделях развитие резистентности к инсулину связано с накоплением в ткани церамида, который подавляет активность протеинкиназы Akt/ПКВ [Schmitz-Peiffer et al., 1999; Stratford et al., 2004]. Показано, что церамид ингибирует фосфорилирование Akt/ПКВ посредством внеклеточных молекул, которые не влияют на активность IRS-1(например, PDGF platelet-derived growth factor) [Summers S. A. et al., 1998; Zhou H. et al., 1998; Salinas M. et al., 2000; Schubert K. M. et al., 2000; Stratford S. et al., 2001, 2004; Teruel T. et al., 2001], что подтверждает опосредованный характер подавления церамидом активности Akt/ПКВ. В настоящее время рассматривают следующие механизмы ингибирования церамидом активности Akt/ПКВ и других участников проведения сигнала от инсулина, представленные на рисунке 19.

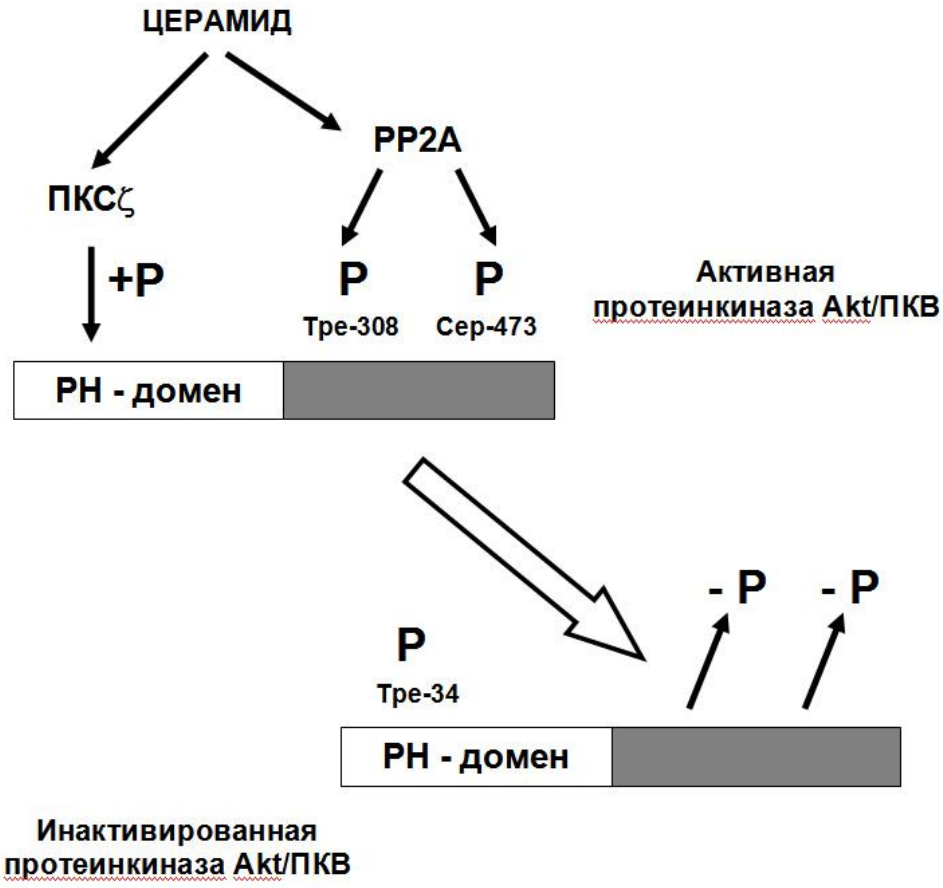


Рис. 19. Возможный механизм инактивации церамидом протеинкиназы Akt/ПКВ

Церамид дефосфорилирует Akt/ПКВ благодаря активации протеинфосфатазы 2А (PP2A) [Salinas M. et al., 2000; Teruel T. et al., 2001; Zinda M. J. et al., 2001; Chavez J. A. et al., 2003b]. Церамид непосредственно активирует PP2A [Teruel T. et al., 2001], которая является основной фосфатазой для дефосфорилирования Akt/ПКВ [Resjo S. et al., 2002].

Обработка мышечных клеток C2C12 [Chavez J. A. et al., 2003a], клеток PC12 [Salinas M. et al., 2000], адипоцитов бурого жира [Teruel T. et al., 2001] и клеток глиобластомы человека [Zinda M. J. et al., 2001] окадаиковой кислотой (okadaic acid) – ингибитором PP2A [Salinas M. et al., 2000; Teruel T. et al., 2001; Zinda M. J. et al., 2001; Chavez J. A. et al. 2003a] – устраняет ингибирующий эффект церамида на киназу Akt/ПКВ. Активация экспрессии SV40 small T antigen, который смещает регуляторную субъединицу в составе PP2A, обеспечивающую контакт каталитического центра фосфатазы с субстратом [Yang S. I. et al., 1991], блокирует эффект церамида [Chavez J. A. et al., 2003a].

1. Церамид активирует протеинкиназу ПКСζ, которая фосфорилирует остаток тре-34 в PH-домене протеинкиназы Akt/ПКВ, что отменяет транслокацию фермента в цитоплазматическую мембрану. Одновременно церамид активирует протеинфосфатазу PP2A за счет дефосфорилирования остатков сер-473 и тре-308 в составе молекулы протеинкиназы Akt/ПКВ.

2. Церамид активирует ПКСζ – атипичную форму протеинкиназы С [Powell D. J. et al., 2003]. Активная ПКСζ ингибирует транслокацию Akt/ПКВ в плазматическую мембрану, фосфорилируя ее по остатку тре-34 в составе PH-домена [Powell D. J. et al., 2003, 2004].

3. Церамид, накапливаясь в микрокомпартментах цитоплазматической мембраны клеток, богатых кавеолином [Fox T.E. et al., 2007], способен рекрутировать туда ПКСζ. В результате происходит отстранение ПКСζ от ее партнера – киназы Akt/ПКВ, тем самым исключая ПКСζ из участия в проведении сигнала от инсулина [Blouin C.M. et al., 2010].

4. Церамид способен также блокировать транслокацию PIP3-связывающего белка GRP1 (General Receptor for Phosphoinositides-1) [Stratford S. et al., 2001].

Опыт исследований показал, что разные типы клеток, использованных в экспериментах, отличаются по чувствительности к действию окадаиковой кислоты. Эти факты дали основание полагать, что в каждом конкретном типе инсулинреспонсивных клеток преобладает один из числа рассмотренных выше механизмов влияния на путь сигнализации инсулином [Stratford S. et al., 2004].

- **Церамиды и активность JNK и IkKβ**

Известно, что мыши с нокаутом по генам, кодирующим JNK (-/-), защищены от появления резистентности к инсулину в условиях их содержания на диете с высоким содержанием жира. Избирательное блокирование активности JNK у тучных мышей линии ob/ob приводит к появлению у них резистентности к инсулину, гипергликемии и гиперинсулинемии [Hirosumi J. et al., 2002].

Тканеспецифичный нокаут по генам, кодирующим IkKβ в печени мышей, отменял локальную резистентность к инсулину при экспериментальном ожирении, но в случае нокаута по соответствующим генам в миелоидных клетках происходило системное торможение развития резистентности к гормону. В случае нокаута по этим генам в скелетных мышцах защита от инсулинорезистентности, индуцированной ожирением, отсутствовала [Arcan M. C. et al., 2005].

Эти факты позволили полагать, что сер/тре киназы способны не только непосредственно фосфорилировать молекулу IRS-1, вызывая ее ингибирование [Gual P. et al., 2005], но и регулировать чувствительность тканей к инсулину посредством транскрипционных факторов c-jun и NF-kB [Ahn N. G. et al., 1990].

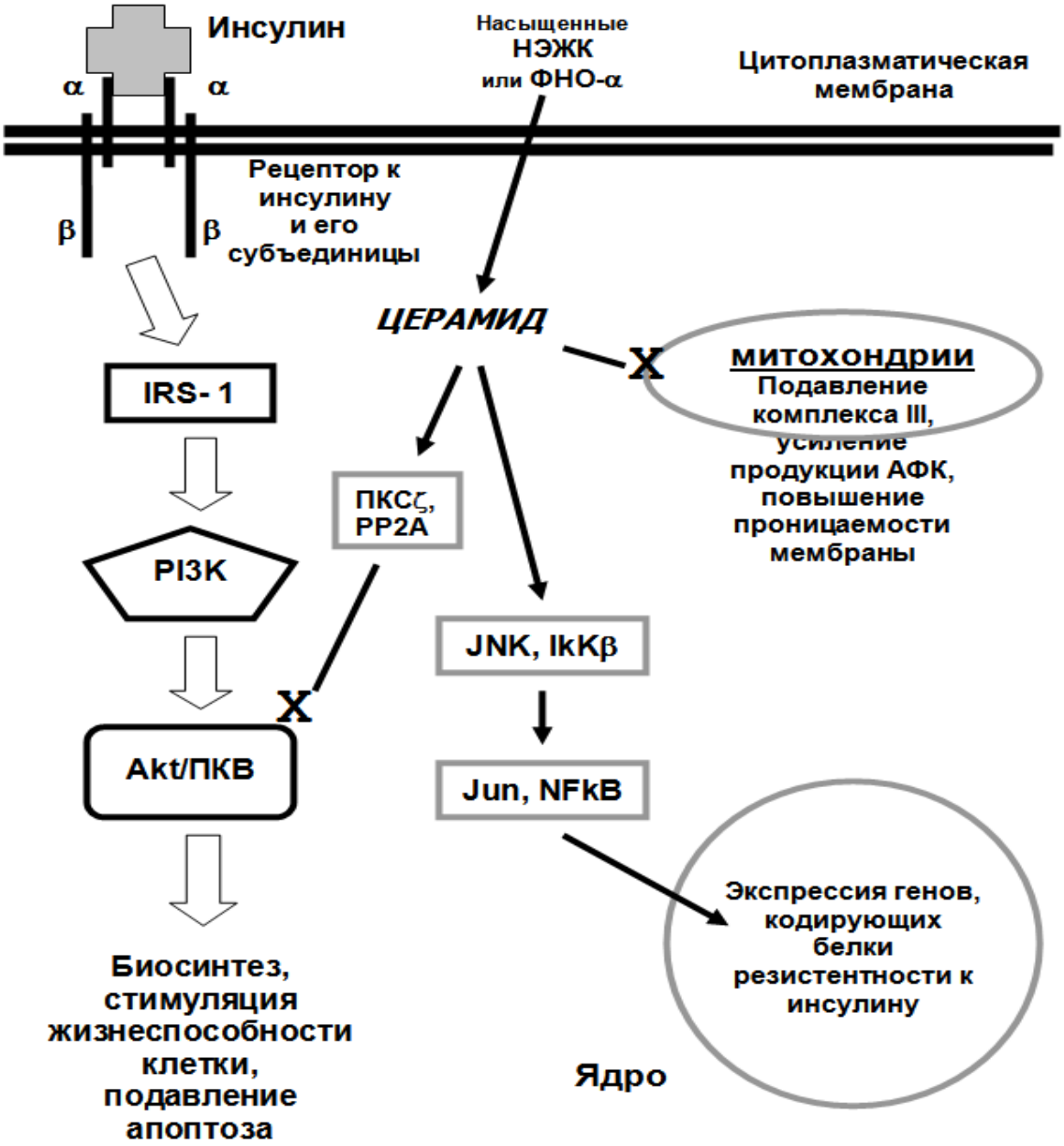


Рис. 20. Влияние церамида на метаболические процессы

Известно, что церамид инициирует сигнальные пути, в рамках которых активируются JNK и IkKβ [Ruvolo P. P., 2003]. Большинство исследований действия церамида на сигнализацию инсулином проведены в условиях кратковременного действия сфинголипида на клетки. В некоторых исследованиях изучали действие церамида на активность IRS-1 в условиях экспозиции клеток с липидом в течение 4–6 часов [Peraldi P. et al., 1996].

Церамид активирует протеинфосфатазу (PP2A) и протеинкиназу (PKCς), которые ингибируют протеинкиназу Akt/PKB. Церамид активирует сер-/тре- киназу (JNK) и ингибитор киназы (IkKB), что вызывает активацию транскрипционных факторов JUN и NFkB. Церамид подавляет дыхание митохондрий благодаря стимуляции образования АФК и повышению проницаемости мембраны органелл.

Таким образом, была показана способность церамида влиять на экспрессию генов белков, которые ингибируют проксимальные этапы («вниз по течению») сигнальной трансдукции. Показано также, что продолжительная обработка линии адипоцитов 3T3-L1 короткоцепочечными аналогами церамида приводит к подавлению экспрессии ГЛЮТ4 [Long S. D. et al., 1996].

В настоящее время нет полной ясности в вопросе: являются ли JNK и IkKB облигатными регуляторами подавляющих эффектов церамида на сигнализацию инсулином? По-видимому, хроническое воздействие церамидом на клетки в условиях эксперимента более адекватно воспроизводит условия формирования резистентности к инсулину in vivo. Обобщенная схема влияния церамидов на некоторые метаболические процессы представлена на рисунке 20.

Часть 2

СФИНГОЛИПИДЫ ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ГОЛОДАНИЯ (экспериментальное исследование)

2.1. Дизайн эксперимента

Исследования проведены на самцах крыс Вистар с массой 180–200 г, которых содержали на стандартной диете с соблюдением естественной фотопериодичности при температуре воздуха 23 ^{o}C. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984).

Методом случайной выборки животные были распределены на следующие группы: «контроль» (интактные крысы) – 15 животных, и 4 группы «опыт». В каждую группу «опыт» было включено по 15 животных. Состояние функционального напряжения организма у животных групп «опыт» воспроизводили, подвергая их голоданию без ограничения доступа к питьевой воде в течение 1, 2, 3 суток (I фаза) и 6 суток (II фаза голодания) [Li Rong-Ying et al., 2006]. Голодавших животных содержали в индивидуальных клетках, имеющих металлический пол в виде решетки для предотвращения копрофагии. Все манипуляции с животными осуществлялись утром, с 9 до 12 часов. Для лучшей сопоставимости результатов разных серий экспериментов исследования проводились в осенне-зимний период.

2.2. Материалы исследования

Материалами для исследования служили сыворотка крови и гомогенат, полученный из печени крыс.

Под эфирным наркозом крыс декапитировали, кровь собирали в индивидуальные стеклянные центрифужные пробирки и на 20 минут оставляли при комнатной температуре. Сыворотку получали путем центрифугирования крови при 3000 об/мин в течение 15 мин. Полученную сыворотку сразу отделяли от сгустка и использовали для проведения комплекса биохимических тестов. Необходимое количество сыворотки сразу же замораживали в индивидуальных пластиковых пробирках при температуре -20°C для даль-

нейшего определения в ней содержания метаболитов, кортикостерона и фактора некроза опухоли-α.

Печень перед извлечением из брюшной полости перфузировали in situ ледяным 0,9 % раствором NaCl через v. portae для удаления крови из сосудистого русла органа.

10 % гомогенат печени (масса/ объем) готовили тотчас после извлечения органа путем растирания измельченной ножницами ткани в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком в среде 0,175 М KCl, 0,025 М трис-HCl буфер (pH 7,4), предварительно охлажденной до температуры 2°C.

2.3. Методы исследования

1. Липидный экстракт из гомогената печени получали методом Фолча [Folch J. et al., 1957].

2. Число общих липидов в экстракте определяли гравиметрическим методом.

3. Содержание компонентов СМ цикла в печени определяли методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей – хлороформ/метанол (7:3) [Остерман Л. А., 1985; Solvent system – lipid migration // Avanti Polar Lipids. Products Catalog Edition VI Revised. Technical Information].

4. Активность нСМазы в печени оценивали по скорости гидролиза сфингомиелина in vitro [Бабенко Н. А, 1991] с учетом современных данных о величине K_m для фермента печени крыс [Marchesini N. et al., 2003].

5. Активность каспазы-3 в печени оценивали по скорости гидролиза синтетического флуоригенного субстрата Ac-DEVD-AMC [Cohen G. M., 1997; Stennicke H. R., Salvesen G. S., 1997; Nicholson D. W., 1999].

6. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов (КД) в печени крыс определяли по степени поглощения гептан-изопропиловым экстрактом световых потоков с длинами волн 232 и 274 нм соответственно [Костюк В. А., 1984; Шведова А. А., Полянский Н. Б., 1992].

7. Содержание 2-ТБК активных продуктов (ТБКАП) в печени определяли методом модификации [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1978].

8. Активность каталазы в гомогенате печени оценивали по скорости разложения перекиси водорода, которую определяли с помощью реакции с молибдатом аммония [Королюк М. А., Иванова Л. И. Б., 1988].

9. Содержание восстановленного глутатиона в гомогенате печени определяли с использованием DTNB [Moron M. S. et al., 1979].

10. Концентрацию неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови крыс оценивали с диэтилдитиокарбоматом натрия [Duncomb W., 1964].

11. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови крыс определяли глюкозооксидазным методом с помощью тест-систем «НОВОГЛЮК-К, М» («Вектор-Бест», Россия).

12. Содержание гликогена в печени крыс определяли согласно работе Вилковой [Вилкова В. А., 1982].

13. Концентрацию кортикостерона в сыворотке крови крыс определяли иммуноферментным методом с помощью тест-системы «Cortocosterone EIA Kit» («Cayman Chemical», США).

14. Концентрацию ФНО-α в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-системы «Rat TNFα ELISA Kit» («Thermo Scientific», США).

15. Содержание белка определяли микробиуретовым методом [Дарбре А., 1989].

16. Для статистического анализа данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни [Гланц С., 1999]. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistics 6.0. Значимыми считались отличия между группами при $p < 0,05$.

2.4. Функциональное состояние сфингомиелинового цикла и активность свободнорадикального окисления липидов в печени крыс на разных фазах голодания

2.4.1. Основные эндокринно-метаболические сдвиги в организме крыс на I и II фазах голодания

Ведущая роль в эндокринно-метаболических изменениях организма животных и человека при голодании принадлежит перенастройке функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [Boelen A. et al., 2008]. При этом в крови значительно повышается отношение молярных концентраций «глюкагон/инсулин», на фоне которого в крови увеличиваются концентрации контринсулярных гормонов – в первую очередь, кортизола у человека и кортикостерона, который у крыс является основным глюкокортикоидом [Розен В. Б., 1984]. С учетом того, что гормональный статус и потоки метаболитов по кровяному руслу при голодании в целом хорошо охарактеризованы в литературе [McGarry J. D. et al., 1973; Goodman M. N. et al., 1980; Belkhou R. et al., 1991], для общей характеристики эндокринно-метаболического статуса организма экспериментальных животных мы выбрали ряд наиболее информативных показателей, таких как масса тела, концентрации в сыворотке крови кортикостерона, глюкозы и НЭЖК.

Масса крыс начинала заметно снижаться по прошествии 2 суток голодания (табл. 3). На этом сроке лишения пищи масса снижалась на 6 %, на 3-и сутки голодания – на 8,4 %, к концу периода наблюдения (после 6 суток голодания) масса тела крыс уменьшалась на 14,6 % по сравнению с контролем.

Таблица 3

Изменение массы крыс (г) в зависимости от сроков голодания (X±m)

Контроль	Голодание, сутки			
	1-е	2-е	3-и	6-е
196,13 ± 3,07	194,13 ± 3,08	184,20 ± 3,15*	179,67 ± 2,91**	167,00 ± 3,08**
(Мк – Мо) ÷Мк	0,0102 ± 0,002	0,0611 ± 0,002#	0,0840 ± 0,003#	0,1491 ± 0,002#

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Мк – масса тела в контроле (до голодания); Мо – масса тела в группе опыт (на 1-е, 2-е, 3-и и 6-е сутки голодания). # – $p < 0,01$ – статистически значимые изменения по сравнению с голоданием в 1-е сутки.

Потерю массы тела животных на каждом из сроков голодания более ярко можно также проиллюстрировать с помощью коэффициента (Мк – Мо)/Мк (табл. 3). Так, его величина после 1-х суток лишения животных пищи составила 0,0102. На 2-е сутки голодания коэффициент увеличивался в 5,9 раз по сравнению с 1-ми сутками, на 3-и сутки – в 1,4 раза по сравнению со 2-ми сутками, на 6-е сутки – в 1,8 раз по сравнению с 3-ми сутками. На всем протяжении периода наблюдения мы не зарегистрировали гибели животных ни в одной из групп. После 6 суток голодания крысы сохраняли сравнительно высокую локомоторную активность.

Концентрация кортикостерона в сыворотке крови животных уже спустя 1-е сутки голодания достоверно повышалась на 44 % по сравнению с таковым в группе контроля ($p < 0,01$) и удерживалась на достоверно высоком уровне на всем протяжении эксперимента, превышая концентрацию гормона в крови контрольных крыс в среднем на 46–52 %: (рис. 21).

Рис. 21. Изменение концентрации кортикостерона в сыворотке крови крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: ** – $p < 0,01$.

Полученные результаты также могут свидетельствовать о том, что на 6-е сутки голодания в организме животных еще не успевает сформироваться функциональное истощение коры надпочечников.

Содержание гликогена в печени существенно падало уже спустя 1-е сутки от начала голодания – в 7,9 раз по сравнению с контролем ($p < 0,01$), в результате чего содержание гликогена составляло лишь 12,5 % от исходного (до голодания) (табл. 4). С 3-х суток голодания содержание гликогена продолжало уменьшаться и к 6-м суткам составляло всего 7 % от исходного. Содержание в печени глюкозы существенно снижалось на 2-е сутки голодания (на 28 % по сравнению с контролем; $p < 0,05$) и в еще большей степени – на 3-и и 6-е сутки (на 44 и 42 % соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 4

Изменение содержания глюкозы и гликогена в печени крыс в зависимости от сроков голодания (X±m)

Контроль	Голодание, сутки			
	1	2	3	6
Глюкоза (ммоль/л) 11,41±0,19	10,83 ± 1,51	8,23 ± 0,68*	6,39 ± 0,16*	6,63 ± 0,41*
Гликоген (мг %) 123,0±11,3	15,4 ± 5,6**	16,7 ± 0,4**	10,56 ± 1,2**	8,5 ± 0,9**

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

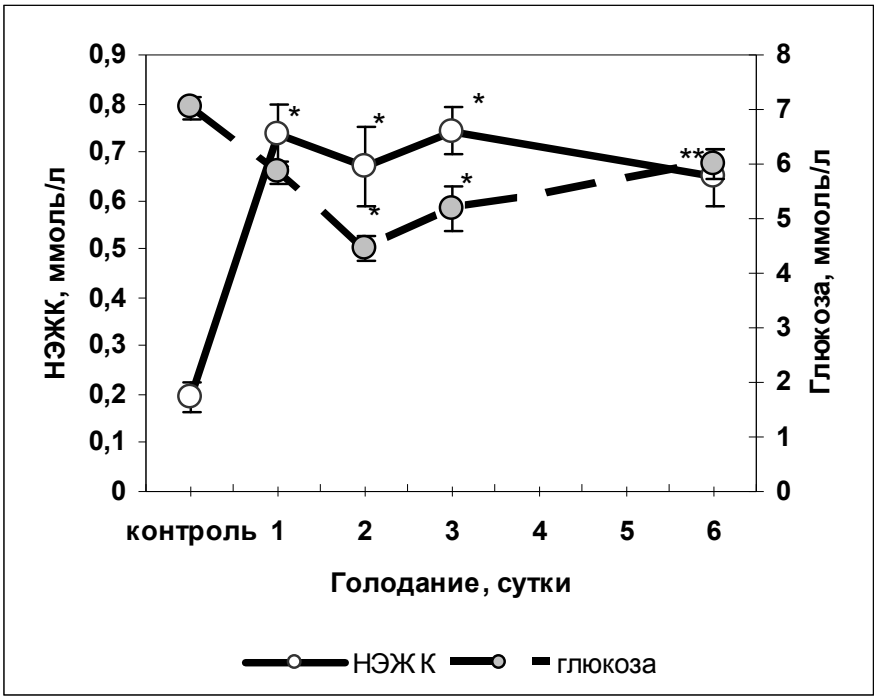


Рис. 22. Изменение концентрации глюкозы и НЭЖК в сыворотке крови крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Концентрации глюкозы и НЭЖК в сыворотке крови голодавших животных изменялись реципрокно (рис. 22, табл. 4). Для концентрации глюкозы было характерно снижение. Тенденция к снижению содержания глюкозы наметилась уже через 1 сутки голодания, а спустя 2-е и 3-е суток наблюдения ее концентрация оказалась ниже, чем в группе контроля (снижение на 36,8 и 26,5 % соответственно; $p < 0,05$). Пониженным на 15 % содержание глюкозы оставалось вплоть до 6-х суток голодания

При этом во время 1–6-х суток голодания концентрация глюкозы не достигала уровня гипогликемии [Строев Е. А., Макарова В. Г., 1986; McGarry J. D. et al., 1973; Mannaerts G. P. et al., 1979]. Результаты также свидетельствовали о том, что в рамках рассматриваемых сроков голодания сохраняется высокая активность реакций глюконеогенеза [Van den Berghe G., 1991], позволяющая стабилизировать концентрацию глюкозы в крови и снабжать клетки ЦНС достаточным количеством глюкозы вплоть до 6-х суток голодания.

Концентрация НЭЖК, наоборот, существенно повышалась, по сравнению с контролем, начиная с 1-х суток голодания (рис. 22). На этом сроке наблюдения концентрация НЭЖК превышала таковую в контроле в 3,8 раза ($p < 0,05$). На 2-е, 3-и и 6-е сутки голодания содержание НЭЖК в крови крыс были выше контрольных значений в 3,4 раза ($p < 0,05$); 3,8 раза ($p < 0,05$) и 3,3 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Таким образом, в организме голодавших животных одновременно с активацией глюконеогенеза существенно активировался липолиз в жировой ткани. Свидетельством этому было, с одной стороны, существенное повышение концентрации в сыворотке крови НЭЖК – продуктов гидролиза ТАГ, депонированных в адипоцитах (рис. 22; табл. 4). С другой стороны, прогрессирующее падение массы тела голодавших крыс (табл. 3), которое в этих условиях отражает, прежде всего, снижение массы жировой ткани.

Результаты, представленные в настоящем разделе, дают нам основание считать, что голодание крыс со свободным доступом к питьевой воде на протяжении 1–3 суток соответствует I фазе голодания. Это подтверждается характерной динамикой таких информативных параметров, как масса тела животных, содержание глюкозы и гликогена в печени, а также концентрация в сыворотке крови кортикостерона и важнейших метаболитов – глюкозы и НЭЖК.

Из данных литературы следует, что именно на сроках голодания, не превышающих для крыс 3-х суток, происходит мобилизация генетически детерминированных механизмов метаболической адаптации, ведущая роль в которой принадлежит печени. Благодаря запуску реакций метаболической адаптации организма на I фазе голодания животные сохраняют сравнительно высокую физическую активность и полноценное функционирование ЦНС, позволяющее сохранить адекватные поведенческие реакции.

Это дает возможность животным вести эффективный поиск пищи и при возобновлении питания обеспечивает быстрое (в течение 12–15 часов),

лишенное негативных побочных эффектов, полное обращение эндокринно-метаболических сдвигов, вызванных голоданием [McGarry J. D. et al., 1973; Goodman M. N. et al., 1980; Andriamampandry M. D. et al., 1996; Robin J. P. et al., 1998; Bertile F. et al., 2003; Li Rong-Ying et al., 2006].

Результаты комплексной оценки эндокринно-метаболических сдвигов в организме экспериментальных животных, а также полное отсутствие их гибели в данных условиях свидетельствовали о том, что начальные сроки эксперимента, охватывающие 1–3 сутки голодания, соответствовали I фазе голодания, в то время как 6-е сутки голодания приходились на II его фазу.

2.4.2. Метаболиты сфингомиелинового цикла и активность нейтральной сфингомиелиназы в печени крыс на I и II фазах голодания

В настоящее время значительное внимание уделяется изучению изменений метаболизма сфингомиелинов и функциональной активности сфингомиелинового цикла в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как метаболический синдром, сахарный диабет I и II типов, ожирение, атеросклероз и злокачественный рост. Также существенное внимание уделяется поискам способов преодоления устойчивости малигнизированных клеток к апоптозу, который стимулируют современные хемиотерапевтические препараты [Mitchinson M. J. et al., 1996; Auge N. et al., 2000; Marathe S. et al., 2000; Samad F. et al., 2006; Shah C. et al., 2008; Yang G. et al., 2009].

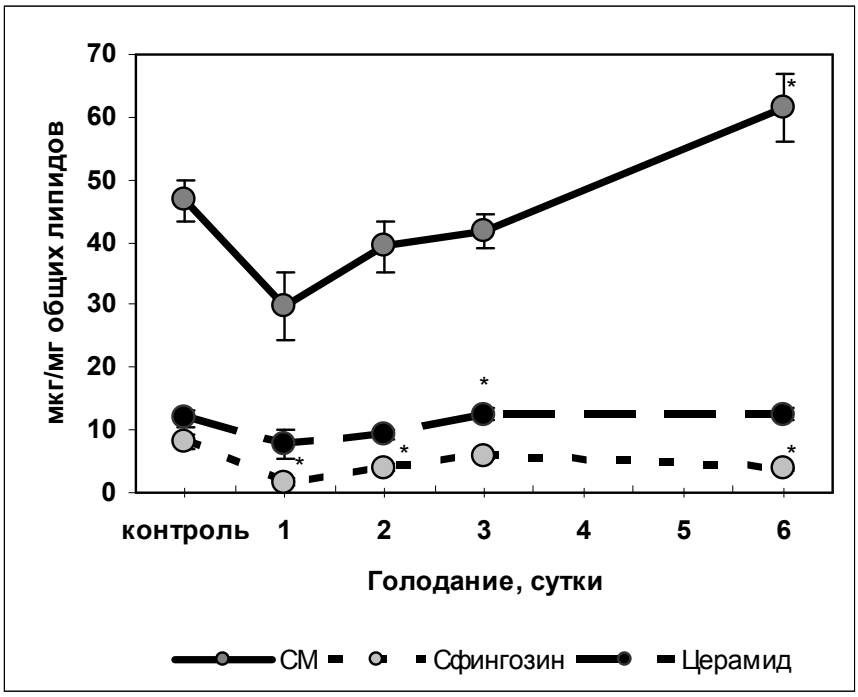


Рис. 23. Изменение содержания компонентов сфингомиелинового цикла в печени крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)

Примечание. СМ – сфингомиелин. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

Если отдельные работы были посвящены исследованиям роли сфинголипидов в адаптации мышечных клеток к интенсивной физической нагрузке [Dobrzyn A., Gorski J., 2002; Helge J. W. et al., 2004], то сведения, касающиеся роли сфингомиелинового цикла и его метаболитов в метаболической адаптации печени к голоданию, отсутствуют. Это вопрос представляется нам чрезвычайно важным, поскольку печень – жизненно важный орган, одна из исключительных функций которого состоит в стабилизации энергетического гомеостаза на уровне целостного организма в процессе постоянной смены его функциональных состояний, вызванных изменениями условий его существования.

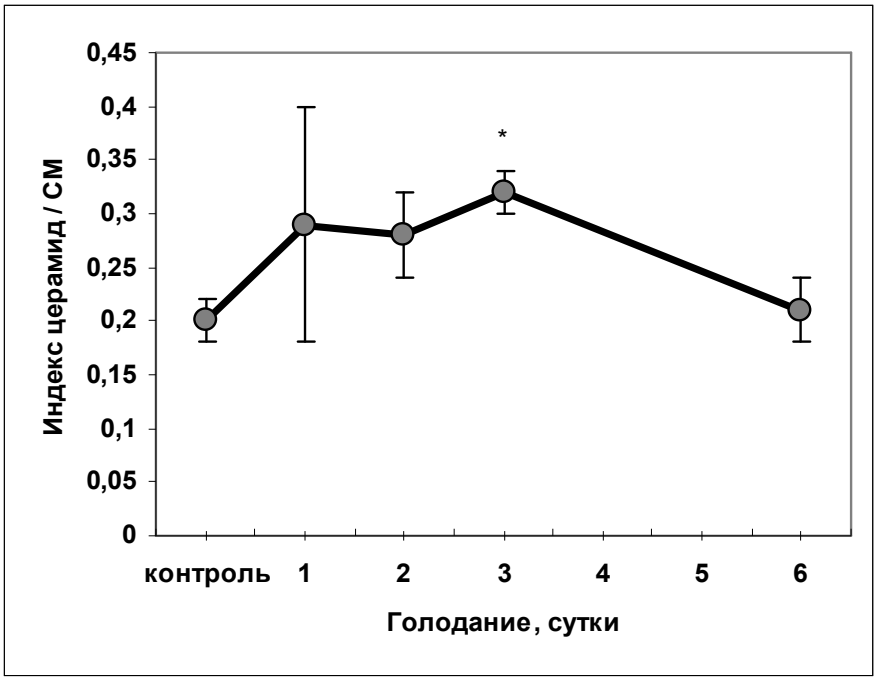
Наши исследования показали, что на разных сроках голодания крыс в печени происходили фазные изменения содержания компонентов сфингомиелинового цикла (рис. 23).

Так, для сфингомиелина была характерна тенденция к снижению его концентрации по сравнению с контролем в начальные сроки голодания (на 1-е и 2-е сутки) и достоверное увеличение на 32 % на 6-е сутки голодания ($p < 0,05$). Содержание сфингозина в печени голодавших животных было понижено: наиболее выраженными и статистически значимыми были сдвиги на 1-е, 2-е и 6-е сутки эксперимента ($p < 0,05$). Содержание церамида на начальных сроках голодания (на 1-е и 2-е сутки) уменьшалось (статистически значимый сдвиг отмечен во время 2-х суток голодания, $p < 0,05$). На 3-и и на 6-е сутки содержание церамида демонстрировало явную тенденцию к увеличению. С учетом того, что в сфингомиелиновом цикле церамид образуется в результате ферментативного гидролиза мембранного сфингомиелина, а проявление регуляторных эффектов компонентов сфингомиелинового цикла определяется не их абсолютной концентрацией, а соотношением, мы вычисляли индекс, который представлял собой отношение концентрации церамида к концентрации сфингомиелина в печени животных (церамид/СМ).

Как следует из рисунка 24, данный индекс несущественно менялся на протяжении большинства сроков голодания крыс, но на 3-и сутки голодания оказался статистически значимо выше (в 1,6 раз) по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

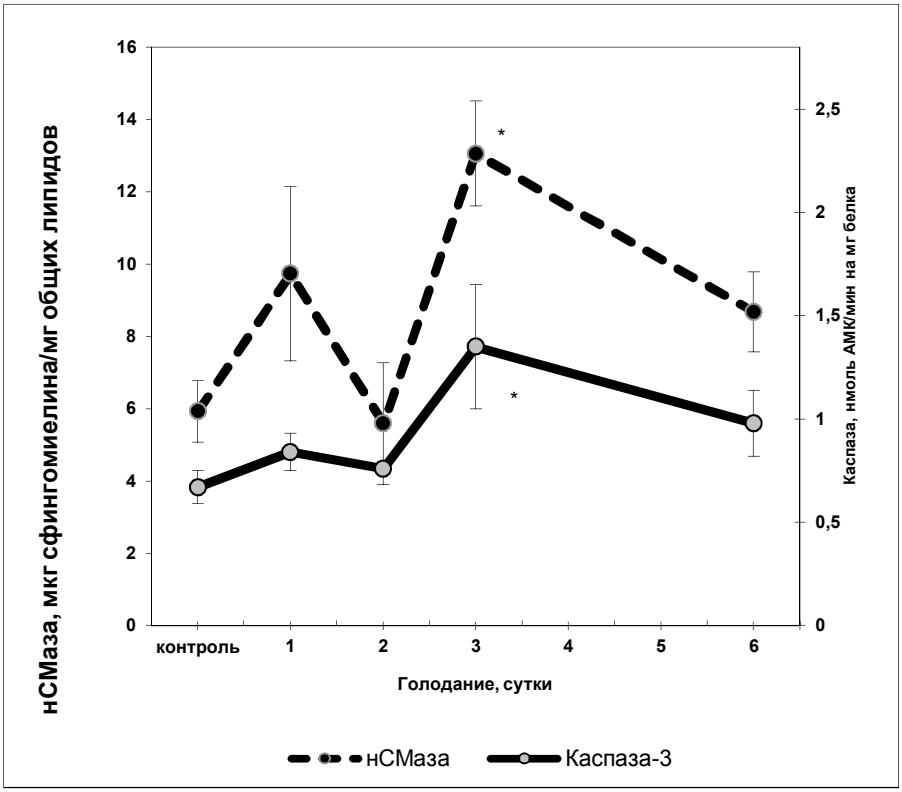
На рисунке 25 представлены результаты оценки активности ключевого фермента сфингомиелинового цикла – нСМазы в печени крыс в зависимости от продолжительности голодания. Активность фермента проявляла тенденцию к увеличению на 1-е и 6-е сутки голодания животных по сравнению с контролем (повышение в 1,64 и 1,46 раза соответственно). Максимальное и статистически значимое увеличение активности сфингомиелиназы в 2,2 раза по сравнению с контролем наблюдали на 3-и сутки голодания крыс ($p < 0,05$).

Рис. 24. Изменение отношения содержания церамида к сфингмиелину в печени крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)



Примечание. СМ – сфингомиелин. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

Рис. 25. Изменение активности нейтральной сфингомиелиназы и каспазы-3 в печени крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)



Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

Сопоставление динамики индекса церамид/СМ, отражающего баланс между концентрациями в печени церамида и сфингомиелина (продукта и субстрата нСМазы соответственно (рис. 24)), и активности нСМазы (рис. 25) позволило нам получить важный результат. Оказалось, что между этими параметрами есть четкое соответствие: максимум активности ключевого фермента сфингомиелинового цикла совпадал по времени с максимумом индекса церамид/СМ, что имело место на 3-и сутки голодания животных.

Известно, что одним из естественных активаторов нейтральной сфингомиелиназы является поливалентный цитокин – фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) [Kolesnick R. N. et al., 1994; Hannun Y. A., Obeid L**.** M., 2002; Zheng W. et al., 2006]. Голодание, являясь стрессирующим фактором, формирует стойкое повышение концентрации глюкокортикоидов в крови [Faggioni R. et al., 2000], которые определяют интенсивность продукции и содержание в крови ФНО-α [Fantuzzi G. et al., 1995]. Известно также, что в образование ФНО-α значительный вклад вносит жировая ткань. В свою очередь, продукция цитокина зависит от массы жировой ткани, которая при голодании претерпевает существенные изменения [Sewter C. P. et al., 1999]. Учитывая эти сведения, мы изучили динамику концентрации ФНО-α в сыворотке крови экспериментальных животных (рис. 26).

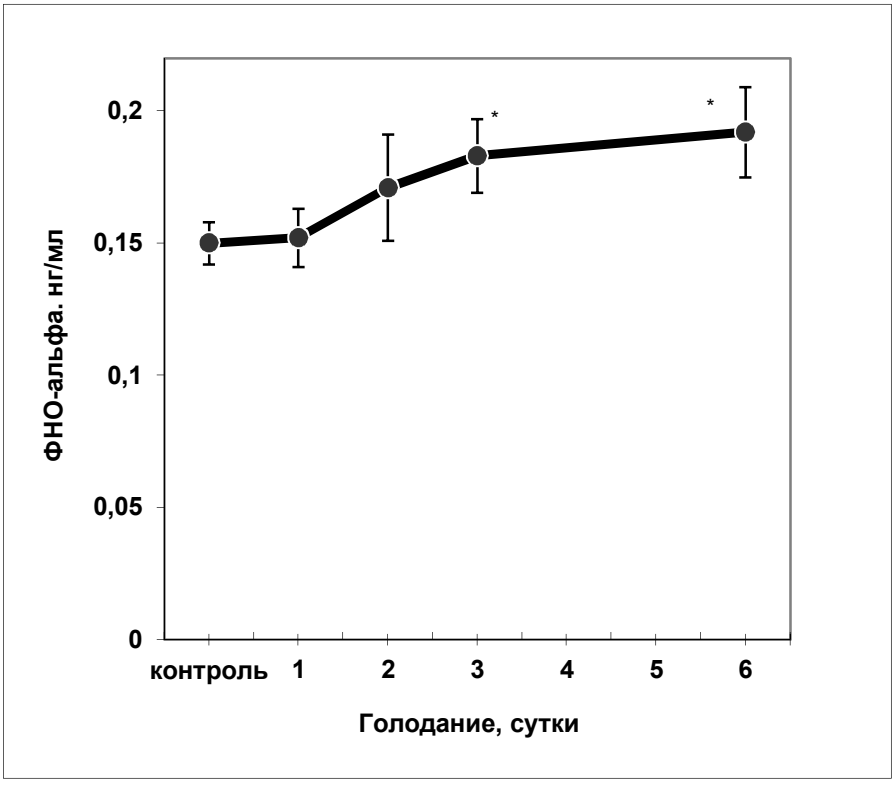


Рис. 26. Изменение концентрации фактора некроза опухоли-α в сыворотке крови крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что голодание уже на ранних его сроках (на 1-е и 2-е сутки) сопровождалось тенденцией к росту концентрации ФНО-α в сыворотке крови.

Статистически значимый прирост концентрации цитокина (в 1,22 раза по сравнению с контролем; $p < 0,05$) наблюдали на 3-и сутки голодания животных. При этом прирост сохранялся до конца периода наблюдения ($p < 0,05$).

Известно, что ФНО-α, наряду с другими биоактивными молекулами, активирует нСМазу, что лежит в основе запуска церамид-опосредованного апоптоза клеток различных тканей и органов [Sawai H., Hannun Y. A., 1999]. Одним из биохимических маркеров перехода апоптотического процесса в стадию исполнения является повышение активности каспаз-3, -6 и -7 [Krammer P. H., 2000; Walczak H., Krammer P. H., 2000]. Как следует из данных, представленных на рисунке 25, активность каспазы-3 демонстрировала тенденцию к росту начиная с 1-х суток голодания животных. Однако активность фермента оказалась статистически значимо повышенной (в 2 раза) по сравнению с контролем ($p < 0,05$) только на 3-и сутки голодания. К концу периода наблюдения активность каспазы-3 уменьшалась, хотя и оставалась повышенной в 1,5 раз по сравнению со значением контроля.

Анализ результатов комплексной оценки динамики функциональной активности сфингомиелинового цикла печени голодавших крыс свидетельствует о следующем:

Во-первых, функциональное состояние сфингомиелинового цикла печени закономерно изменяется в зависимости от длительности голодания, то есть от фазы голодания.

Во-вторых, изменения содержания метаболитов сфингомиелинового цикла в печени голодавших животных обусловлены фазным изменением активности ключевого фермента цикла – нСМазы. Фермент в наибольшей степени активировался на 3-и сутки голодания, что приводило к закономерному сдвигу баланса между содержанием различных метаболитов сфингомиелинового цикла в печени животных, первую очередь к статистически значимому увеличению индекса церамид/СМ (продукта и субстрата реакции), выявленному также на 3-и сутки наблюдения.

Подтверждением возможности активации в печени нСМазы на 3-и сутки голодания являются наши результаты о статистически значимом увеличении начиная с 3-х суток голодания концентрации в крови животных поливалентного цитокина – ФНО-α (рис. 25), являющегося одним из активаторов фермента [Kolesnick R. N. et al., 1994; Hannun Y. A., Obeid L**.** M., 2002; Zheng W. et al., 2006; Clarke C. J. et al., 2006, 2007].

Наши результаты хорошо согласуются с данными литературы о том, что под влиянием характерного сдвига эндокринного статуса организма при голодании происходит изменение массы жировой ткани – одной из значимых источников секреции ФНО-α в организме человека и животных [Fantuzzi G. et al., 1995; Sewter C. P. et al., 1999; Faggioni R. et al., 2000]. Еще одним свидетельством в пользу того, что на 3-и сутки голодания в пе-

чени формируются условия для (существенной) активации нСМазы, являются наши результаты об усилении потока в печень НЭЖК. Так, показано, что их концентрация в крови крыс при голодании быстро нарастала, достигая максимальных значений на 3-и сутки наблюдения (рис. 22).

Согласно опубликованным в литературе данным [Hannun Y. A., Obeid L. M., 2002; Zheng W. et al., 2006], НЭЖК также оказывают активирующее воздействие на ключевой фермент СМ цикла.

В-третьих, в печени голодавших крыс фазно изменялась активность каспазы-3, являющейся одним из биохимических маркеров наступления исполнительной фазы апоптоза [Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., 2001; Швембергер И. Н., Гинкул Л. Б., 2002; Москалева Е. Ю., Северин С. Е., 2006; Kerr J. F. R. et al., 1972; Ashkenazi A. Dixit V. M., 1998; Gulbins E. et al., 2000; Chandra J. et al., 2000; Kiechle F. L., Zhang X., 2002; Lu B. et al., 2002; Ueda S., 2002; Danial N. N., Korsmeyer S. J., 2004; Huerta S. et al., 2007; Elmore S., 2007; Giovannetti A. et al., 2008; Circu M. L., Aw T. Y., 2010]. Согласно нашим результатам, максимум активности фермента приходился также на 3-и сутки голодания животных (рис. 25).

Таким образом, полученные нами в рамках данного фрагмента исследований результаты позволяют полагать, что на исходе I фазы голодания (к 3-м суткам голодания) в печени животных формировались условия для проявления церамид-опосредованной проапоптотической сигнализации. Эта сигнализация является неотъемлемой частью адаптивного ответа печени на голодание, которая состоит в оптимизации клеточного состава печени на I фазе голодания, тем самым участвуя в формировании системного структурного следа метаболической адаптации органа. К 6-м суткам голодания мы наблюдали в печени следующую фазу ее метаболического ответа, выразившуюся, в том числе, в тенденции к возврату к исходным значениям активности нСМазы, баланса метаболитов сфингомиелинового цикла и индекса церамид/СМ. Также на этой фазе была снижена активность каспазы-3. Эти результаты позволяют нам полагать, что во время II фазы голодания церамид-опосредованная проапоптотическая сигнализация играет существенно меньшую роль в реализации адаптивного ответа печени.

2.4.3. Активность процессов перекисного окисления липидов и функциональное состояние системы антиоксидантной защиты печени крыс на I и II фазах голодания

Данные литературы свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления липидов при голодании [Kerckaert I et al., 1982; Van Den Branden C. et al., 1984; Orellana M. et al., 1992, 1993; Mannaerts G. P et al., 2000; Rao M. S., Reddy J. K., 2001; Wanders R. J. A. et al., 2001; Marczuk-Krynicka D. et al., 2003; Wanders R. J. A., 2004]. Известно также, что активность ключевого фермента сфингомиелинового цикла (нСМазы), равно как и функционирование любых внутриклеточных сигнальных систем, теснейшим образом связана с редокс-статусом клеток [Herrlich P., Bohmer F. D., 2000; Won J.-S., Singh I., 2006]. С учетом того, что повыше-

ние активности процессов ПОЛ является одним из ведущих факторов, изменяющих редокс-статус клеток и тканей, мы провели динамическую оценку активности процессов свободнорадикального окисления липидов и функционального состояния системы антиоксидантной защиты печени крыс при голодании.

С нашей точки зрения, изучение этих аспектов в динамике голодания важно в связи с тем, что в литературе преобладают данные, полученные в ходе исследований каких-либо конкретных, фиксированных сроков голодания экспериментальных животных, в то время как динамические исследования единичны.

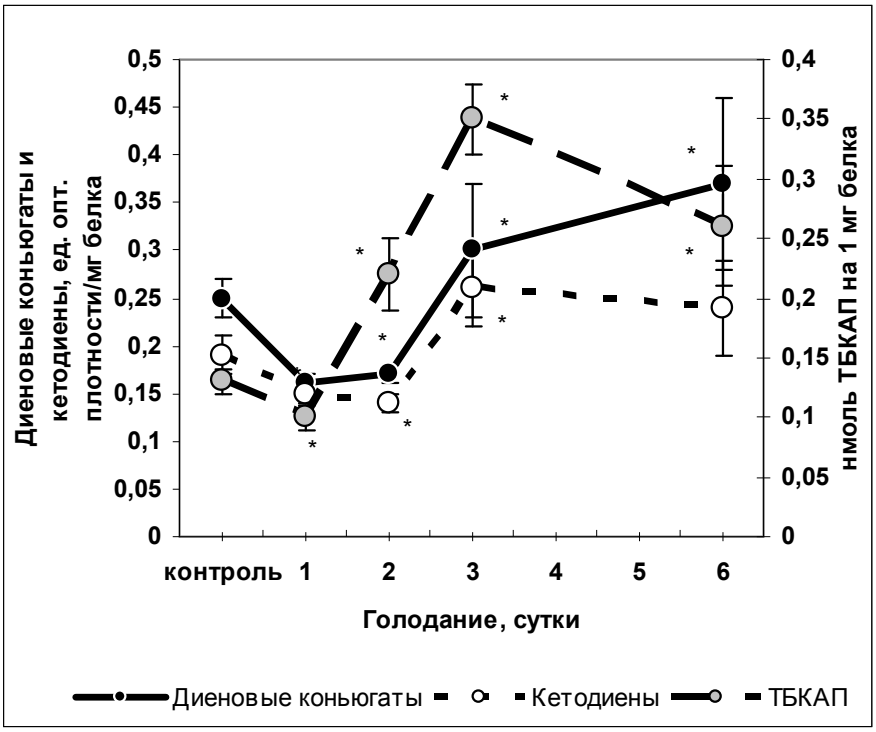


Рис. 27. Изменение концентрации диеновых конъюгатов, кетодиенов и ТБК-активных продуктов в печени крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

На рисунке 27 суммированы результаты оценки динамики концентраций в печени крыс ДК и КД, являющихся продуктами начального этапа процесса ПОЛ. Содержание обоих продуктов на 1-е и 2-е сутки голодания оказалось ниже контроля (уменьшение концентрации ДК в среднем в 1,5 раз и КД в среднем в 1,3 раза; в обоих случаях $p < 0,05$). При увеличении сроков голодания животных содержание этих продуктов в печени достоверно нарастало. Так, на 3-и и 6-е сутки эксперимента концентрация ДК в печени превышала таковую в контроле в 1,3 и 1,5 раз ($p < 0,05$). Концентрация КД в печени в эти же сроки наблюдения превышала контрольные значения в среднем в 1,3–1,4 раза ($p < 0,05$).

В хорошем соответствии с динамикой концентрации в печени продуктов, образующихся на начальных этапах свободнорадикального окисления липидов, оказались результаты оценки динамики ТБК-активных продук-

тов, образующихся на конечных этапах процесса окисления (рис. 27). Так, спустя 1 сутки от начала голодания концентрация ТБК-активных продуктов была ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). На 2-е сутки голодания концентрация этих продуктов демонстрировала лишь тенденцию к увеличению. На 3-и и 6-е сутки наблюдения за голодавшими крысами концентрация ТБК-активных продуктов в печени оказалась значимо выше контроля (увеличение в 2,7 и в 2 раза соответственно; в обоих случаях $p < 0,05$).

О функциональном состоянии системы антиоксидантной защиты печени экспериментальных животных судили по динамике активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона. Так, активность каталазы в печени крыс (рис. 28**)** спустя 1 сутки от начала голодания была значимо выше таковой в контроле ($p < 0,05$). На 2-е и 3-и сутки голодания ее активность проявляла тенденцию к снижению, на 6-е сутки голодания оказалась в 1,6 раз ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). Сходной была динамика содержания восстановленного глутатиона в печени (рис. 28).

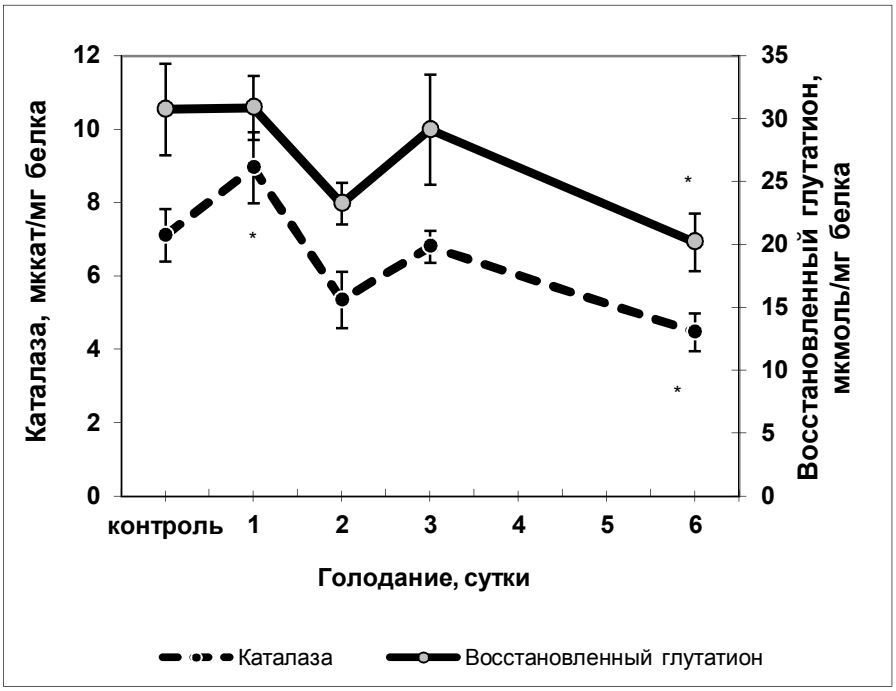


Рис. 28. Изменение активности каталазы и содержания восстановленного глутатиона в печени крыс в зависимости от сроков голодания (M±m)

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

На 1-е, 2-е и 3-и сутки голодания концентрация восстановленного глутатиона не существенно отличалась от такового в контроле. На 6-е сутки голодания крыс его концентрация оказалась ниже контрольных значений (снижение в 1,52 раза; $p < 0,05$). Показано, что на 3-и сутки голодания увеличение содержания в печени продуктов свободнорадикального окисления липидов сочеталось с достаточно высокими значениями активности каталазы и содержанием восстановленного глутатиона. Эти закономерности могут указывать на то, что вплоть до 3 суток голодания система антиокси-

дантной защиты печени еще не исчерпала свой функциональный резерв. На 6-е сутки голодания животных мы наблюдали в печени типичные признаки сформировавшегося окислительного стресса.

Баланс между активностью процессов свободнорадикального окисления липидов и функциональным состоянием антиоксидантной системы печени голодавших крыс можно выразить в интегральной форме с помощью индексов, вычисленных на основе комплекса полученных данных.

Индексы составлены таким образом, что при усилении функциональной мощности антиоксидантной системы и нормализации процессов свободнорадикального окисления величина индексов будет нарастать. Результаты такой оценки представлены на рисунке 29. Динамика индексов оказалась в хорошем соответствии со сдвигами индивидуальных показателей, характеризующих активность процессов свободнорадикального окисления липидов и функционального состояния системы антиоксидантной защиты в печени животных (рис. 28 и 29).

Так, индекс «активность каталазы/концентрация ТБК-активных продуктов» был выше контроля на 1-е сутки голодания (увеличение в 1,5 раз; $p < 0,05$), демонстрировал выраженную тенденцию к снижению на 2-е сутки наблюдения и оказался ниже контроля на 3-и и 6-е сутки (уменьшение в 3,6 и 3,0 раза соответственно; $p < 0,05$ в обоих случаях). Второй индекс, отражающий соотношение «активность каталазы/концентрация ДК в печени», также был статистически значимо выше контроля на 1-е сутки голодания (увеличение в 1,5 раз; $p < 0,05$), начинал снижаться на 2-е и 3-и сутки голодания крыс, а к 6-м суткам наблюдения был ниже контроля (снижение в 1,25 раз; $p < 0,05$).

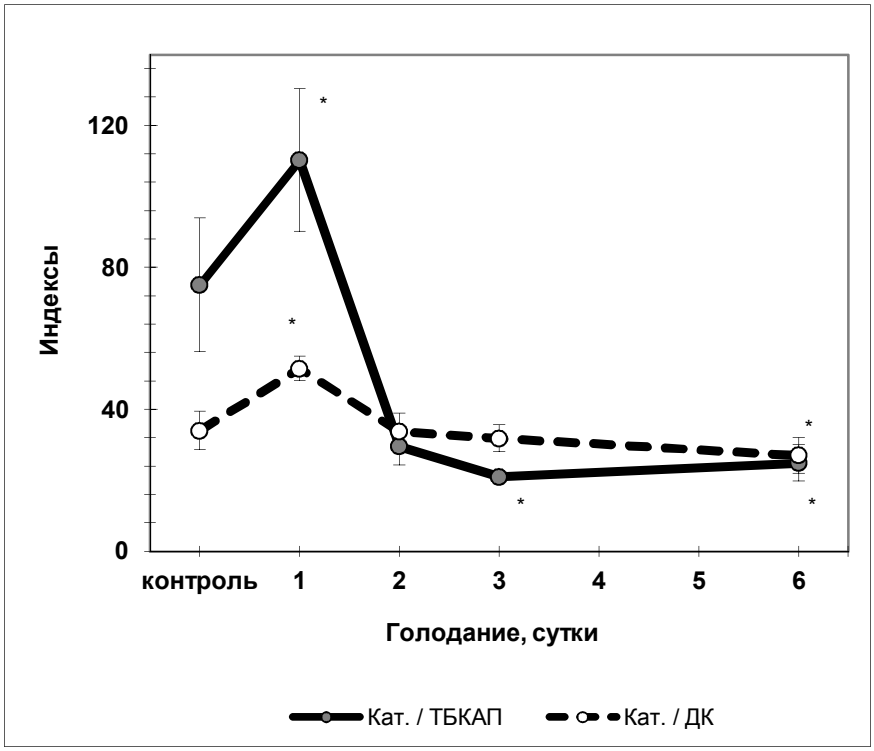


Рис. 29. Динамика индексов, отражающих баланс между активностью процессов свободнорадикального окисления липидов и функциональным состоянием антиоксидантной системы печени крыс, подвергнутых голоданию различной продолжительности (M±m)

Примечание. Статистически значимые изменения по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

Результаты, представленные на рисунках 27–29, свидетельствуют о том, что на самых ранних сроках лишения животных пищи (начиная со 2-х и 3-х суток от начала голодания) в печени крыс происходила адаптивная активация ее антиоксидантной системы.

Наши результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым при 24-часовом голодании крыс в печени происходит активация каталазы при неизменном уровне восстановленного глутатиона, что рассматривается как проявление компенсаторно-адаптивных реакций [Isaacs J. T., Binkle, F., 1977; Lammi-Keefe C. J. et al., 1984; Asayama K. et al., 1989; Marczuk-Krynicka D. et al., 2003].

Согласно данным литературы, активация пролиферации пероксисом в печени при голодании [Ishii H. et al., 1980; Orellana M. et al., 1992; Desvergne B. et al., 1998; Motojima K. et al., 1998] происходит под влиянием повышающегося в крови молярного отношения концентраций глюкокортикоидов к инсулину и усиления потока в печень НЭЖК [Lemberger T., 1996], являющихся естественными активаторами ядерного рецептора PPARα, который контролирует экспрессию генов, кодирующих ферменты окисления жирных кислот в пероксисомах и ряда ферментов митохондриального β-окисления [Gronemeyer H., Laudet V., 1995; Mangelsdorf D. J. et al., 1995; Escriva H. et al., 2000].

Таким образом, при голодании вследствие интенсивной пролиферации пероксисом в печени и усиления пероксисомального окисления жирных кислот [Van Den Branden C et al., 1984; Kersten S. et al., 1999] образующаяся в избыточном количестве перекись водорода уже не успевает эффективно разрушаться каталазой [Mannaerts G. P. et al., 2000; Rao M. S., Reddy J. K., 2001; Wanders R. J. A. et al., 2001; Wanders R. J. A., 2004], что становится ведущей причиной формирования окислительного стресса [Kerckaert I. et al., 1982; Van Den Branden C. et al., 1984; Orellana M. et al., 1992, 1993; Grattagliano I. et al., 2000] на фоне существенного ослабления функциональных резервов системы антиоксидантной защиты [Kerckaert I. et al., 1982; Van Den Branden C. et al., 1984; Orellana M. et al., 1992, 1993; Marczuk-Krynicka D. et al., 2003].

Согласно нашим результатам, признаки окислительного стресса при голодании крыс в полной мере проявлялись на 6-е сутки голодания, что соответствовало II фазе голодания (рис. 27–29).

Сопоставление результатов, представленных в настоящем разделе, дает нам основание полагать, что на разных фазах голодания в печени крыс закономерно менялось соотношение между церамид-опосредованной проапоптотической сигнализацией и активностью процессов ПОЛ. Так, на I фазе голодания преобладали явления, необходимые для реализации церамид-опосредованного апоптоза. Наши результаты согласуются с данными работы, в которой показано значимое (и обратимое после возобновления кормления) усиление активности апоптоза в печени крыс при 48-часовом голодании [Kouda K. et al., 2004].

К сожалению, в цитируемой работе рассматривался фиксированный срок голодания и не изучались ни сдвиги метаболизма сфинголипидов, ни природа проапоптотического сигнала. На II фазе голодания, согласно нашим данным, преобладали процессы свободнорадикального окисления липидов, активность которых нарастала пропорционально длительности голодания (переход от I ко II фазе голодания), не только препятствуя по мере увеличения сроков голодания проявлению сфинголипид-опосредованной сигнализации, но и накапливая повреждения клеточных структур под воздействием окислительного стресса, что, безусловно, вносит вклад в трансформацию II фазы голодания в III фазу, которая неизбежно завершается гибелью организма.

Эти положения согласуются с современными представлениями о механизмах, ответственных за «переключение» между разными типами гибели клеток: от апоптоза клеток к их некротической гибели. Так, известно, что различные оксидантные факторы, индуцирующие развитие окислительного стресса, способны активно модулировать тип гибели клетки [Chandra J. et al., 2000]. При этом, апоптоз может быть трансформирован в некроз под влиянием окислительного стресса с участием, по крайней мере, двух механизмов:

1. Инактивация каспаз в результате окисления тиоловых групп в их активном центре [Samali A. et al., 1999] или путем S-нитрозилирования этих тиоловых групп [Melino G. et al., 1997].

2. Существенное снижение внутриклеточной концентрации АТФ вследствие значительных повреждений митохондрий под влиянием оксидантов [Tsujimoto Y. et al., 1997; Leist M. et al., 1999].

Известно, что в активном центре каспаз содержится нуклеофильный остаток цистеина [Alnemri E. S. et al., 1996], который склонен к окислению и алкилированию [Nobel C. S. et al., 1997]. Эти данные свидетельствуют о том, что активность каспаз оптимальна, когда во внутриклеточном пространстве поддерживается восстановленное состояние. Отклонения от этих условий, что характерно для повреждения клеток, способны инактивировать каспазы. Показано, что перекись водорода способна подавлять как активацию каспаз из зимогена, так и их активность в результате модулирования редокс-статуса клетки и окисления цистеинового остатка в активном центре каспаз [Hampton M. B., Orrenius S., 1997].

Установлено также, что S-нитрозилирование – перенос NO группы на сульфгидрил цистеина с образованием нитрозотиолов (R-S-NO) – является важным этапом в каскаде передачи управляющих сигналов внутри клетки. S-нитрозилирование участвует в регулировании функциональной активности многих белков: ферментов, ионных каналов, G-белков и транскрипционных факторов. Эти факты позволяют рассматривать оксид азота (NO*) как «молекулярный переключатель» в регулировании функций белков посредством воздействия на их реактивные тиоловые группы. Так, NO-опосредованное S-нитрозилирование повреждает тиольные группы в со-

ставе цистеинсодержащих транскрипционных факторов NFkB и AP-1, которые активно участвуют в регулировании апоптоза [Lipton S. A., 1997].

Показано, что экспозиция в присутствии NO или активация iNOS вызывает ингибирование апоптоза во многих типах клеток: в лимфоцитах [Mannick J. B. et al., 1999], эндотелиальных клетках [Dimmeler S. et al., 1997], эозинофилах [Hebestreit H. et al., 1998], гепатоцитах [Kim Y. M. et al., 1997, 1998] и других. NO-опосредованное ингибирование апоптоза в большинстве случаев обусловлено прямым ингибированием активности каспаз в результате S-нитрозилирования остатков цистеина в их активном центре. NO-опосредованное ингибирование каспаз может быть обращено под влиянием дитиотрейтола. Данный факт поддерживает концепцию, согласно которой оксид азота рассматривается как эндогенный регулятор активности каспаз [Kim Y. M. et al., 1997, 1998; Haendeler J. et al., 1997]. Показано, что про-каспаза-3 в нестимулированных клеточных линиях человека нитрозилирована по каталитическому остатку цистеина (Цис-163), но денитрозилируется при активации Fas-зависимого пути [Rossig L. et al., 1999]. Эти данные позволяют полагать, что при апоптотической гибели клетки нитрозилирование/денитрозилирование является таким же регуляторным механизмом, как фосфорилирование/дефосфорилирование.

* * *

Ответную реакцию организма человека и животных на голодание принято делить на три фазы. Продолжительность этих фаз определяется видом голодающего организма, хотя суть и основные закономерности эндокринно-метаболических перестроек в организме, вызванных лишением пищи, универсальны.

Результаты осуществленных нами исследований в рамках эксперимента показали, что на I фазе голодания происходит мобилизация механизмов, ответственных за формирование метаболической адаптации печени, что формирует основу для стабилизации энергетического гомеостаза организма и его резистентности в условиях отсутствия пищи, то есть на протяжении II фазы голодания. В контексте рассматриваемого вопроса резистентность подразумевает сохранение адекватного функционирования ЦНС и достаточную физическую активность организма на II фазе голодания, что необходимо для успешного поиска пищи и, в конечном итоге, для выживания.

Церамид-опосредованная проапоптотическая сигнализация в полной мере заявляет о себе к исходу I фазы голодания. Эта сигнализация способствует реализации адаптивного по своей сути ответа печени на голодание, активно участвуя в оптимизации ее клеточного состава как неотъемлемой части процесса формирования системного структурного следа метаболической адаптации органа.

Вместе с тем, наши результаты дают основание полагать, что по мере развертывания II фазы голодания церамид-опосредованная проапоптотическая сигнализация постепенно уступает позиции формирующемуся окис-

лительному стрессу. Так, на разных фазах голодания животных в печени закономерно менялось соотношение между церамид-опосредованной проапоптотической сигнализацией и активностью процессов ПОЛ. На I фазе голодания формировались условия, необходимые для реализации церамид-опосредованного апоптоза. Одним из них было адаптивное повышение функционального резерва АО системы, что является общепризнанным и эссенциальным фактором, обеспечивающим адекватное функционирование любых внутриклеточных сигнальных систем на основе стабилизации редокс-статуса клетки. Важно отметить, что без коррекции функционального состояния АО системы в условиях непрерывного голодания ее функциональный резерв быстро истощается. Об этом свидетельствовали результаты наших исследований, согласно которым адаптивно-компенсаторное усиление функциональной активности АО системы оказалось кратковременным. На II фазе голодания начинают преобладать процессы свободнорадикального окисления липидов, активность которых нарастала пропорционально длительности голодания. Известно, что в условиях окислительного стресса апоптоз легко может быть трансформирован в некроз путем инактивации каспаз и/или в результате существенного снижения внутриклеточной концентрации АТФ вследствие повреждений митохондриального аппарата клетки.

В результате наших исследований получены новые данные о том, что церамид, метаболит сфингомиелинового цикла, участвует в реализации механизмов метаболической адаптации печени на определенной фазе голодании. Этот факт согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют об участии сфинголипидов в механизмах формирования резистентности клеток к инсулину при ожирении. Центральная роль в этих явлениях принадлежит церамиду, который рассматривают в качестве облигатного участника процесса, «сопрягающего» нарушения метаболизма насыщенных жиров с индукцией устойчивости клеток к эффектам инсулина. При этом эффекты церамида, выражающиеся в нарушении проведения сигнала от инсулина, вторичны. На начальных фазах ожирения в организме пациента формируются множественные эндокринно-метаболические нарушения, на основе которых, уже, как следствие, и формируются условия для проявления действия церамида в качестве своеобразного антагониста инсулиновой сигнализации. Церамид – активатор ряда биомолекул, которые опосредуют негативный эффект сфинголипида на транспорт глюкозы в клетках. Выделяют 4 группы механизмов участия церамида в развитии резистентности клеток к действию гормона:

Во-первых, церамид является прямым активатором особой разновидности киназы – mixed lineage kinase-3 (MLK3), которая широко представлена во многих типах клеток человека и животных. Под ее действием происходит активация киназ JNK и IkKβ, что запускает процесс фосфорилирования остатков серина и треонина в молекуле IRS-1. В результате этого IRS-1 лишается биологической активности, а проведение сигнала от инсулина прерывается вследствие потери способности IRS-1 стимулировать

внутриклеточный эффекторный фермент PI3K, продуцирующий группу вторичных посредников – метаболитов фосфатидилинозитолового цикла, которые, в частности, обеспечивают рекрутирование в плазматическую мембрану из цитоплазмы протеинкиназы Akt/PKB, что необходимо для ее перехода в активную форму. Это принципиально важно, поскольку активная протеинкиназа Akt/PKB является центральным регулятором поглощения клетками глюкозы (запускает транслокацию ГЛЮТ-4 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану), стимулятором анаболических реакций и жизнеспособности клеток, обеспечивая их защиту от апоптоза. Есть данные, указывающие на способность церамида непосредственно подавлять активность PI3K.

Во-вторых, церамид активирует протеинфосфатазу (PP2A) и протеинкиназу (PKCς), которые, в свою очередь, лишают активности протеинкиназу Akt/PKB, отменяя ее транслокацию в плазматическую мембрану. Это происходит в результате того, что PP2A дефосфорилирует остатки серина и треонина в молекуле Akt/PKB за пределами ее PH-домена, в то время как протеинкиназа фосфорилирует остатки треонина в составе PH-домена.

В-третьих, церамид активирует серин/треониновые киназы JNK и IkKβ, которые способны не только непосредственно фосфорилировать молекулу IRS-1, вызывая ее ингибирование, но и регулировать чувствительность тканей к инсулину посредством активации транскрипционных факторов c-jun (JUN) и NF-kB.

В-четвертых, церамид подавляет дыхание митохондрий благодаря своей способности стимулировать образования АФК и повышать проницаемость сопрягающей мембраны органелл.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что непрерывное голодание продолжительностью несколько суток можно охарактеризовать как субэкстремальное воздействие на организм. В этих условиях стрессорные повреждения весьма быстро начинают превалировать над компенсаторно-адаптивными процессами, в результате чего компенсаторно-адаптивные системы организма, в том числе и система АО защиты, функционируют на грани срыва. Мы полагаем, что при непрерывном голодании в организме в основном реализуется резистентная стратегия адаптации [Кулинский В. И., Ольховский И. А., 1992]. Ее характерными чертами являются превалирование тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и состояние напряжения регуляторных систем с преобладанием анаболических реакций над процессом стрессорной мобилизацией энергетических субстратов. Основываясь на собственных результатах и учитывая данные литературы, мы полагаем, что непрерывный режим голодания менее пригоден для профилактики ожирения.

В качестве более адекватного и перспективного подхода к лечебному голоданию следует рассмотреть интермиттирующее (периодическое) голодание, которое следует сочетать с ограничением калорийности рациона.

Ограничение калорийности рациона питания (calorie restriction) и интермиттирующее (периодическое) голодание (alternate-day fasting) – две

разных формы ограничения питания. Снижение калорийности рациона питания – ограничение потребления энергии без нарушения режима питания как такового. При этом потребление энергии снижают до 60–85 % от суточной потребности. При интермиттирующем (периодическом) голодании чередуются дни, когда пациент питается ad libitum («feast day»), с днями, когда пациент полностью лишается пищи либо его питание существенно ограничено («fast day»). Чаще всего «feast» и «fast» периоды составляют 24 часа, но могут иметь и другую продолжительность. Иными словами, в течение «feast» периода потребление калорий не лимитировано, но, наряду с этим, изменяется частота приема пищи [Mattson M. P., Wan R., 2005]. Мировой опыт последних лет убедительно показывает, что два эти подхода возможно успешно сочетать, но обязательно с учетом индивидуальных особенностей состояния организма пациентов.

Есть все основания считать, что сочетание ограничения калорийности рациона питания с интермиттирующим (периодическим) голоданием в наибольшей степени будет способствовать запуску и реализации толерантной (ресурсосберегающей) стратегии адаптации, которая не только позволяет минимизировать вероятность стрессорных повреждений, но и обеспечивает надежное и долговременное укрепление неспецифической резистентности организма [Кулинский В. И., Ольховский И. А., 1992].

В настоящее время можно считать доказанным, что интермиттирующее (периодическое) голодание в сочетании с контролируемым ограничением потребляемых калорий способствует продлению жизни лабораторнх животных и защищает их ткани от действия многих патогенных факторов [Mattson M. P., et al., 2006; Mattson M. P., 2008]. Этот позитивный эффект реализуется, по крайней мере отчасти, благодаря мобилизации механизмов гормезиса, которые способствуют повышению устойчивости клетки к влиянию различных стрессорных факторов на основе их тренирующего действия на организм. Термин «гормезис» (от греческого *hórmēsis* – быстрое движение, стремление) был введен в 1943 г. C. M. Southam и J. Ehrlich [Southam C. M., Ehrlich J., 1943]. Первоначальные представления о сути явления гормезиса выросли из парадоксальных, на первый взгляд, результатов наблюдений, согласно которым низкие, периодические действующие дозы токсинов или других стресс-факторов вызывали цитопротекторные эффекты, в то время как их высокие дозы оказывали цитотоксическое действие. Начало этим исследованиям положили наблюдения, проведенные на рубеже 80–90-х гг. XIX столетия Хьюго Шульцем (Hugo Schultz) и Рудольфом Арндтом (Rudolph Arndt) [Kaiser J., 2003]. Следует подчеркнуть, что представление о биологических смыслах явлений гормезиса и толерантной (ресурсосберегающей) стратегии адаптации близки по содержанию, но не идентичны.

Окислительный стресс развивается как при голодании (по-видимому, в наибольшей степени при непрерывном голодании), так и при ожирении. Выше были подробно представлены данные исследований, направленных на снижение гибельного для клетки избытка свободных радикалов на ос-

нове включения в состав рациона фитохимических соединений – источников естественных антиоксидантов или молекул, способных косвенно усиливать функциональный резерв системы АО защиты.

К настоящему времени накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о возможности борьбы с окислительным стрессом при ожирении путем ограничения калорийности рациона с включением в рацион фитосоединений, которыми особенно богаты овощи, фрукты, орехи и рыбий жир [Simopoulos A. P., 2001; Mattson M. P., 2008]. Установлено, что некоторые компоненты пищи также способны стимулировать адаптивный ответ клетки. Так, сравнительно недавно было показано, что периодически действующие на организм пациента низкие дозы некоторых фитохимических соединений (реализация тренирующего воздействия) способны активировать внутриклеточные сигнальные пути, которые запускают экспрессию генов, кодирующих цитопротекторные белки, такие как АО ферменты, шапероны, факторы роста и некоторые белки митохондрий. Иными словами, эти фитохимические соединения, даже в случаях, когда они не являются антиоксидантами как таковыми, способствуют укреплению системы АО защиты клетки, ткани и организма. Показано, что ограниченная по калорийности диета вызывает в различных тканях экспериментальных животных повышение содержания белков теплового шока (heat-shock proteins – HSP), которые выполняют функции шаперонов. Установлено, что содержание HSP-70 повышается в гепатоцитах крыс, содержавшихся на диете с ограничением по калорийности [Heydari A. R. et al., 1993], и в головном мозге крыс, подвергнутых интермиттирующему голоданию, по сравнению со здоровым контролем [Guo Z. et al., 2000]. У грызунов с экспериментальным диабетом, получавших ограниченный по калорийности рацион, наблюдали повышение активности ряда АО ферментов в печени [Ugochukwu N. H., Figgers C. L., 2007] и увеличение содержания витамина Е и коэнзима Q10 в мембранах клеток головного мозга по сравнению с интактными животными [Hyun D. H. et al., 2006]. Установлено, что во многих типах клеток в ответ на диету с ограничением по калорийности активируются биоэнергетические процессы благодаря усилению экспрессии генов, кодирующих белки митохондрий, которые участвуют в окислительном фосфорилировании [Liu D. et al., 2006], гликолизе [Rodgers J. T. et al., 2005] и обмене пиридиновых нуклеотидов [Hyun D. H. et al., 2006].

Известно, что факторы роста играют фундаментальную роль в стабилизации клеточного и межклеточного (тканевого) гомеостаза. Многие стрессорные факторы способны стимулировать продукцию факторов роста. Так, например, мягкая ишемия индуцирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial cell growth factor – VEGF) сердца [Kawata H. et al., 2001]. Стресс-респонсивные факторы роста способны активировать сигнальные пути, защищающие клетки от окислительного стресса и вызываемых им нарушений метаболизма. Так, у грызунов и обезьян на фоне ограниченной по калорийности диеты наблюдали повышение содержания нейротрофного фактора, вырабатываемого мозгом (brain-

derived neurotrophic factor BDNF), и нейротрофного фактора, происходящего из глиальных клеток (glial cell line-derived neurotrophic factor – GDNF) [Lee J. et al., 2002; Maswood N. et al., 2004]. Есть основания полагать, что эти факторы способны защищать нейроны головного мозга от повреждающего действия различных стресс-факторов и, возможно, благодаря мобилизации механизмов гормезиса. Полагают также, что эти факторы способны замедлять патогенез болезни Альцгеймера [Duan W. et al., 2003; Maswood N. et al., 2004].

Растения в ходе своей эволюции сформировали биосинтетические пути, продуцирующие токсины, которые защищают их от патогенных микроорганизмов и от насекомых, которые могут использовать растения в качестве своей пищи. В сравнительно высоких концентрациях эти фитохимические соединения могут быть токсичны для клеток млекопитающих [Liontas A., Yeger H., 2004; Fimognari C. et al., 2005]. Однако в субтоксических дозах они способны вызывать адаптивные ответы в рамках индукции механизмов гормезиса, что показано для нескольких типов клеток (гепатоцитов, клеток тонкого кишечника и желудка и др.) [McWalter G. K. et al., 2004; Baur J. A., Sinclair D. A., 2006; Shishodia S. et al., 2007].

Фитохимические соединения часто демонстрируют свойства АО благодаря способности непосредственно связывать свободные радикалы [Prior R. L., 2003]. Вместе с тем следует учитывать, что, проникая в организм человека с пищей, такие фитохимические соединения могут присутствовать там в сравнительно низких концентрациях, что оказывается недостаточным для проявления их АО действия. В эпидемиологических и клинических исследованиях не удалось продемонстрировать заметного клинического эффекта под действием диет, обогащенных такими традиционными антиоксидантами, как витамины Е и С [Williams K. J., Fisher E. A., 2005]. Эти результаты могут свидетельствовать в пользу того, что именно явление гормезиса ответственно за большинство известных АО эффектов, присущих фитохимическим соединениям, которые имеют более высокую биодоступность.

Для ряда фитохимических соединений установлено, что они опосредуют индукцию реакций гормезиса путем активации определенных внутриклеточных сигнальных путей. В один из таких сигнальных путей вовлекается транскрипционный фактор Nrf-2, который взаимодействует с антиоксидант-респонсивным элементом (antioxidant response element – ARE), влияя на гены, кодирующие цитопротекторные АО ферменты. Показано, что этот сигнальный путь активируют куркумин и сульфорафан (присутствуют в брокколи), а также аллицин, содержащийся в чесноке [Dinkova-Kostova A. T. et al., 2002; Balogun E. et al., 2003; Chen C. et al., 2004]. Ресвератрол, ещё один представитель соединений растительного происхождения, способен активировать сигнальный путь sirtuin-FOXO, что приводит к усилению экспрессии АО ферментов и других белков, обладающих способностью поддерживать жизнеспособность клеток животных и человека [Frescas D. et al., 2005]. Поглощение с пищей других фитохимических

соединений может вызывать активацию транскрипционных факторов NFkB и CREB, также участвующих в реализации явления гормезиса. В результате активируется экспрессия генов, кодирующих факторы роста и белки с антиапоптотическим действием [Mabuchi T. et al., 2001; Mattson M. P., Meffert M. K., 2006].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных современной литературы и результаты собственных экспериментальных исследований позволяют нам выделить два перспективных подхода к совершенствованию методов лечебного голодания для первичной и вторичной профилактики ожирения у человека.

1. Схемы непрерывного лечебного голодания должны уступить схемам, в которых используются различные режимы интермиттрируюшего (периодического) голодания в сочетании с ограничением калорийности рациона. Интермиттирующее голодание обеспечивает более мягкий и, что особенно важно, тренирующий режим воздействия голодания на организм, обеспечивающий включение механизмов гормезиса. Такой подход позволяет обеспечить мобилизацию адаптивных реакций на клеточно-органно-организменном уровне в наиболее выгодном режиме. При этом саногенетические процессы протекают в условиях сохранения существенного потенциала компенсаторных возможностей организма, то есть без явлений напряжения регуляторных систем, с преобладанием анаболических реакций над процессом стрессорной мобилизации энергетических субстратов (превалирование тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы). С этими представлениями тесно связана концепция о существовании двух стратегий адаптации: резистентной и толерантной [Кулинский В. И., Ольховский И. А., 1992]. Именно толерантная стратегия адаптации в наибольшей мере обусловливает соблюдение вышеперечисленных требований, которые необходимы не только для сравнительно быстрого достижения стойкого позитивного эффекта, но и смогут обеспечить надежное и долговременное укрепление неспецифической резистентности организма [Кулинский В. И., Ольховский И. А., 1992]. Толерантная (ресурсосберегающая) стратегия адаптации позволяет минимизировать вероятность стрессорных повреждений. Одним из подтверждений обоснованности такой рекомендации может быть недавняя работа M. C. Klempel et al. (2013), в которой показано, что по отношению к лицам с ожирением с целью снижения у них массы тела и уменьшения риска коронарной болезни сердца методика альтернативного голодания, сочетающая диету с высоким содержанием жира (доля жира 45 %), оказалась также эффективна, как методика альтернативного голодания, сочетающая применение диеты с низким содержанием жира (доля жира 25 %).

2. Системный окислительный стресс сопровождает как голодание, так и ожирение. При ожирении окислительный стресс не только закономерный результат множественных эндокринно-метаболических нарушений на си-

стемном уровне, но также представляет собой один из механизмов, обеспечивающий дальнейший рост массы жира. При непрерывном голодании функциональный резерв АО систем печени исчерпывается чрезвычайно быстро. Очевидно, что в условиях голодания и ожирения в организме существенно меняется не только потребность в экзогенных АО, в том числе и витаминных антиоксидантах, но и их биодоступность для организма. Анализ современной литературы позволяет с большой долей уверенности говорить о том, что это одна из причин того, что традиционные АО фармакологические препараты в комплексной медикаментозной терапии ожирения оказались малоэффективны.

С учетом сказанного выше можно полагать, что серъезные перспективы таит в себе поиск биологически активных молекул, в том числе соединений-антиоксидантов растительного происхождения, а также фитохимических соединений – активаторов внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в реакциях гормезиса в организме пациента. Мы полагаем, что в настоящее время уже не вызовет дискуссий утверждение о том, что проведение сеансов лечебного интермиттирующего (периодического) голодания необходимо осуществлять только под защитой фитохимических препаратов, обладающих вышеперечисленными цитопротекторными эффектами.

В завершение, мы считаем важным подчеркнуть, что функциональное состояние СМ цикла печени и активность его ключевого фермента – нСМазы – определяются одновременным влиянием нескольких, различных по своей природе, регуляторных факторов, способных оказывать разнонаправленные эффекты. Очевидно и то, что в зависимости от фазы голодания относительный вклад индивидуальных регуляторных факторов также изменяется. В настоящем исследовании мы смогли оценить эффекты лишь небольшой части регуляторных факторов, что диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Айрапетянц М.Г., Гуляева Н.В.* Роль свободнорадикального окисления в механизмах адаптации. //Вестник АМН СССР. – 1988. – № 11. – С. 49–55.
2. *Бабенко Н. А.* Регуляция активности сфингомиелиназы и фосфолипазы С плазматических мембран клеток печени крыс разного возраста // Биохимия. – 1991. – Т. 56, вып. 2. – С. 367—353.
3. *Ботвинник М.Н., Коган М.А., Рабинович М.Б., Селецкий Б.П.* Мифологический словарь. – Ленинград. – 1961. – 292 с.
4. *Брэгг П. С.* Чудо голодания. – М.: Молодая гвардия, 1989. – 267 с.
5. *Буров П. Г., Кузьменко Д. И., Серебров В. Ю.* Компоненты сфингомиелинового цикла и активность нейтральной сфингомиелиназы печени крыс на различных фазах голодания // Вестник новых медицинских технологий. – 2011a. – Т. 18, № 3. – С. 20—22.
6. *Буров П. Г., Кузьменко Д. И., Серебров В. Ю.* Пероксидация липидов в печени крыс на разных фазах голодания // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011b. – Т. 9, вып. 3. – С. 34—38.
7. *Вилкова В. А.* Определение содержания и интенсивности обмена глюкозы и гликогена в тканях // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд. ЛГУ, 1982. – С. 234—240.
8. *Волчегорский И.А., Львовская Е.И., Глузмин М.И.* Изменение антиокислительной активности сыворотки крови при воспалительной патологии. // Вопр. мед. химии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 233–238.
9. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика – М.: Практика, 1999. – 193 с.
10. *Информационный бюллетень WHO Mediacentre* «Ожирение и избыточный вес». – 2013. – Март. – № 311. – www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
11. *Казначеев В.П., Казначеев С.В.* Адаптация и конституция человека.- Новосибирск. – 1986. – 119 с.
12. *Коренева Е.А.* Механизмы резистентности организма при различных видах стресса. // Тезисы докладов Первого Российского конгресса по патофизиологии «Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты). – М.: РГМУ, 1996. – С. 212.
13. *Королюк М. А., Иванова Л. И.* Определение активности каталазы в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16—18.
14. *Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф.* Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопросы мед. химии. – 1984. – Т. 30, вып. 4. – С. 125—127.

15. *Кузьменко Д. И., Буров П. Г., Серебров В. Ю.* Содержание компонентов сфингмиелинового цикла в печени крыс в динамике непродолжительного голодания // Бюлл. СО РАМН. – 2008. – Т. 133, № 5. – С. 158—161.
16. *Кузьменко Д. И., Буров П. Г., Серебров В. Ю., Файт Е. А.*, *Перевозчикова Т. В.* Функциональное состояние сфингомиелинового цикла и активность свободнорадикального окисления липидов в печени крыс на разных фазах голодания // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, вып. 5. – С. 556—563.
17. *Кулинский В.И., Ольховский И.А.* Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. //Успехи соврем. биологии. – 1992. – Т. 112, вып. 5-6. – С. 697-714.
18. *Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю.* Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
19. *Меерсон Ф. З.* Адаптация, стресс и профилактика. – М., 1981. – 287 с.
20. *Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
21. *Москалева Е. Ю., Северин С. Е.* Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программируемую гибель. Связь с патологией // Патологическая физиология. – 2006. – № 2. – С. 2—16.
22. *Ньюсхолм Э., Старт К.* Регуляция метаболизма. – М.: Мир, 1977. – 407 с.
23. *Ожирение и нарушения метаболизма липидов* / под. ред. С. Н. Удинцева, В. Ю. Сереброва. – Томск, 2008. – 348 с.
24. *Остерман Л. А.* Хроматография белков и нуклеиновых кислот. – М.: Наука, 1985. – 536 с.
25. *Панин Л. Е.* Биохимические механизмы стресса. – Новосибирск: Наука, 1983. – 234 с.
26. *Панин Л. Е.* Энергетические аспекты адаптации. – Л.: Медицина, 1978. – 192 с.
27. *Панин Л. Е., Кузьменко Д. И.* Роль питания в изменении энергетического обмена в условиях стресса // Вопросы питания. – 1982. – №. 3. – С. 15—18.
28. *Панин Л. Е., Кузьменко Д. И., Колпаков А. Р.* Влияние апобелков липопротеидов крови на функциональное состояние митохондрий печени крыс // Вопросы мед. химии. – 1983. – Т.29, вып. 3. – С. 92—95.
29. *Панин Л. Е., Кузьменко Д. И., Колпаков А. Р.* Роль липопротеидов крови в адаптивной перестройке митохондриального аппарата печени крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1982. – Т. 94, № 9. – С. 50—52.
30. *Панин Л. Е., Соколов В. П.* Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1981. – 238 с.

31. *Практическая химия белка* / под ред. А. Дарбре. – М.: Мир, 1989. – 623 с.
32. *Розен В.Б.* Основы эндокринологии. – М.: Высшая школа, 1984.–336 с.
33. *Российский мониторинг* экономического положения и здоровья населения НИУ-ВШЭ (RLMS-HSE). – 2013. – http://www.hse.ru/rlms, http://www.cpc.unc.edu/projects/rlms.
34. *Самуилов В. Д., Олескин А. В., Лагунова Е. М.* Программируемая клеточная смерть // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 8. – С. 1029—1046.
35. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1978.-С. 66—68.
36. *Строев Е.А., Макарова В.Г.* Практикум по биологической химии. – М.: Высшая школа, 1986. – 231 с.
37. *Судаков К. В.* 60 лет классической концепции стресса: ее новые аспекты // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): тезисы докладов Первого Российского конгресса по патофизиологии. – М.: РГМУ, 1996. – С. 218.
38. *Турпаев К. Т.* Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. – 2002. – Т. 61. – С. 339—352.
39. *Шведова А. А., Полянский Н. Б.* Метод определения конъюгатов гидроперекисей липидов в экстрактах тканей // Исследование синтетических и природных антиоксидантов in vitro и in vivo. – М.: Наука, 1992. – С. 74—76.
40. *Швембергер И. Н., Гинкул Л. Б.* Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 153—158.
41. *Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х.* Резистентность, стресс, регуляция. – Л.: Наука. – 1990. – 237 с.
42. *Aasheim E. T.* Vitamin concentrations in Scandinavian obese subjects undergoing surgical and non-surgical weight loss. – University of Oslo, 2009. – 93 p.
43. *Abel E. D., Peroni O., Kim J. K. et al.* Minnemann T., Shulman G. I., Kahn B. B. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 729—733.
44. *Adam-Klages S., Adam D., Wiegmann K. et al*. FAN, a novel WD-repeat protein, couples the p55 TNF-receptor to neutral sphingomyelinase // Cell. – 1996. – Vol. 86. – P. 937—947.
45. *Adam-Klages S., Schwandner R., Adam D. et al*. Distinct adapter proteins mediate acidic versus neutral sphingomyelinase activation through the p55 receptor for tumor necrosis factor // J. Leukocyte Biol. – 1998. – Vol. 63. – P. 678—682.
46. *Adams M., Montague C. T., Prins J. B. et al*. Activators of PPAR have depot – specific effects on human pre-adipocyte differentiation // J. Clin. Inves. – 1977. – Vol. 100. – P. 3149—3153.

47. *Adams J.M., Pratipanawatr T., Berria R. et al.* Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. //Diabetes. – 2004. –Vol. 53. – P. 25–31.
48. *Adibi S. A*. Metabolism of branched-chain amino acids in altered nutrition // Metabolism. – 1976. – Vol. 25. – P. 1287—1302.
49. *Agnoli C.,Grioni S.,Sieri S. et al.* Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohortet al // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 132. – P. 1404—1411.
50. *Aguiari P., Leo S., Zavan B. et al.* High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells // Proc. Natil. Acad. Sci USA. – 2008. – Vol. 105, № 4. – P. 1226—1231.
51. *Ahima R. S*. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14. – Suppl 1. – P. 9S—15S.
52. *Ahima R. S., Prabakaran D., Mantzoros C. et al*. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting // Nature. – 1996. – Vol. 382. – P. 250—252.
53. *Ahmad F. K., Zhiheng H., King G. L.* Molecular targets of diabetic cardiovascular complications // Curr. Drug Targets. – 2005. – Vol. 6. – P. 487—494.
54. *Ahn N. G., Krebs E. G.* Evidence for an epidermal growth factor-stimulated protein kinase cascade in Swiss 3T3 cells // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 11495—11501.
55. *Aires D., Rockwell G., Wang T. et al*. Potentiation of dietary restriction-induced lifespan extension by polyphenols // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1822. – P. 522—526.
56. *Albanes D.* Total calories, body weight, and tumor incidence in mice // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47, № 8. – P. 1987—1992.
57. *Alessenko A. V.* The role of sphingomyelin cycle metabolites in transduction of signals of cell prolipheration, differentiation and death // Membr. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 13. – P. 303—320.
58. *Alessi D. R., Andjelkovic M., Caudwell B. et al*. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1 // EMBO J. – 1996. – Vol. 15. – P. 6541—6551.
59. *Alessi M. C., Peiretti F., Morange P. et al.* Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 860–867.
60. *Alfadda A. A., Sallam R. M.* Reactive oxygen species in health and disease // J. Biomed. Biotechnol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 14.
61. *Al-Khalili L., Bouzakri K., Glund S. et al.* Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle // Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 20. – P. 3364—3375.
62. *Allan D., Quinn P*. Resynthesis of sphingomyelin from plasma-membrane phosphatidylcholine in BHK cells treated with Staphylococcus aureus sphingomyelinase // Biochem. J. – 1988. – Vol. 254. – P. 765—771.

63. *Allard J. S., Heilbronn L. K., Smith C. et al.* In vitro cellular adaptations of indicators of longevity in response to treatment with serum collected from humans on calorie restricted diets // Public Library Sci. – 2008. – Vol. 3. – P. e3211.
64. *Alnemri E. S., Livingston D. J., Nicholson D. W. et al.* Human ICE/CED-3 protease nomenclature // Cell. – 1996. – Vol. 87. – P. 171—178.
65. *Anai M., Ono H., Funaki M. et al*. Different subcellular distribution and regulation of expression of insulin receptor substrate (IRS)-3 from those of IRS-1 and IRS-2 // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 29686—29692.
66. *Andersen L. F., Jacobs D. R., Jr., Gross M. D. et al*. Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: The CARDIA study // Br. J. Nutr. – 2006. –Vol. 95. – P. 358—365.
67. *Anderson E. J., Yamazaki H., Neufer, P. D*. Induction of endogenous uncoupling protein 3 suppresses mitochondrial oxidant emission during fatty acid-supported respiration // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 31257—31266.
68. *Anderson R. G. W*. The caveolae membrane system // Annu. Rev. Biochem. – 1998. – Vol. 67. – P. 199—225.
69. *Andreelli F., Foretz M., Knauf C. et al.* Liver adenosine monophosphate-activated kinase-alpha2 catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – P. 2432—2441.
70. *Andriamampandry M. D., Bnouham M., Michard D. et al.* Food deprivation modifies fatty acid partitioning and beta-oxidation capacity in rat liver // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126. – P. 2020—2027.
71. *Andrieu-Abadie N., Gouaze V., Salvayre R., Levade T*. Ceramide in apoptosis signalling: relationship with oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, № 6. – P. 717—728.
72. *Anson R. M., Guo Z., de Cabo R. et al*. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake // Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). – 2003. – Vol. 100. – P. 6216—6220.
73. *Antras-Ferry J., Le Bigot G., Robin P. et al.* Stimulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression by fatty acids // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1994. – Vol. 203. – P. 385—391.
74. *Arcaro G., Zamboni M., Rossi L. et al.* Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – Vol. 23. – P. 936—942.
75. *Arkan M. C., Hevener A. L., Greten F. R. et al.* IKK-β links inflammation to obesityinduced insulin resistance // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11. – P. 191—198.
76. *Arner P.* Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1343—1354.

77. *Arner P.* Regional differences in protein production by human adipose tissue // Biochem. Soc. Trans. – 2001. – Vol. 29. – P. 72—75.
78. *Arner P.* Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions / P. Arner, L. Hellstrom, H. Wahrenberg // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 86. – P. 1595—1600.
79. *Arora T., Singh S., Sharma R. K.* Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potentialet al // Nutrition. – 2013. – Vol. 29. – P. 591—596.
80. *Asayama K., Hayashibe H., Dobashi K. et al.* Antioxidant enzyme status and lipid peroxidation in various tissues of diabetic and starved rats // Diabetes Res. – 1989. – Vol. 12. – P. 85—92.
81. *Asgary S., Aghael F., Naderi G. et al.* Effects of Ramadan fasting on lipid peroxidation, serum lipoproteins and fasting blood sugaret al. Med. J. Islamic Acad. Sci. – 2000. –Vol. 13, № 1. – P. 35—38.
82. *Ashkenazi A., Dixit V. M.* Death receptors: signaling and modulation // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 1305—1038.
83. *Aslan M., Horoz M., Sabuncu T. et al*. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2011. – Vol. 121. – P. 181—186.
84. Auge N., Nègre-Salvayre A., Salvayre R., Levade T. Sphingomyelin metabolites in vascular cell signaling and atherogenesis.//Prog. Lipid. Res.-2000.-Vol. 39.-P. 207-229.
85. *Austin G. L., Ogden C. L., Hill J. O.* Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971—2006 // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 93. – P. 836—843.
86. *Avignon A., Hokayem M., Bisbal C., Lambert K*. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism // Nutrition. – 2012. – Vol. 28, № 7—8. – P. 715—721.
87. *Avignon A., Yamada K., Zhou X. et al*. Chronic activation of protein kinase C in soleus muscles and other tissues of insulinresistant type II diabetic Goto-Kakizaki (GK), obese/aged, and obese/Zucker rats. A mechanism for inhibiting glycogen synthesis // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 1396–1404.
88. *Azevedo F.R., Ikeoka D., Caramelli B.* Effects of intermittent fasting on metabolism in men // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2013. – Vol. 59. – P. 167—173.
89. *Azuma K., Oguchi S., Matsubara Y. et al*. Novel resistin promoter polymorphisms: association with serum resistin level in Japanese obese individuals // Horm. Metab. Res. – 2004. – Vol. 36. – P. 564—570.
90. *Bachmann O. P., Dahl D. B., Brechtel K. et al.* Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2579—2584.

91. *Bahadoran Z., Mirmiran P., Hosseinpanah F. et al.* Broccoli sprouts reduce oxidative stress in type 2 diabetes: A randomized double-blind clinical trial // Eur. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 65. –P. 972—977.
92. *Baile C. A., Yang J.-Y., Rayalam S. et al*. Effect of resveratrol on fat mobilizationet al // Ann. New York Acad. Sci. – 2011 – Vol. 1215. –P. 40—47.
93. *Balakumar P., Taneja G.* Fish oil and vascular endothelial protection: Bench to bedside // Free Radic. Biol. Med. – 2012. – Vol. 53. – P. 271—279.
94. *Balogun E., Hoque M., Gong P., Killeen E., Green C.J., Foresti R., Alam J., Motterlini R.* Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element // Biochem. J. – 2003. – Vol. 371. – P. 887–895.
95. *Baltaci Y., Bagci C., Davutoglu V. et al*. Effect of pistachio diet on lipid parameters, endothelial function, inflammation, and oxidative status: A prospective study // Nutrition. – 2010. – Vol. 26, № 4. –P. 399—404.
96. *Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S. et al*. Regulation of fasted blood glucose by resistin // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 1195—1198.
97. *Banks A. S., Davis S. M., Bates S. H., Myers Jr., M. G.* Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 14563—14572.
98. *Barb C. R., Barrett J. B., Kraeling R. R., Rampacek G. B*. Serum leptin concentrations, luteinizing hormone and growth hormone secretion during feed and metabolic fuel restriction in the prepuberal gilt // Domest. Anim. Endocrinol. – 2001. – Vol. 20. – P. 47—63.
99. *Barenholz Y., Gatt S.* The utilization and degradation of phytosphingosine by rat liver // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1967. – Vol. 27. – P. 319—324.
100. *Barenholz Y., Thompson T. E.* Sphingomyelin: biophysical aspects // Chem. Phys. Lipids. – 1999. – Vol. 102. – P. 29—34.
101. *Baret P., Septembre-Malaterre A., Rigoulet M. et al*. Dietary polyphenols preconditioning protects 3T3-l 1 preadipocytes from mitochondrial alterations induced by oxidative stress // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2013. – Vol. 45, № 1. –P. 167—174.
102. *Barness L. A., Opitz J. M., Gilbert-Barness E.* Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects // Amer. J. Med. Gene. – 2007. – Vol. 143A, № 24. – P. 3016—3034.
103. *Baron A. D., Steinberg H. O., Chaker H. et al.* Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96. – P. 786—792.
104. *Barre L., Richardson C., Hirshman M. F. et al.* A genetic model for the chronic activation of skeletal muscle AMP-activated protein kinase leads to glycogen accumulation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 292. – P. E802—E811.
105. *Barthel A., Schmoll D., Unterman T. G.* FoxO proteins in insulin action and metabolism // Trends Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 16. – P. 183—189.

106. *Bartke N., Hannun Y. A*. Bioactive sphingolipids: metabolism and function // J. Lipid Res. – 2009. – Vol. 50. – P. S91-s96.
107. *Bashan N., Dorfman K., Tarnovscki T et al*. Mitogen-activated protein kinases, inhibitory-kappaB kinase, and insulin signaling in human omental versus subcutaneous adipose tissue in obesity // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148. – P. 2955—2962.
108. *Basta G., Schmidt A. M., De Caterina R.* Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 63. – P. 582—592.
109. *Basu A., Sanchez K., Leyva M. J. et al*. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome // J. Am. Coll. Nutr. – 2010. – Vol. 29. –P. 31—40.
110. *Basu S., Bayoumy S., Zhang Y. et al.* BAD enables ceramide to signal apoptosis via Ras and Raf-1 // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 30419—30426.
111. *Basu S., Kolesnick R*. Stress signals for apoptosis: ceramide and c-jun kinase // Oncogene. – 1998. – Vol. 17. – P. 3277—3285.
112. *Bauer M., Hamm A. C., Bonaus M. et al*. Starvation response in mouse liver shows strong correlation with life-span-prolonging rocesses // Physiol. Genomics. – 2004. – Vol. 17. – P. 230—244.
113. *Baur J.A., Sinclair D.A.* Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence.//Nat. Rev. Drug. Discov.-2006.-Vol. 5.-P. 493–506.
114. *Bays H., Ballantyne C. et al.* Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? // Future Lipidol. – 2006. – Vol. 1. – P. 389—420.
115. *Beavers D. P., Beavers K. M., Lyles M. F., Nicklas B. J.* Cardiometabolic risk after weight loss and subsequent weight regain in overweight and obese postmenopausal womenet al // J. Gerontol. A BiolSci Med Sci. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P. 691—698.
116. *Beavers K. M., Lyles M. F., Davis C. C. et al.* Is lost lean mass from intentional weight loss recovered during weight regain in postmenopausal women? // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 767—774.
117. *Beavers K. M., Miller M. E., Rejeski W. J. et al.* Fat mass loss predicts gain in physical function with intentional weight loss in older adults // J. Gerontol. A. Biol. Sci Med. Sci. – 2013. –Vol. 68, № 1. – P. 80—86.
118. *Beck P., Koumans J. T., Winterling C. A. et al.* Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity // J. Lab. Clin. Med. – 1964. – Vol. 64. – P. 654—667.
119. *Belka C., Marini P., Budach W. et al.* Radiation-induced apoptosis in human lymphocytes and lymphoma cells critically relies on the up-regulation of CD95/Fas/APO-1 ligand // Radiat. Res. – 1998. – Vol. 149. – P. 588—595.
120. *Belkacemi L., Selselet-Attou G., Bulur N. et al.* Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. III. Post-mortem investigations // Int. J. Mol. Med. – 2011. – Vol. 27. – P. 95—102.

121. *Belkhou R., Cherel Y., Heitz A. et al.* Energy contribution of proteins and lipids during prolonged fasting in the rat // Nutrition Research. – 1991. – Vol. 11, № 4. – P. 365—374.
122. *Beltovski J., Wojcicka G., Gorny D., Marciniak A.* The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity // J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – Vol. 51. – P. 883—896.
123. *Bełtowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – Vol. 39. – P. 168—178.
124. *Bence K. K., Delibegovic M., Xue B. et al.* Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 917—924.
125. *Benedict F. G.* A study of prolonged fasting. – Washington : Press of Gibson Broyhes, Inc., 1915. – 415 p.
126. *Benito M.* Tissue specificity on insulin action and resistance: past to recent mechanisms // Acta Physiol. – 2011. – Vol. 201. – P. 297—312.
127. *Bennett F., Mcfarlane-Anderson N., Wilks R. et al.* Leptin concentration in women is influenced by regional distribution of adipose tissue // Am. J. Clin. Nutr. – 1997. – Vol. 66. – P. 1340—1344.
128. *Bennett M. R., Gibson D. F., Schwartz S. M, Tait J. F.* Binding and phagocytosis of apoptotic vascular smooth muscle cells is mediated in part by exposure of phosphatidylserine // Circ. Res. – 1995. – Vol. 77. – P. 1136—1142.
129. *Bergman R. N., Kim S. P., Catalano K. J. et al.* Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 16S—19S.
130. *Bernard S. F., Mioskowski E., Groscolas R.* Blockade of fatty acid oxidation mimics phase II–phase III transition in a fasting bird, the king penguin // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. R144—R152.
131. *Berndt J., Kralisch S., Kloting N. et al.* Adipose triglyceride lipase gene expression in human visceral obesity // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008. – Vol. 116. – P. 203—210.
132. *Berridge M. J.* Inositol trisphosphate and diacylglycerol: two interacting second messengers. //Annu. Rev. Biochem. – 1987. – Vol. 56. – P. 159—193.
133. *Bertile F., Le Maho Y., Raclot T.* Coordinate upregulation of proteolytic-related genes in rat muscle during late fasting // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 311. – P. 929—934.
134. *Bevers E. M., Williamson P. L.* Phospholipid scramblase: An update // FEBS Lett. – 2010. – Vol. 584. – P. 2724—2730.
135. *Bezombes C., Grazide S., Garret C et al.* Rituximab antiproliferative effect in B-lymphoma cells is associated with acid-sphingomyelinase activation in raft microdomains // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 1166—1173.

136. *Bezy O., Tran T. T., Pihlajamaki J. et al*. PKCdelta regulates hepatic insulin sensitivity and hepatosteatosis in mice and humans // J. Clin. Investig. – 2011. – Vol. 121. – P. 2504—2517.
137. *Bhagat K., Vallance P.* Inflammatory cytokines impair endotheliumdependent dilatation in human veins in vivo // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3042—3047.
138. *Bhutani S., Klempel M. C., Berger R. A., Varady K. A.* Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18, № 11. –P. 2152—2159.
139. *Bigornia S. J., Mott M. M., Hess D. T. et al*. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals // Obesity. – 2010. –Vol. 18. – P. 754—759.
140. *Bionda C., Portoukalian J., Schmitt D. et al.* Subcellular compartmentalization of ceramide metabolism: MAM (mitochondria-associated membrane) and/or mitochondria? // Biochem. J. – 2004. – Vol. 382. – P. 527—533.
141. *Birbes H., El Bawab S., Hannun Y. A. et al*. Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 2669—2679.
142. *Birbes H., Luberto Ch., Hsu Yi-Te. et al*. A mitochondrial pool of sphingomyelin is involved in TNFα-induced Bax translocation to mitochondria // Biochem. J. – 2005. – Vol. 386. – P. 445—451.
143. *Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L. et al*. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – doi:10.1002/14651858.CD007176.pub2.
144. *Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L. et al*. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 842—857.
145. *Bjorbaek C., El-Haschimi K., Frantz J. D., Flier J. S.* The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 30059—30065.
146. *Bjorbaek C., Elmquist J. K., Frantz J. D. et al.* Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance // Mol. Cell. – 1998. – Vol. 1. – P. 619—625.
147. *Bjorbaek C., Lavery H. J., Bates S. H. et al.* SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985 // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 40649—40657.
148. *Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B., Flier J. S.* Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 32686—32695.

149. *Bloch-Damti A., Bashan N.* Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress // Antioxid. Redox Signaling. – 2005. – Vol. 7. – P. 1553—1567.
150. *Bloom W. L.* Fasting ketosis in obese men and women // J. Lab. Clin. Med. – 1962. – Vol. 59. – P. 605—612.
151. *Bloom W. L., Azar G., Clark J. E et al*. Comparison of metabolic changes in fasting obese and lean patients // Ann. NY Acad. Sci. – 1965. – Vol. 8. – P. 623—631.
152. *Bloom W. L., Azar G., Clark J. E.* Electrolyte and lipid metabolism of lean fasting men and women // Metabolism. – 1966. – Vol. 15. – P. 401—408.
153. *Blouin C. M., Prado C., Takane K. K. et al.* Plasma membrane subdomain compartmentalization contributes to distinct mechanisms of ceramide action on insulin signaling // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 600—610.
154. *Bluher M.* The inflammatory process of adipose tissue // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2008. – Vol. 6. – P. 24—31.
155. *Bluher M.* Adipose tissue dysfunction in obesity // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2009. – Vol. 117. – P. 241—250.
156. *Bluher M., Fasshauer M., Tonjes A. et al.* Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2005. – Vol. 113. – P. 534—537.
157. *Bluher M., Kahn B. B., Kahn C. R*. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue // Science. – 2003. – Vol. 299. – P. 572—574.
158. *Bluher M., Michael M., Peroni O. D. et al.* Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance // Dev. Cell. – 2002. – Vol. 3. – P. 25—38.
159. *Boden G., Chen X., Mozzoli M., Ryan I.* Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 3419—3423.
160. *Boden G., Lebed B., Schatz M. et al.* Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1612—1617.
161. *Boden G., Shulman G. I.* Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32. – Suppl. 3. – P. 14—23.
162. *Boelen A., Wiersinga W. M., Fliers E*. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis // Thyroid. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 123—129.
163. *Bogdanski P., Suliburska J., Szulinska M. et al*. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients // Nutr. Res. – 2012. – Vol. 32. – P. 421—427.

164. *Bolca S., Wielevan de T., Possemiers S.* Gut metabotypes govern health effects of dietary polyphenols // Curr. Opin. Biotechnol. – 2013. – Vol. 24. – P. 220—225.
165. *Bolinder J., Kager L., Ostman J., Arner P.* Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis // Diabetes. – 1983. – Vol. 32. – P. 117—123.
166. *Bond J. S., Offerman M. K.* Initial events in the degradation of soluble cellular enzymes: factors affecting the stability and proteolytic susceptibility of fructose-1,6-biphosphate aldolase // Acta Biol. Med. Germ. – 1981. – Vol. 40. – P. 1365—1374.
167. *Bondia-Pons I., Ryan L., Martinez J. A.* Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity // J. Physiol. Biochem. – 2012. – Vol. 68. – P. 701—711.
168. *Bonnard C. A. D., Peyrol S., Chanseaume E. et al.* Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 789—800.
169. *Boring L., Gosling J., Chensue S. W. et al.* Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 2552—2561.
170. *Borner C.* The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions // Mol. Immunol. – 2003. – Vol. 39. – P. 615—647.
171. *Boschmann M., Engeli S., Adams F. et al.* Adipose tissue metabolism and CD11b expression on monocytes in obese hypertensives // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 130—136.
172. *Boulpaep E. L., Boron W. F.* Medical physiologya: A cellular and molecular approach. – Philadelphia : Saunders, 2003. – 1227 p.
173. *Bourbon N. A., Yun J., Kester M.* Ceramide directly activates protein kinase C to regulate a stress-activated protein kinase signaling complex // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 35617—35623.
174. *Bourbon N. A., Sandirasegarane L., Kester M.* Ceramide-induced inhibition of Akt is mediated through protein kinase C zeta: implications for growth arrest // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 3286—3292.
175. *Bourlier V., Zakaroff-Girard A., Miranville A. et al.* Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 806—815.
176. *Bradford P. G.* Curcumin and obesity // Biofactors. – 2013. – Vol. 39. – P. 78—87.
177. *Braissant O., Foufelle F., Scotto C. et al.* Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat // Endocrinology. – 1996. – Vol. 137. – P. 354—366.
178. *Brasnyó P., Molnár G. A., Mohás M. et al.* Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients // Br. J. Nutr. – 2011. – Vol. 106. – P. 383—389.

179. Bravi M. C., Armiento A., Laurenti O. et al. Insulin decreases intracellular oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus // Metabolism. – 2006. – Vol. 55. – P. 691—695.
180. *Bray G. A.* Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients // Lancet. – 1969. – Vol. 294. – P. 397—398.
181. *Brenner B., Koppenhoefer U., Weinstock C. et al.* Fas- or ceramide-induced apoptosis is mediated by a Rac1-regulated activation of Jun N-terminal kinase/p38 kinases and GADD153 // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. – 22173—22181.
182. *Brigelius R.* Glutathione oxidation and activation of pentose phosphate cycle during hydroperoxide metabolism. A comparison of livers from fed and fasted rats // Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. – 1983. – Vol. 364. – P. 989—996.
183. *Briscoe C. P., Hanif S., Arch J. R., Tadayyon M.* Leptin receptor long-form signalling in a human liver cell line // Cytokine. – 2001. – Vol. 14. – P. 225—229.
184. *Brown D. A., London E.* Functions of lipid rafts in biological membranes // Annu. Rev. Cell. Dev. Bio. – 1998. – Vol. 14. – P. 111—136.
185. *Brown J. E., Onyango D. J., Dunmore S. J.* Resistin down-regulates insulin receptor expression and modulates cell viability in rodent pancreatic beta-cells // FEBS Lett. – 2007. – Vol. 581. – P. 3273—3276.
186. *Brown L. A., Kerr C. J., Whiting P. et al.* Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight and obese individuals // Obesity (Silver Spring). – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 460—466.
187. *Brown R. E.* Sphingolipid organization in biomembranes: what physical studies of model membranes reveal // J. Cell Sci. – 1998. – Vol. 111. – P. 1—9.
188. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 813—820.
189. *Bruce C. R., Mertz V. A., Heigenhauser G. J., Dyck D. J.* The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 3154—3160.
190. *Bruss M. D., Arias E. B., Lienhard G. E., Cartee G. D.* Increased phosphorylation of Akt substrate of 160 kDa (AS160) in rat skeletal muscle in response to insulin or contractile activity // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 41—50.
191. *Bryan S., Baregzay B., Spicer D. et al.* Redox-inflammatory synergy in the metabolic syndrome // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 91. – P. 22—30.
192. *Buchowski M. S., Hongu N., Acra S. et al.* Effect of modest caloric restriction on oxidative stress in women, a randomized trial // PLoS One. – 2012. – Vol. 7.

193. *Bujalska I. J., Kumar S., Stewart P. M.* Does central obesity reflect «Cushing's disease of the omentum»? // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1210—1213.
194. *Burris T., Pelton P., Zhou L. et al.* A novel method for analysis of nuclear receptor function at natural promoters: peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist actions on ap2 gene expression detected using branched DNA messenger RNA quantitation // Mol. Endocrinol. – 1999. – Vol. 13. – P. 410—417.
195. *Cahill G. F. Jr., Herrera M. G., Morgan A. P. et al.* Hormone-fuel interrelationships during fasting // J. Clin. Invest. – 1966. – Vol. 45. – P. 1751—1769.
196. *Cahill G. F.* Jr. Starvation in man // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 9. – P. 668—675.
197. *Cahill G. F. Jr., Owen O. E., Morgan A. P*. The consumption of fuels during prolonged starvation // Adv. Enzyme Regul. – 1968. – Vol. 6. – P. 143—150.
198. *Cahill G. F. Jr., Owen O. E.* Starvation and survival // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. – 1967. – Vol. 79. – P. 13—20.
199. *Cai D., Yuan M., Frantz D. F. et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11. – P. 83—90.
200. *Calder P. C., Ahluwalia N., Brouns F. et al*. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity // Br. J. Nutr. – 2011. – Vol. 106. – P. S5-s78.
201. *Calzadilla P., Sapochnik D., Cosentino S. et al*. N-acetylcysteine reduces markers of differentiation in 3T3-l 1 adipocytes // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 12. – P. 6936—6951.
202. *Campbell P. J., Carlson M. G., Nurjhan N.* Fat metabolism in human obesity // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 266. – P. E600—E605.
203. *Cancello R., Clement K*. Is obesity an infl ammatory illness? Role of low-grade infl ammation and macrophage infi ltration in human white adipose tissue // BJOG. – 2006. – Vol. 113. – P. 1141—1147.
204. *Cancello R., Henegar C., Viguerie N. et al*. Reduction of macrophage infi ltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 2277—2286.
205. *Canoy D., Wareham N., Welch A. et al.* Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19,068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 1203—1209.
206. *Cao G. Y., Considine R. V., Lynn R.* B. Leptin receptors in the adrenal medulla of the rat // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. E448—E452.

207. Cardone M. H., Roy N., Stennicke H. R. et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 1318—1321.
208. *Carey A. L., Steinberg G. R., Macaulay S. L. et al*. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2688—2697.
209. *Carling D., Hardie D. G*. The substrate and sequence specificity of the AMP-activated protein kinase. Phosphorylation of glycogen synthase and phosphorylase kinase // Biochim. Biophys. Acta. – 1989. – Vol. 1012. – P. 81—86.
210. *Carlson C. J., Koterski S., Sciotti R. J. et al.* Enhanced basal activation of mitogen-activated protein kinases in adipocytes from type 2 diabetes: potential role of p38 in the downregulation of GLUT4 expression // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 634—641.
211. *Carlson C. J., Rondinone C. M*. Pharmacological inhibition of p38 MAP kinase results in improved glucose uptake in insulin-resistant 3T3-l 1 adipocytes // Metabolism. – 2005. – Vol. 54. – P. 895—901.
212. *Cartee G. D., Wojtaszewski J. F.* Role of Akt substrate of 160 kDa in insulinstimulated and contraction-stimulated glucose transport // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2007. – Vol. 32. – P. 557—566.
213. *Castillo S. S., Levy M., Thaikoottathil J. V., Goldkorn T*. Reactive nitrogen and oxygen species activate different sphingomyelinases to induce apoptosis in airway epithelial cells // Exp. Cell Res. – 2007. – Vol. 313. – P. 2680—2686.
214. *Cazzolli R., Carpenter L., Biden T. J., Schmitz-Peiffer C*. A role for protein phosphatase 2A-like activity, but not atypical protein kinase C-zeta, in the inhibition of protein kinase B/Akt and glycogen synthesis by palmitate // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2210—2218.
215. *Chalfant C. E., Rathman K., Pinkerman R. L. et al.* De novo ceramide regulates the alternative splicing of caspase 9 and Bcl-x in A549 lung adenocarcinoma cells dependence on protein phosphatase-1 // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 12587—12595.
216. *Chalfant C. E., Szulc Z., Roddy P. et al*. The structural requirements for ceramide activation of serine–threonine protein phosphatases // J. Lipid Res. – 2004. – Vol. 45. – P. 496—506.
217. *Chan J. L., Heist K., De Paoli A. M. et al*. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1409—1421.
218. *Chandoga J.* Properties and biogenesis of peroxisomes // Bratisl. Lek. Listy. – 1994. – Vol. 95. – P. 543—557.
219. *Chandra J., Samali A., Orrenius S.* Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 29. – P. 323—333.

220. *Charles A. G., Han T. Y., Liu Y. Y. et al.* Taxol-induced ceramide generation and apoptosis in human breast cancer cells // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2001. – Vol. 47. – P. 444—450.
221. *Chaston T. B., Dixon J. B., O'Brien P. E.* Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review // Int. J. Obes. (Lond.). – 2007. – Vol. 31. – P. 743—750.
222. *Chatterjee T. K., Stoll L. L., Denning G. M. et al.* Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes influence of high-fat feeding // Circ. Res. – 2009. – Vol. 104. – P. 541—549.
223. *Chavez J. A., Knotts T. A., Wang L. P. et al.* A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids // J. Biol. Chem. – 2003a. – Vol. 13. – P. 10297—10303.
224. *Chavez J. A., Summers S. A.* Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3-l 1 adipocytes and C2C12 myotubes // Arch. Biochem. Biophys. – 2003b. – Vol. 419. – P. 101—109.
225. *Chen C., Pung D., Leong V et al.* Induction of detoxifying enzymes by garlic organosulfur compounds through transcription factor Nrf2: effect of chemical structure and stress signals.// Free Radic. Biol. Med.-2004.-Vol. 37.-P. 1578–1590.
226. *Chen H. C., Smith S. J., Ladha Z. et al.* Increased insulin and leptin sensitivity inmice lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1 // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 1049—1055.
227. *Chen M. B., McAinch A. J., Macaulay S. L. et al.* Impaired activation of AMP-kinase and fatty acid oxidation by globular adiponectin in cultured human skeletal muscle of obese type 2 diabetics // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 3665—3672.
228. *Cheng A., Uetani N., Simoncic P. D. et al.* Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B // Dev. Cell. – 2002. – Vol. 2. – P. 497—503.
229. *Chiang C.-W., Harris G., Ellig C. et al.* Protein phosphatase 2A activates the proapoptotic function of BAD in interleukin-3-dependent lymphoid cells by a mechanism requiring 14-3-3 dissociation // Blood. – 2001. – Vol. 97. – P. 1289—1297.
230. *Choi H. D., Kim J. H., Chang M. J. et al.* Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults // Phytother. Res. – 2011. – Vol. 25. – P. 1813—1818.
231. *Chow C. C., Hall K. D.* The dynamics of human body weight change // PLoS Comput Biol. – 2008. – Mar. – Vol. 4 (3).
232. *Chow C. K.* Nutritional influence on cellular antioxidant defense systems // Am. J. Clin. Nutr. – 1979. – Vol. 32. – P. 1066—1081.
233. *Chrysohoou C., Panagiotakos D. B., Pitsavos C. et al.* The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 17. – P. 590—597.

234. *Chung S., Brown J. M., Provo J. N. et al.* Conjugated linoleic acid promotes human adipocyte insulin resistance through NFkappaB-dependent cytokine production // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 38445—38456.
235. *Cifone M. G., De Maria R., Roncaioli P. et al.* Apoptotic signaling through CD95 (Fas/Apo-1) activates an acidic sphingomyelinase // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 180. – P. 1547—1552.
236. *Cifone M. G., Roncaioli P., De Maria R. et al.* Multiple pathways originate at the Fas/APO-1 (CD95) receptor: sequential involvement of phosphatidylcholine-specific phospholipase C and acidic sphingomyelinase in the propagation of the apoptotic signal // EMBO J. – 1995. – Vol. 14. – P. 5859—5868.
237. *Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // J. Lipid Res. – 2005. – Vol. 46. – P. 2347—2355.
238. *Circu M. L., Aw T. Y.* Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. //Free Radic. Bio. l Med. – 2010. – Vol. 48. – P. 749—762.
239. *Civitarese A. E., Jenkinson C. P., Richardson D. et al.* Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of Type 2 diabetes // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 816—820.
240. *Clarke C. J., Snook C. F., Tani M. et al.* The extended family of neutral sphingomyelinases // Biochemistry. – 2006. – Vol. 45. – P. 11247—11256.
241. *Clarke C. J., Truong T. G., Hannun Y. A.* Role for neutral sphingomyelinase-2 in tumor necrosis factor a-stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM) in lung epithelial cells: p38 MAPK is an upstream regulator of nSMase2 // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 1384—1396.
242. *Clemens K., Vaisse C., Manning B. S. J. et al.* Genetic variation in the b3—adrenergic receptor and increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 352—354.
243. *Clerici C., Nardi E., Battezzati P. M. et al.* Novel soy germ pasta improves endothelial function, blood pressure, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 1946—1948.
244. *Codoñer-Franch P., López-Jaén A. B., Mano-Hernández de la A. et al.* Oxidative markers in children with severe obesity following low-calorie diets supplemented with mandarin juice // Acta Paediatr. – 2010. – Vol. 99. – P. 1841—1846.
245. *Codoñer-Franch P., Tavárez-Alonso S., Murria-Estal R. et al.* Elevated advanced oxidation protein products (AOPPs) indicate metabolic risk in severely obese children // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 22. – P. 237—243.
246. *Coenen K. R., Gruen M. L., Chait A., Hasty A. H.* Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 564—573.

247. *Cohen G. M.* Caspases: the executioners of apoptosis // Biochem. J. – 1997. – Vol. 326. – P. 1—16.
248. *Cohen P., Alessi D. R., Cross D. A.* PDK1, one of the missing links in insulin signal transduction? // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 410. – P. 3—10.
249. *Collier R.* Intermittent fasting: the next big weight loss fad // Can. Med. Assoc. J. – 2013. – Vol. 185. – P. E321—322.
250. *Considine R. V.* Increased Serum Leptin Indicates Leptin Resistance in Obesity // Clin. Chem. – 2011. – Vol. 57. – P. 1461—1462.
251. *Considine R. V., Considine E. L., Williams C. J. et al.* Evidence against either a premature stop codon or the absence of Ob gene mRNA in human obesity // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 2986—2988.
252. *Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al*. Serum immunoreactive-leptin concen- trations in normal-weight and obese humans // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 292—295.
253. *Cook K. C., Min H. Y., Johnson D. et al.* Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve // Science. – 1987. – Vol. 237. – P. 402—404.
254. *Cook S. A., Matsui T., Li L., Rosenzweig A.* Transcriptional effects of chronic Akt activation in the heart // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 22528—22533.
255. *Cortright R.N., Koves T. R.* Sex differences in substrate metabolism and energy homeostasis // Can. J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol. 25, № 4. – P. 288—311.
256. *Cowley M.A., Smart J. L., Rubinstein M. et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // Nature. – 2001. – Vol. 411. – P. 480—484.
257. *Cremesti A., Paris F., Grassme H. et al.* Ceramide enables fas to cap and kill // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 23954—23961.
258. *Cross D.A., Alessi D. R., Cohen P. et al.* Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 785—789.
259. *Crujeiras A.B., Díaz-Lagares A., Carreira M. C. et al.* Oxidative stress associated to dysfunctional adipose tissue: A potential link between obesity, type 2 diabetesmellitus and breast cancer // Free Radic. Res. – 2013. – Vol. 47. – P. 243—256.
260. *Crujeiras A.B., Parra D., Abete I., Martínez J.A.* A hypocaloric diet enriched in legumes specifically mitigates lipid peroxidation in obese subjects // Free Radic. Res. – 2007. – Vol. 41. – P. 498—506.
261. *Crujeiras A.B., Parra M. D., Rodríguez M. C. et al*. A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss // Nutrition. – 2006. – Vol. 22. – P. 593—599.
262. *Crujeiras A.B., Parra D., Goyenechea E. et al.* Tachyphylaxis effects on postprandial oxidative stress and mitochondrial-related gene expression in overweight subjects after a period of energy restriction // Eur. J. Nutr. – 2009. – Vol. 48. – P. 341—347.

263. *Crujeiras A.B., Parra D., Milagro F. I. et al*. Differential expression of oxidative stress and inflammation related genes in peripheral blood mononuclear cells in response to a low-calorie diet: A nutrigenomics study // OMICS. – 2008. – Vol. 12. – P. 251—261.
264. *Crujeiras A. B., Parra D.,Goyenechea, E., Martínez J. A*. Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction // Eur. J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 38. – P. 672—678.
265. *Curat C. A., Miranville A., Sengenes C. et al*. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1285—1292.
266. *Curat C. A., Wegner V., Sengenes C et al*. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 744—747.
267. *Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F*. The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. – P. 1467—1470.
268. *Cuvillier O., Pirianov G., Kleuser B. et al.* Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate // Nature. – 1996. – Vol. 381. – P. 800—803.
269. *D'Archivio M., Annuzzi G., Varì R. et al*. Predominant role of obesity/insulin resistance in oxidative stress development // Eur. J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 42. – P. 70—78.
270. *Dai Q., Gao Y-T., Shu X-O. et al*. Oxidative stress, obesity, and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Studyet // JCO. – 2009. – Vol. 27. – P. 2482—2488.
271. *Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A*. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25. – P. 4—7.
272. *Dandona P., Aljada A., Dhindsa S., Garg R.* Insulin as an anti-inflammatory and antiatherosclerotic hormone.// Clin. Cornerstone.-2003.-Suppl 4.-S13-20.
273. *Dandona P., Mohanty P., Ghanim H. et al.* The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 355—362.
274. *Dang C. V.* Links between metabolism and cancer // Genes Dev. – 2012. – Vol. 26. – P. 877—890.
275. *Danial N. N., Korsmeyer S. J.* Cell death: critical control points // Cell. – 2004. – Vol. 116. – P. 205—219.
276. *Darras V. M., Mol K. A., Van der Geyten S., Kuehn E. R.* Control of peripheral thyroid hormone levels by activating and inactivating deiodinases // Trends Comp. Endocrinol. Neurobiol. – 1998. – Vol. 839. – P. 80—86.
277. *Dasu M. R., Devaraj S., Zhao L. et al*. High glucose induces Tolllike receptor expression in human monocytes: mechanism of activation // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 3090—3098.

278. *Davison K., Coates A. M., Buckley J. D., Howe P. R.* Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects // Int. J. Obes. (Lond). – 2008. – Vol. 32. – P. 1289—1296.
279. *Dbaibo G. S., Pushkareva M. Y., Jayadev S. et al.* Retinoblastoma gene product as a downstream target for a ceramide-dependent pathway of growth arrest // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1995. – Vol. 92. – P. 1347—1351.
280. *De Taeye B. M., Novitskaya T., Gleaves L. et al.* Bone marrow plasminogen activator inhibitor-1 influences the development of obesity // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 32796—32805.
281. *Debard C., Laville M., Berbe V. et al.* Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of Type 2 diabetic patients // Diabetaologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 816—820.
282. *Degenhardt K., Sundararajan R., Lindsten T. et al.* Bax and Bak independently promote cytochromen c release from mitochondria // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 14127—14134.
283. *Deiss L. P., Galinka H., Berissi H. et al.* Cathepsin D protease mediates programmed cell death induced by interferon-gamma, Fas/APO-1 and TNF-alpha // EMBO J. – 1996. – Vol. 15. – P. 3861—3870.
284. *Desagher S., Osen-Sand A., Nichols A. et al.* Bid-induced conformational change of Bax is responsible for mitochondrial cytochrome c release during apoptosis // J. Cell Biol. – 1999. – Vol. 144. – P. 891—901.
285. *Despre´s J.-P., Lemieux I., Bergeron J. et al.* Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 1039—1049.
286. *Desvergne B., Upenberg A., Devchand P. R., Wahli W.* The peroxisome proliferator-activated receptors at the cross-road of diet and hormonal signalling // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 1998. – Vol. 65. – P. 65—74.
287. *Deuel H. J., Jr, Gulick M.* Studies on ketosis-I. The sexual variation in starvation ketosis // J. Biol. Chem. – 1932. – Vol. 96. – P. 25—34.
288. *Devaux P. F.* Phospholipid flippases // FEBS Lett. – 1988. – Vol. 234. – P. 8—12.
289. *Devaux P. F.* Static and dynamic lipid assymmetry in cell membranes // Biochemistry. – 1991. – Vol. 30. – P. 1163—1173.
290. *Deveraux Q. L., Reed J. C.* IAP family proteins – suppressors of apoptosis. Genes Dev. – 1999. – Vol. 13. – P. 239—252.
291. *Dhillon A. S., Kolch W.* Untying the regulation of the Raf-1 kinase // Arch. Biochem. Biophys. – 2002. – Vol. 404. – P. 3—9.
292. *Dinkova-Kostova A.T., Holtzclaw W.D., Cole R.N., Itoh K., Wakabayashi N., Katoh Y, Yamamoto M, Talalay P.* Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2002.-Vol. 99.-P. 11908–11913.

293. *Di Paola M., Cocco T., Lorusso M.* Ceramide interaction with the respiratory chain of heart mitochondria // Biochemistry. – 2000. – Vol. 39. – P. 6660—6668.
294. *Di Paola M., Zaccagnino P., Montedoro G. et al.* Ceramide induces release of pro-apoptotic proteins from mitochondria by either a Ca^{2+}-dependent or a $Ca2^{+}$-independent mechanism // J. Bioenerg. Biomembr. – 2004. – Vol. 36. – P. 165—170.
295. *Di Simplicio P., Rossi R., Falcinelli S. et al.* Antioxidants status in various tissue of the mouse after fasting and swimming // Eur. J. Appl. Physiol. – 1997. – Vol. 76. – P. 302—307.
296. *Diamond-Stanic M. K., Marchionne E. M., Teachey M. K. et al.* Critical role of the transient activation of p38 MAPK in the etiology of skeletal muscle insulin resistance induced by low-level in vitro oxidant stress // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 405. – P. 439—444.
297. *Dietze G. J., Henriksen E. J.* Angiotensin I-converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. – 2008. – Vol. 9. – P. 75—88.
298. *Dieudonne M, Pecquery R, Boumediene A. et al.* Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. C1645—C1652.
299. *Dijk Van S. J., Feskens E. J., Bos M. B. et al.* Consumption of a high monounsaturated fat diet reduces oxidative phosphorylation gene expression in peripheral blood mononuclear cells of abdominally overweight men and women // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142. – P. 1219—1225.
300. *Dilzer A., Park Y.* Implication of conjugated linoleic acid (CLA) in human health // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2012. – Vol. 52. – P. 488—513.
301. *Dimmeler S., Haendeler J., Nehls M., Zeiher A. M.* Suppression of apoptosis by nitric oxide via inhibition of interleukin-1beta-converting enzyme (ICE)-like and cysteine protease protein (CPP)-32-l ike proteases // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 185. – P. 601—607.
302. *Dobbins R. L., Szczepaniak L. S., Bentley B. et al.* Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 123—130.
303. *Dobbins R. L., Szczepaniak L. S., Myhill J. et al.* The composition of dietary fat directly influences glucose-stimulated insulin secretion in rats // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1825—1833.
304. *Dobrowsky R. T.* Sphingolipid signalling domains floating on rafts or buried in caves? // Cell Signal. – 2000. – Vol. 12. – P. 81—90.
305. *Dobrowsky R. T., Hannun Y. A.* Ceramide-activated protein phosphatase: partial purification and relationship to protein phosphatase 2A // Adv. Lipid Res. – 1993. – Vol. 25. – P. 91—104.
306. *Dobrowsky R. T., Kamibayashi C., Mumby M. C., Hannun Y. A.* Ceramide activates heterotrimeric protein phosphatase 2A // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 15523—15530.

307. *Dobrzyn A., Gorski J.* Ceramides and sphingomyelins in skeletal muscles of the rat: content and composition. Effect of prolonged exercise // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282. – P. E277—E285.
308. *Dobrzyn A, Knapp M, Gorski J.* Effect of acute exercise and training on metabolism of ceramide in the heart muscle of the rat // Acta Physiol. Scand. – 2004. – Vol. 181. – P. 313—319.
309. *Dobrzyn A., Zendzian-Piotrowska M., Gorski J.* Effect of endurance training on the sphingomyelin-signalling pathway activity in the skeletal muscles of the rat // J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 55. – P. 305—313.
310. *Dolinsky W., Dyck J. R. B.* Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1812. – P. 1477–1489.
311. *Dong X. C., Copps K. D., Guo Sh. et al.* Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation // Cell Metab. – 2008. – Vol. 8. – P. 65–76.
312. *Doornbos R. P., Theelen M., van der Hoeven P. C. et al.* Protein kinase C zeta is a negative regulator of protein kinase B activity // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 8589–8596.
313. *Douvon I., Steingart D. E.* Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 31. – P. 173–189.
314. *Droge W.* Free radicals in the physiological control of cell function // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82, № 1. – P. 47—95.
315. *Du C., Fang M., Li Y. et al.* Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition // Cell. – 2000. – Vol. 102. – P. 33–42.
316. *Du X., Edelstein D., Obici S. et al.* Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation // J. Clin. Investig. – 2006. – Vol. 116. – P. 1071–1080.
317. *Duan W., Guo Z., Jiang H., Ware M., Li X.J., Mattson M.P.* Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2003.-Vol. 100.-P. 2911–2916.
318. *Dubois S. G., Heilbronn L. K., Smith S. R. et al.* Look AHEAD adipose research group. Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14. – P. 1543–1552.
319. *Duchen M. R.* Roles of mitochondria in health and disease // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. S96–S102.
320. *Dumitru C. A., Sandalcioglu I. E., Wagner M. et al.* Lysosomal ceramide mediates gemcitabine-induced death of glioma cells // J. Mol. Med. (Berl). – 2009. – Vol. 87. – P. 1123–1132.
321. *Duncomb W.* The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acid in plasma // Clin. Chim. Acta. – 1964. – Vol. 9, № 1. – P. 122—131.

322. *Durante P. E., Mustard K. J., Park S. H. et al*. Effects of endurance training on activity and expression of AMP-activated protein kinase isoforms in rat muscles // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 283. – P. E178–E1786.
323. *Eaton S.* Control of mitochondrial beta-oxidation flux // Prog. Lipid Res. – 2002. – Vol. 41. – P. 197–239.
324. *Edinger A. L., Thompson C. B*. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake // Mol. Biol. Cell. – 2002. – Vol. 13. – P. 2276–2288.
325. *Egert S., Boesch-Saadatmandi C., Wolffram S. et al*. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype // J. Nutr. – 2010. – Vol. 140. – P. 278–284.
326. *Eizirik D. L., Cardozo A. K., Cnop M*. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 42–61.
327. *Ejtahed H. S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al.* Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients // Nutrition. – 2012. – Vol. 28. – P. 539–543.
328. *El Bawab S., Roddy P., Qian T. et al.* Molecular cloning and characterization of a human mitochondrial ceramidase // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 21508–21513.
329. *Elamin E., Masclee A., Juuti-Uusitalo K. et al.* Fatty acid ethyl esters induce intestinal epithelial barrier dysfunction via a reactive oxygen species-dependent mechanism in a three-dimensional cell culture model // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – e58561.doi:10.1371 /journal.pone.0058561.
330. *Elbers J. M., Asscheman H., Seidell J. C. et al.* Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 2044–2047.
331. *Ellingera S., Mullera N., Stehlea P., Ulrich-Merzenichb G.* Consumption of green tea or green tea products: Is there an evidence for antioxidant effects from controlled interventional studies? // Phytomedicine. – 2011. – Vol. 18. – P. 903–915.
332. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death // Toxicol. Pathol. – 2007. – Vol. 35. – P. 495—516.
333. *Engeli S.* Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity // J. Neuroendocrinol. – 2008. – Vol. 20. – P. 110–115.
334. *English D*. Phosphatidic acid: a lipid messenger involved in intracellular and extracellular signalling // Cell. Signal. – 1996. – Vol. 8. – P. 341—347.
335. *Erba D., Casiraghi M. C., Martinez-Conesa C. et al*. Isoflavone supplementation reduces DNA oxidative damage and increases O-β-N-acetyl-D-glucosaminidase activity in healthy women // Nutr. Res. – 2012. – Vol. 32. – P. 233–240.
336. *Eriksson J. W.* Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation -a hypothetical common pathway causing insulin resistance // FEBS Lett. – 2007. – Vol. 581. – P. 3734–3742.

337. *Eriksson P., Reynisdottir S., Lonnqvist F. et al.* Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 65–71.
338. *Escriva H., Delaunay F., Laudet V.* Ligand binding, and nuclear receptor evolution // Bioessays. – 2000. – Vol. 22. – P. 717–727.
339. Eshghinia S., Gapparov G. M. Effect of short-term modified alternate-day fasting on the lipid metabolism in obese women // Iranian J. Diabetes and Obesity. – 2011. – Vol. 3. – P. 1—5.
340. *Eshghinia S., Mohammadzadeh F.* The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women // J. Diabetes & Metabolic Disorders. – 2013. – Vol. 12. – P. 4—7.
341. *Espiritu D. J., Mazzone T.* Oxidative stress regulates adipocyte apolipoprotein E and suppresses its expression in obesity // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 2992–2998.
342. *Evans J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., Grodsky G. M.* Are oxidative stressactivated signaling pathways mediators of insulin resistance and β-cell dysfunction? // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1–8.
343. *Evans S. A., Parsons A. D., Ove J. M.* Homeostatic responses to caloric restriction: influence of background metabolic rate // J. Appl. Physiol. – 2005. – Vol. 99. – P. 1336—1342.
344. *Fadok V. A., Voelker D. R., Campbell P. A. et al.* Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages // J. Immunol. – 1992. – Vol. 148. – P. 2207–2216.
345. *Faggioni R., Moser A., Feingold K.R., Grunfeld C.* Reduced leptin levels in starvation increase susceptibility to endotoxic shock.//Am. J. Pathology.-2000.-Vol. 150.-N 5.-P.1781-1787.
346. *Fain J. N., Madan A. K., Hiler M. L. et al.* Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – P. 2273–2282.
347. *Fantuzzi G.* Adipose tissue, adipokines, and inflammation.//J. Allergy Clin. Immunol.-2005.-Vol. 115.-P. 911-919.
348. *Farnier C., Krief S., Blache M. et al.* Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signaling pathway // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27. – P. 1178–1186.
349. *Farooqi I. S., Jebb S. A, Langmack G. et al.* Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 879–884.
350. *Febbraio M. A., Pedersen B. K.* Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1335–1347.

351. *Fei H., Okano H. J., Li C. et al.* Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 7001–7005.
352. *Feinman R. D., Hussain M. M.* What is nutrition and metabolism? // Nutr. Metab. (Lond). – 2004. – Vol. 1. – P. 1.
353. *Feinstein R., Kanety H., Papa M. et al.* Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin-receptor and its substrates // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 26055–26058.
354. *Feldstein A. E., Werneburg N. W., Canbay A. et al.* Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 185–194.
355. *Felig P.* Starvation / L. J. DeGroot, G. F. Jr. Cahill et al. (Eds) // Endocrinology. – New York : Grune & Stratton, 1979. – Vol 3. – P. 1927—1940.
356. *Felig P.* The glucose-alanine cycle // Metabolism. – 1973. – Vol. 22. – P. 179—207.
357. *Felig P., Owen O. E., Wahren J. et al.* Amino acid metabolism during prolonged starvation // J. Clin. Invest. – 1969. – Vol. 48. – P. 584—594.
358. *Ferrannini E., Galvan A. Q., Gastaldelli A. et al*. Insulin: new roles for an ancient hormone // Eur J Clin Invest. – 1999. – Vol. 29. – P. 842—852.
359. *Ferreira L. D., Pulawa L. K., Jensen D. R., Eckel R. H*. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1064–1068.
360. *Fimognari C., Berti F., Iori R., Cantelli-Forti G., Hrelia P*. Micronucleus formation and induction of apoptosis by different isothiocyanates and a mixture of isothiocyanates in human lymphocyte cultures.//Mutat. Res.-2005.-Vol. 582.-P. 1–10.
361. *Fleischmann E., Kurz A, Niedermayr M et al.* Tissue oxygenation in obese and non-obese patients during laparoscopy // Obes. Surg. – 2005. – Vol. 15. – P. 813–819.
362. *Flier J. S*. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 1407–1413.
363. *Flier J. S.* Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic // Cell. – 2004. – Vol. 116. – P. 337–350.
364. *Flier J. S., Kahn C. R., Roth J*. Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance // N. Engl. J. Med. – 1979. – Vol. 22. – P. 413—419.
365. *Foghsgaard L., Lademann U., Wissing D. et al*. Cathepsin B mediates tumor necrosis factor-induced arachidonic acid release in tumor cells // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 39499–39506.
366. *Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. H.* A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226. – P. 497–502.
367. *Folin O., Denis W.* Starvation and obesity, with special reference to acidosiset // J. Biol. Chem. – 1915. – V. 21. – P. 183–192.

368. *Fontana L., Eagon J. C., Trujillo M. E. et al.* Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 1010–1013.
369. *Fontana L., Klein S.* Aging, adiposity, and calorie restriction // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 986—994.
370. *Forman B. M., Tontonoz P., Chen J. et al.* 15-Deoxy-12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPA R // Cell. – 1995. – Vol. 83. – P. 803–812.
371. *Forman B. M., Chen J., Evans R. M*. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferatoractivated receptors alpha and delta // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 4312–4317.
372. *Foster D. W*. The role of the carnitine system in human metabolism // Ann. NY Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1033. – P. 1–16.
373. *Fox T. E., Houck K. L., O'Neill S. M et al.* Ceramide recruits and activates protein kinase C zeta (PKC zeta) within structured membrane microdomains // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 12450–12457.
374. *Frangioudakis G., Burchfield J. G., Narasimhan S. et al.* Diverse roles for protein kinase C delta and protein kinase C epsilon in the generation of high-fatdiet-induced glucose intolerance in mice: regulation of lipogenesis by protein kinase C delta // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 2616–2620.
375. *Frank G. D., Eguchi S., Motley E. D.* The role of reactive oxygen species in insulin signaling in the vasculature // Antioxid. Redox Signaling. – 2005. – Vol. 7. – P. 1053–1061.
376. *Freeman L. R., Zhang L., Nair A. et al*. Obesity increases cerebrocortical reactive oxygen species and impairs brain function // Free Radic. Biol. Med. – 2013. – Vol. 56. – P. 226–233.
377. *Frescas D., Valenti L., Accili D.* Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirtdependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes.//J. Biol. Chem.-2005.-Vol. 280.-P. 20589–0595.
378. *Fried S. K., Ricci M. R., Russell C. D., Laferrere B.* Regulation of leptin production in humans // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 3127S–3131S.
379. *Fried S. K., Russell C. D., Grauso N. L., Brolin R. E.* Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92. – P. 2191–2198.
380. *Fried S., Bunkin D., Greenberg A.* Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid // J. Clin. Endocrinol. – 1998. – Vol. 83. – P. 847–850.
381. *Fried S., Zechner R*. Cachectin tumor necrosis factor decreases human adipose-tissue lipoprotein-lipase messenger-RNA levels, synthesis, and activity // J. Lipid Res. – 1989. – Vol. 30. – P. 1917–1923.

382. *Froy O., Miskin R.* Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity // Aging (Albany NY). – 2010. – Vol. 2. – P. 7—27.
383. *Fulton D., Gratton J. P., McCabe T. J. et al.* Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt //. Nature. – 1999. – Vol. 399. – P. 597–601.
384. *Gaillet S., La D., Rouanet J.-M.* Dietary antioxidants: from micronutrients and phytochemicals to enzymes – preventive effects on early atherosclerosis and obesity / V. Lushchak (Ed.) // Oxidative Stress and DiseasesIn. – Tech, 2012. – P. 323—368.
385. *Galic S., Oakhill J. S., Steinberg G. R.* Adipose tissue as an endocrine organ // Mol. Cell. Endocrinol. – 2010. – Vol. 316. – P. 129–139.
386. *Galli M., Gool van F., Leo O.* Sirtuins and inflammation: Friends or foes? // Biochem. Pharmacol. – 2011. – Vol. 81. – P. 569–576.
387. *Galluzzi L., Vitale I., Abrams J. M. et al.* Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death // Cell. Death Differ. – 2011. – Vol. 19. – P. 107–120.
388. *Ganesan V., Perera M. N., Colombini D. et al.* Ceramide and activated Bax act synergistically to permeabilize the mitochondrial outer membrane // Apoptosis. – 2010. – Vol. 15. – P. 553–562.
389. *Gao Z., Hwang D., Bataille F. et al.* Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor B kinase complex // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 48115–48121.
390. *Gao Z., Wang Z., Zhang X. et al.* Inactivation of PKCtheta leads to increased susceptibility to obesity and dietary insulin resistance in mice // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metabol. – 2007. – Vol. 292. – P. E84–E91.
391. *Gao Z., Zhang X., Zuberi A. et al.* Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3–L1 adipocytes // Mol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 18. – P. 2024–2034.
392. *Garber A. J., Menzel P. H., Boden G. et al.* Hepatic ketogenesis and gluconeogenesis in humans // J. Clin. Invest. – 1974. – Vol. 54. – P. 981—989.
393. *Garcia-Ruiz C., Colell A., Mari M., et al.* Defective TNF-mediated hepatocellular apoptosis and liver damage in acidic sphingomyelinase knockout mice // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 197–208.
394. *Garcia-Ruiz C., Colell A., Mari M. et al.* Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species: role of mitochondrial glutathione // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 11369–11377.
395. *Gariballa S., Afandi B., AbuHaltem M. et al.* Oxidative damage and inflammation in obese diabetic Emirati subjects supplemented with antioxidants and B-vitamins: a randomized placebo-controlled trail // Nutr. Metab. (Lond). – 2013. – Vol. 10. – P. 21—26.
396. *Garnett E. S., Barnard D. L., Ford J. et al.* Gross fragmentation of cardiac myofibrils after therapeutic starvation for obesity // Lancet. – 1969. – Vol. 293. – P. 914–916.

397. *Garrow J. S., Fletcher K., Halliday D*. Body composition in severe infantile malnutrition // J. Clin. Invest. – 1965. – Vol. 44. – P. 417—425.
398. *Gasbarrini A., Borle A. B., Farghali H. et al*. Fasting enhances the effects of anoxia on ATP, Ca^{2+} and cell injury in isolated rat hepatocytes // Biochim. Biophys. Acta. – 1993. – Vol. 1178. – P. 9—19.
399. *Gatt S., Barenholz Y., Roitman A.* Isolation of rat brain lecithinase-A, specific for the alpha'-position of lecithin // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1966. – Vol. 24. – P. 69—72.
400. *Gault C. R., Obeid L. M., Hannun Y. A*. An overview of sphingolipid metabolism: from synthesis to breakdown // Adv. Exp. Med. Biol. – 2010. – Vol. 688. – P. 1—23.
401. *Gerstenblith G.* Cardiovascular aging: what we can learn from caloric restriction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 403—404.
402. *Getty-Kaushik L., Richard A. M., Corkey B. E.* Free fatty acid regulation of glucose-dependent intrinsic oscillatory lipolysis in perifused isolated rat adipocytes // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 629 –637.
403. *Ghafourifar P., Klein S. D., Schucht O. et al*. Ceramide induces cytochrome c release from isolated mitochondria. Importance of mitochondrial redox state // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 6080–6084.
404. *Ghanim H., Aljada A., Daoud N. et al.* Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 278–285.
405. *Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D. et al*. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1564–1571.
406. *Ghanim H., Sia C. L., Abuaysheh S. et al*. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of polygonumcuspidatum containing resveratrol // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. E1–E8.
407. *Ghanim H., Sia C. L., Upadhyay M. et al.* Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 91. – P. 940–949.
408. *Ghilardi N. S., Ziegler S., Wiestner A. et al*. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. –1996.- Vol. 93. – P. 6231–6235.
409. *Giovannetti A., Pierdominici M., Di Iorio A. et al.* Apoptosis in the homeostasis of the immune system and in human immune mediated diseases // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14. – P. 253—268.
410. *Glick S. M., Roth J., Yalow R. S. et al.* The regulation of growth hormone secretion // Rec. Prog. Hormone. Res. – 1965. – Vol. 21. – P. 241—283.
411. *Goh S. – Y., Cooper M. E.* The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1143–1152.

412. *González-Castejón M., Rodriguez-Casado A.* Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: A review // Pharmacol. Res. – 2011. – Vol. 64. – P. 438–455.
413. *Gonzalez-Gay M. A., De Matias J. M., Gonzalez-Juanatey C. et al.* Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis // Clin Exp Rheumato. – 2006. – Vol. 24. – P. 83–86.
414. *Goodman M. N., Larsen P. R., Kaplan M. M. et al*. Starvation in the rat. II. Effect of age and obesity on protein sparing and fuel metabolism // Am. J. Physiol. – 1980. – Vol. 239. – P. E277–286.
415. *Goodman-Gruen D., Kritz-Silverstein D*. Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women // Menopause. – 2003. – Vol. 10. – P. 427–432.
416. *Goping I. S., Gross A., Lavoie J. N. et al.* Regulated targeting of BAX to mitochondria // J. Cell Biol. – 1998. – Vol. 143. – P. 207–215.
417. *Gorska M., Dobrzyn A., Baranowski M*. Concentrations of sphingosine and sphinganine in plasma of patients with type 2 diabetes // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol. 11. – P. CR35-CR38.
418. *Górska M., Dobrzyń A., Zendzian-Piotrowska M., Górski J*. Effect of streptozotocin-diabetes on the functioning of the sphingomyelin-signalling pathway in skeletal muscles of the rat. //Horm. Metab. Res.-2004.-Vol. 36.-P.14-21.
419. *Gorski J., Dobrzyn A., Zendzian-Piotrowska M.* The sphingomyelin-signaling pathway in skeletal muscles and its role in regulation of glucose uptake // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 967. – P. 236–248.
420. *Graham T. E., Yang Q., Bluher M. et al.* Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subject // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2552–2563.
421. *Grasl-Kraupp B., Bursh W., Ruttkay-Nedecky B. et al.* Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 9995—9999.
422. *Grassme H., Cremesti A., Kolesnick R., Gulbins E*. Ceramide-mediated clustering is required for CD95-dISC formation // Oncogene. – 2003. – Vol. 22. – P. 5457–5470.
423. *Grassme H., Jekle A., Riehle A. et al*. CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts // J. Biol. Chem. – 2001a. – Vol. 276. – P. 20589–20596.
424. *Grassme H., Jendrossek V., Bock J. et al*. Ceramide-rich membrane rafts mediate CD40 clustering // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168. – P. 298–307.
425. *Grassme H., Riehle A., Wilker B., Gulbins E.* Rhinoviruses infect human epithelial cells via ceramide-enriched membrane platforms // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 26256–26262.
426. *Grassme H., Schwarz H., Gulbins E.* Molecular mechanisms of ceramide-mediated CD95 clustering // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001b. – Vol. 284. – P. 1016–1030.

427. *Grattagliano I., Vendemiale G., Caraceni P. et al.* Starvation impairs antioxidant defense in fatty livers of rats fed a choline-deficient diet // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. – 2131–2136.
428. *Gray D. S., Fujioka K.* Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity // J. Clin. Epidemiol. – 1991. – Vol. 44. – P. 545–550.
429. *Gredilla R., Barja G.* – Minireview: The Role of Oxidative Stress in Relation to Caloric Restriction and Longevity // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146. – P. 3713—3717.
430. *Griffin M. E., Marcucci M. J., Cline G. W. et al.* Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 1270–1274.
431. *Grimsrud P. A., Picklo M. J. Sr, Griffin T. J. et al.* Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identifi cation of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal // Mol. Cell. Proteomics. – 2007. – Vol. 6. – P. 624–637.
432. *Gronemeyer H., Laudet V.* Transcription factors 3: nuclear receptors // Protein Profile. – 1995. – Vol. 2. – P. 1173–1308.
433. *Groop L. C., Saloranta C., Shank M. et al.* The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Meta. – 1991b. – Vol. 72. – P. 96–107.
434. *Gross A., Jockel J., Wei M. C., Korsmeyer S. J.* Enforced dimerization of BAX results in its translocation, mitochondrial dysfunction and apoptosis // EMBO J. – 1998. – Vol. 17. – P. 3878–3885.
435. *Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J. F.* Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation // Biochimie. – 2005. – Vol. 87. – P. 99–109.
436. *Gudz T. I., Tserng K. Y., Hoppel C. L.* Direct inhibition of mitochondrial respiratory chain complex III by cell-permeable ceramide // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 24154–24158.
437. *Guilherme A., Virbasius J. V., Puri V. et al.* Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2008. – Vol. 9. – P. 367–377.
438. *Gulbins E.* Regulation of death receptor signaling and apoptosis by ceramide // Pharmacol. Res. – 2003. – Vol. 47. – P. 393–399.
439. *Gulbins E., Grassme H.* Ceramide and cell death receptor clustering // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – Vol. 1585. – P. 139–145.
440. *Gulbins E., Jekle A., Ferlinz K. et al.* Physiology of apoptosis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. F605–F615.
441. *Gulbins E., Li P. L.* Physiological and pathophysiological aspects of ceramide // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. R11–R26.

442. *Guo Z., Ersoz A., Butterfield D.A., Mattson M.P.* Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals: preservation of glucose and glutamate transport and mitochondrial function after exposure to amyloid beta-peptide, iron, and 3-nitropropionic acid.//J. Neurochem.-2000.-Vol. 75.-P. 314–320.
443. *Gutierrez-Lopez L., Garcia-Sanchez J. R., Rincon-ViquezMde J. et al*. Hypocaloric diet and regular moderate aerobic exercise is an effective strategy to reduce anthropometric parameters and oxidative stress in obese patients // Obes. Facts. – 2012. – Vol. 5. – P. 12–22.
444. *Haendeler J., Weiland U., Zeiher A. M., Dimmeler S.* Effects of redox-related congeners of NO on apoptosis and caspase-3 activity // Nitric Oxide. – 1997. – Vol. 1. – P. 282–293.
445. *Hait N. C., Oskeritzian C. A., Paugh S. W. et al*. Sphingosine kinases, sphingosine 1-phosphate, apoptosis and diseases // Biochim. Biophys. Acta. -2006. – Vol. 1758. – P. 2016—2026.
446. *Hajduch E., Alessi D. R., Hemmings B. A., Hundal H. S.* Constitutive activation of protein kinase B alpha by membrane targeting promotes glucose and system A amino acid transport, protein synthesis, and inactivation of glycogen synthase kinase 3 in L6 muscle cells // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 1006–1013.
447. *Hajduch E., Balendran A., Batty I. H. et al.* Ceramide impairs the insulin-dependent membrane recruitment of protein kinase B leading to a loss in downstream signalling in L6 skeletal muscle cells // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 173–183.
448. *Halaas J. L., Gajiwala K. S., Maffei M. et al.* Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene // Science. – 1995. – Vol. 269. – P. 543–546.
449. *Halberg N., Henriksen M., Soderhamn N. et al.* Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men // J. Appl. Physiol. Published. – 2005. – Vol. 99. – P. 2128—2136.
450. *Haldar S., Basu A., Croce C. M.* Serine-70 is one of the critical sites for drug-induced Bcl 2 phosphorylation in cancer cells // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 1609–1615.
451. *Hall K. D*. Predicting metabolic adaptation, body weight change, and energy intake in humans // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 298. – E449–E466.
452. *Hampton M. B., Orrenius S.* Dual regulation of caspase activity by hydrogen peroxide: implications for apoptosis // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 414. – P. 552–556.
453. *Hannun Y.A.* The sphingomyelin cycle and the second messenger function of ceramide // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, № 5. – P. 3125—3128.
454. *Hannun Y.A.* Functions of ceramide in coordinating cellular-responses to stress // Science. – 1996. – Vol. 274. – P. 1855–1859.

455. *Hannun Y. A., Bell R. M.* Regulation of protein kinase C by sphingosine and lysosphingolipids // Clin. Chim. Acta. – 1989. – Vol. 185. – P. 333–345.
456. *Hannun Y. A., Loomis C. R., Merrill A. H., Jr., Bell R. M.* Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and of phorbol dibutyrate binding in Vitro and in human platelets // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261. – P. 12604–12609.
457. *Hannun Y. A., Luberto C.* Ceramide in the eukaryotic stress response // Trends Cell Biol. – 2000. – Vol. 10. – P. 73–80.
458. *Hannun Y. A., Obeid L. M.* Ceramide: an intracellular signal for apoptosis // Trends Biochem. Sci. – 1995. – Vol. 20. – P. 73—77.
459. *Hannun Y. A., Obeid L. M.* Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids // Nature. – 2008. – Vol. 9. – P. 139–150.
460. *Hannun Y. A., Obeid L. M.* The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 25847–25850.
461. *Hara K., Maruki Y., Long X. et al.* Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action // Cell. – 2002. – Vol. 110. – P. 177–189.
462. *Haring H., Kirsch D., Obermaier B. et al.* Tumor-promoting phorbol esters increase the Km of the ATP-binding site of the insulin receptor kinase from rat adipocytes // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261. – P. 3869–3875.
463. *Harman-Boehm I., Bluher M., Redel H. et al.* Macrophage infi ltration into omental versus subcutaneous fat across diff erent populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 2240–2247.
464. *Harvie M., Howell A.* Energy restriction and the prevention of breast cancer. //Proc. Nutr. Soc.-2012. – Vol. 71. – P. 263–275.
465. *Hauner H., Petruschke T., Russ M. et al.* Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) on glucose transport and lipid metabolism in newly-differentiated fat cells in culture // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P. 764–771.
466. *Hauner H., Wabitsch M., Pfeiffer E. F.* Differentiation of adipocyte precursor cells from obese and nonobese adult women and from different adipose tissue sites // Horm. Metab. Res. Suppl. – 1988. – Vol. 19. – P. 35–39.
467. *Havel P. J.* Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis // Exp. Biol. Med. (Maywood). -2001. – Vol. 226. – P. 963—977.
468. *Havel P. J., Kasim-Karakas S., Mueller W. et al.* Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81. – P. 4406–4413.
469. *Hawkins J. M., Jones W. E., Bonner F. W., Gibson G. G.* The effect of peroxisome proliferators on microsomal, peroxisomal, and mitochondrial en-

zyme activities in the liver and kidney // Drug Metab. Rev. – 1987. – Vol. 18. – P. 441—551.
470. *He G., Pedersen S. B., Bruun J. M. et al*. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 in subcutaneous versus omental adipose tissue in non-obese and obese subjects // Horm. Metab. Res. – 2003. – Vol. 35. – P. 178–182.
471. *He H. J., Wang G. Y., GaoY. et al*. Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice // World J. Diabetes. – 2012. – Vol. 3. – P. 94–104.
472. *Hebestreit H., Dibbert B., Balatti I. et al.* Disruption of fas receptor signaling by nitric oxide in eosinophils // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 187. – P. 415–425.
473. *Hegardt F. G.* Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase: a control enzyme in ketogenesis // Biochem. J. – 1999. – Vol. 338. – P. 569–582.
474. *Hehner S. P., Hofmann T. G., Ushmorov A. et al*. Mixed-lineage kinase 3 delivers CD3/CD28-derived signals into the IkappaB kinase complex // Mol. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 2556–2568.
475. *Heilbronn L. K., Smith S. R., Martin C. K. et al*. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. –Vol. 81 (1). – P. 69—73.
476. *Heilbronn L. K., Campbell L. V.* Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity // Curr. Pharm. Des. - 2008. – Vol. 14. – P. 1225—1230.
477. *Heinrich M., Wickel M., Schneider-Brachert W. et al.* Cathepsin D targeted by acid sphingomyelinase-derived ceramide // EMBO J. – 1999. – Vol. 18. – P. 5252–5263.
478. *Heinrich M., Wickel M., Winoto-Morbach S. et al*. Ceramide as an activator lipid of cathepsin D // Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. – Vol. 477. – P. 305–331.
479. *Heinrich M., Neumeyer J., Jakob M. et al.* Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and -3 activation // Cell. Death Differ. – 2004. – Vol. 11. – P. 550–563.
480. *Helge J.W., Dobrzyn A., Saltin B., Gorski J*. Exercise and training effects on ceramide metabolism in human skeletal muscle.//Exp. Physiol.-2004.-Vol. 89.-P. 119-127.
481. *Hellmér J., Marcus C., Sonnenfeld T., Arner P*. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol. 75. – P. 15–20.
482. *Henriksen E. J.* Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin–angiotensin system // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. R974–R980.
483. *Henriksen E. J., Diamond-Stanic M. K., Marchionne E. M.* Oxidative Stress and the Etiology of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 51. – P. 993–999.

484. *Herman M. A., Kahn B. B*. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. – 1767–1775.
485. *Hermsdorff H. H., Barbosa K. B., Volp A. C. et al*. Gender-specific relationships between plasma oxidized low-density lipoprotein cholesterol, total antioxidant capacity, and central adiposity indicators // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2012. – doi:10.1177/2047487312472420,57.
486. *Hermsdorff H. H., Puchau B., Volp A. C. P. et. al*. Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults // Nutr. Metab. – 2011. – Vol. 8. – P. 59—67.
487. *Herrlich P., Bohmer F. D*. Redox-regulation of signal transduction in mammalian cells // Biochem. Pharmacol. – 2000. – Vol. 59. – P. 35—41.
488. *Heydari A. R., Wu B., Takahashi R. et al*. Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription.// Mol. Cell. Biol.-1993.-Vol. 13.-P. 2909–2918.
489. *Heymsfield S. B., Greenberg A. S., Fujioka K. et al*. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 1568–1575.
490. *Higuchi M., Dusting G. J, Peshavariya H. et al*. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species andforkhead box o1 mediated upregulation of antioxidant enzymes // Stem Cells Dev. – 2013. – Vol. 22. – P. 878–888.
491. *Hileman S. M., Pierroz D. D., Masuzaki H. et al*. Characterizaton of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143. – P. 775–783.
492. *Hirosumi J., Tuncman G., Chang L. et al*. A central role for JNK in obesity and insulin resistance // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 333–336.
493. *Hla T.* Physiological and pathological actions of sphingosine-1-phosphate // Semin. Cell Dev. Biol. – 2004. – Vol. 15. – P. 513–520.
494. *Hoffman A.* Insulin action mechanism for redox signaling in the cell cycle: its alterations in diabetes // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 47. – P. 1093–1097.
495. *Hoffman A., Greene J., Spetner L., Burke M.* Redox-mediated bypass of restriction point via skipping of G1pm // Theor. Biol. Med. Model. – 2006. – Vol. 3. – P. 26.
496. *Hoffman A., Spetner L. M., Burke M*. Cessation of cell proliferation by adjustment of cell redox potential // J. Theor. Biol. – 2001. – Vol. 211. – P. 403–407.
497. *Hoffman A., Spetner L. M., Burke M*. Ramifications of a redox switch within a normal cell: its absence in a cancer cell // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45. – P. 265–268.

498. *Hofmann K., Tomiuk S., Wolff G., Stoffel W.* Cloning and characterization of the mammalian brain-specific, Mg2+-dependent neutral sphingomyelinase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 5895–5900.
499. *Hokin M. R., Hokin L. E.* Enzyme secretion and the incorporation of 32P into phospholipids of pancreas slices // J. Biol. Chem. – 1953. – Vol. 203. – P. 967–977.
500. *Holland W.L., Summers S.A.* Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism.// Endocr. Rev.-2008.-Vol. 29.-P. 381-402.
501. *Horvath T. L, Andrews Z. B, Diano S.* Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS // Trends. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 20. – P. 78–87.
502. *Horvath T. L., Diano S., Tschop M.* Brain circuits regulating energy homeostasis // Neuroscientist. – 2004. – Vol. 10. – P. 235–246.
503. *Hotamisligil G. S.* Inflammatory pathways and insulin action // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27. – P. S53-s55.
504. *Hotamisligil G. S., Peraldi P., Budavari A. et al.* IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance // Science. – 1996. – Vol. 271. – P. 665–668.
505. *Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M.* Adipose expression of tumour necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.
506. *Hotamisligil G. S., Spiegelman B. M.* Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link // Diabetes. – 1994. – Vol. 43. – P. 1271–1278.
507. *Hotamisligil G., Arner P., Caro J. et al.* Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α in human obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 2409–2415.
508. *Houseknecht K. L., Baile C. A., Matteri R. L., Spurlock M. E.* The biology of leptin: a review // J. Anim. Sci. – 1998. – Vol. 76. – P. 1404–1420.
509. *Hozawa A., Jacobs D. R., Jr., Steffes M. W. et al.* Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA)/young adult longitudinal trends in antioxidants (YALTA) study // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53. – P. 447–455.
510. *Hsu Y. T., Wolter K. G., Youle R. J.* Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-XL during apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1997. – Vol. 94. – P. 3668–3672.
511. *Hu E., Liang P., Spiegelman B. M.* AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 10697–10703.
512. *Huerta S., Heinzerling J. H., Anguiano-Hernandez Y. M. et al.* Modification of gene products involved in resistance to apoptosis in metastatic colon cancer cells: roles of Fas, Apaf-1, NFkappaB, IAPs, Smac/DIABLO and AIF // J. Surg. Res. – 2007. – Vol. 142. – P. 184—194.

513. *Hulbert A. J., Pamplona R., Buffenstein R., Buttemer W. A*. Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 1175—1213.
514. *Hulsmans M., Dooren van E., Holvoet P.* Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis // Current Atherosclerosis Reports. – 2012. – Vol. 14. – P. 264–276.
515. *Hung J., McQuillan B. M., Thompson P. L., Beilby J. P.* Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity // Int. J. Obes. – 2008. – Vol. 32. – P. 772–779.
516. *Hunnicutt J. W., Hardy R. W., Williford J., McDonald J. M.* Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes // Diabetes. – 1994. – Vol. 43. – P. 540–545.
517. *Hurley J. H., Newton A. C., Parker P. J. et al.* Taxonomy and function of C1 protein kinase C homology domains // Protein Sci. – 1997. – Vol. 6. – P. 477–480.
518. *Hurt R. T., Wilson T*. Geriatric obesity: Evaluating the evidence for the use of flavonoids to promote weight loss // J. Nutr. Gerontol. Geriatr. – 2012. – Vol. 31. – P. 269–289.
519. *Huwiler A., Brunner J., Hummel R. et al*. Ceramide-binding and activation defines protein kinase c-Raf as a ceramide-activated protein kinase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 6959–6963.
520. *Huwiler A., Kolter T., Pfeilschifter J., Sandhoff K.* Physiology and pathophysiology of sphingolipid metabolism and signaling // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1485. – P. 63–99.
521. *Hyun D.H., Emerson S.S., Jo D.G., Mattson M.P., de Cabo R*. Calorie restriction up-regulates the plasma membrane redox system in brain cells and suppresses oxidative stress during aging.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2006.-Vol. 103.-P. 19908–19912.
522. *Idonije B. O., Onigbinde A. O*. The effect of obesity on oxidative stress and some selected antioxidants among nigerian obese diabetics and hypertensivesю // Asian J. Med. Res. – 2013. – Vol. 2. – P. 27—30.
523. *Igarashi T., Satoh T., Ueno K., Kitagawa H.* Species differences in glutathione level and glutathione related enzyme activities in rats, mice, guinea pigs, and hamsters // J. Pharmacobiodyn. – 1983. – Vol. 6. – P. 941—949.
524. *Ikenoue T., Inoki K., Yang Q. et al.* Essential function of TORC2 in PKC and Akt turn motif phosphorylation, maturation and signaling // EMBO J. – 2008. – Vol. 27. – P. 1919–1931.
525. *Inagi R., Miyata T.* Oxidative protein damage with carbohydrates and lipids in uremia: «Carbonyl stress» // Blood. Purif. – 1999. – Vol. 17. – P. 95—98.
526. *Inouye K. E., Shi H., Howard J. K. et al*. Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 2242–2250.

527. *Isaacs J. T., Binkley F.* Cyclic AMP-dependent control of the rat hepatic glutathione disulfide-sulfhydryl ratio // Biochim. Biophys. Acta. – 1977a. – Vol. 498. – P. 29—38.
528. *Isaacs J. T., Binkley F.* Gtutathione dependent control of protein disulfide-sulfhydryl content by subcellular fractions of hepatic tissue // Biochim. Biophys. Acta. – 1977b. – Vol. 497. – P. 192—204.
529. *Ishii H., Horie S., Suga T. J.* Physiological role of peroxisomal b-oxidation in liver of fasted rats // J. Biochem. (Tokyo). – 1980. – Vol. 87. – P. 1855—1858.
530. *Ishikawa K., Takahashi K., Bujo H. et al.* Subcutaneous fat modulates insulin sensitivity in mice by regulating TNF-alpha expression in visceral fat // Horm. Metab. Res. – 2006. – Vol. 38. – P. 631–638.
531. *Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F., Boden G.* Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 2005–2011.
532. *Ito T., Deng X., Carr B., May W. S.* Bcl-2 phosphorylation required for anti-apoptosis function // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 1671–11673.
533. *Itoh T., Takenawa T.* Phosphoinositide-binding domains: Functional units for temporal and spatial regulation of intracellular signalling // Cell. Signal. – 2002. – Vol. 14. – P. 733—743.
534. *Iwabuchi K., Handa K., Hakomori S.* Separation of 'Glycosphingolipid signaling Domain' from caveolin-containing membrane fraction in mouse melanoma B16 cells and its role in cell adhesion coupled with signaling // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 33766–33773.
535. *Jacobs S., Sahyoun N. E., Saltiel A. R., Cuatrecasas P.* Phorbol esters stimulate the phosphorylation of receptors for insulin and somatomedin C // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1983. – Vol. 80. – P. 6211–6213.
536. *Jain S. K.* Glutathione and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency can increase protein glycosylation // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 197–201.
537. *Jain S. K.* Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 21340–21345.
538. *Jain S. K., Levine S. N., Duett J., Hollier B*. Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin-treated diabetic rats // Metabolism. – 1990. – Vol. 39. – P. 971–975.
539. *Jain S. K., Levine S. N., Duett J., Hollier B.* Reduced vitamin E and increased lipofuscin products in erythrocytes of diabetic rats // Diabetes. – 1991. – Vol. 40. – P. 1241–1244.
540. *Jain S. K., McVie R., Duett J., Herbst J.* Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes // Diabetes. – 1989. – Vol. 38. – P. 1539–1543.

541. *Janssen-Heininger Y. M. W., Mossman B. T., Heintz N. H et al.* Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls and promises // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45, N 1. – P. 1–17.
542. *Jarvis W. D., Grant S., Kolesnick R. N.* Ceramide and the induction of apoptosis // Clin. Cancer Res. – 1996. – Vol. 2. – P. 1–6.
543. *Javesghani D., Magder S. A., Barreiro E. et al.* Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilatory muscles // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 412–418.
544. *Jensen M. D., Haymond M. W., Rizza R. A. et al.* Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity // J. Clin. Inves. – 1998. – Vol. 83. – P. 1168–1173.
545. *Jensen M.* Health consequences of fat distribution // Horm. Res. – 1997. – Vol. 48. – P. 88–92.
546. *Ji L., Zhang G., Uematsu S., Akahori Y., Hirabayashi Y.* Induction of apoptotic DNA fragmentation and cell death by natural ceramide // FEBS Lett. – 1995. – Vol. 358. – P. 211–214.
547. *Jiang C., Ting A. T., Seed B.* PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines // Nature. – 1998. – Vol. 391. – P. 79–82.
548. *Johnson J. B., Summer W., Cutler R. G. et al.* Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42. – P. 665–674.
549. *Johnston D. G., Pernet A., McCulloch A. et al.* Some hormonal influences on glucose and ketone body metabolism in normal human subjects // Ciba Found. Symp. – 1982. – Vol. 87. – P. 168 –91.
550. *Johnstone A. M., Faber P., Gibney E. R. et al.* Effect of an acute fast on energy compensation and feeding behaviour in lean men and women // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 26. – P. 1623—1628.
551. *Jones D. P.* Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress // Chem. Biol. Interact. – 2006. – Vol. 163. – P. 38–53.
552. *Jones D. P.* Radical-free biology of oxidative stress // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. C849–C868.
553. *Joseph C. K., Byun H. S., Bittman R., Kolesnick R. N.* Substrate recognition by ceramide-activated protein kinase. Evidence that kinase activity is proline-directed // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 20002–20006.
554. *Joseph J. W., Koshkin V., Zhang C.–Y. et al.* Uncoupling protein 2 knockout mice have enhanced insuli secretory capacity after a high-fat diet // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3211–3219.
555. *Joseph L. J., Prigeon R. L., Blumenthal J. B. et al.* Weight loss and low-intensity exercise for the treatment of metabolic syndrome in obese postmenopausal women // J. Gerontol. A BiolSci Med Sci. – 2011. – Vol. 66A. – P. 1022—1029.
556. *Jung H. K.* Modification and inactivation of human Cu,Zn-superoxide dismutase by methylglyoxal // Mol. Cells. – 2003. – Vol. 15. – P. 194—199.

557. *Kabir M., Catalano K. J., Ananthnarayan S. et al.* Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 288. – P. E454–E461.
558. *Kagedal K., Johansson U., Ollinger K.* The lysosomal protease cathepsin D mediates apoptosis induced by oxidative stress. //FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 1592–1594.
559. *Kaidar-Person O., Person B., Szomstein S., Rosenthal R. J.* Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part A: Vitamins // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18. – P. 870–876.
560. *Kaidar-Person O., Person B., Szomstein S., Rosenthal R. J.* Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part B: Minerals // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18. – P. 1028–1034.
561. *Kaiser J.* Hormesis. Sipping from a poisoned chalice. //Science.-2003.-Vol. 302(5644).-P. 376-379.
562. *Kanda H., Tateya S., Tamori Y et al.* MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 1494–1505.
563. *Kanemaki T., Kitade H., Kaibori M. et al.* Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes // Hepatology. – 1998. – Vol. 27. – P. 1296–1303.
564. *Kanety H., Hemi R., Papa M. Z., Karasik A.* Sphingomyelinase and ceramide suppress insulin-induced tyrosine phosphorylation of the insulin receptor substrate-1 // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 9895–9897.
565. *Kang J. H., Tsuyoshi G., Le Ngoc H. et al.* Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice // J. Med. Food. – 2011. – Vol. 14. – P. 310–315.
566. *Karakashian A. A., Giltiay N. V., Smith G. M., Nikolova-Karakashian M. N.* Expression of neutral sphingomyelinase-2 (NSMase-2) in primary rat hepatocytes modulates IL-β-induced JNK activation // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 968–970.
567. *Karaouzene N., Merzouk H., Aribi M. et al.* Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 21. – P. 792–799.
568. *Karin M., Yamamoto Y., Wang Q. M.* The IKK NF-kB system: a treasure trove for drug development // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2004. – Vol. 3. – P. 17–26.
569. *Kawata H., Yoshida K., Kawamoto A. et al.* Ischemic preconditioning upregulates vascular endothelial growth factor mRNA expression and neovascularization via nuclear translocation of protein kinase C epsilon in the rat ischemic myocardium.//Circ. Res.-2001.-Vol. 88.-P. 696–704.
570. *Kekwick A., Pawn G. L. S., Chalmers T. M.* Resistance to ketosis in obese subjects // Lancet. – 1959. – Vol. 2. – P. 1157—1159.

571. Keller S., Lienhard G. Insulin signalling the role of insulin receptor substrate 1 // Trends Cell. Biol. – 1994. – Vol. 4. – P. 115–119.
572. *Kelley D. E.* Skeletal muscle triglycerides: an aspect of regional adiposity and insulin resistance // Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – Vol. 967. – P. 135–145.
573. *Kelly I., Han T., Walsh K., Lean M.* Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – P. 288–293.
574. *Kennedy G. C.* The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat // Proc. Royal. Soc. – 1953. – Vol. 140. – P. 578–592.
575. *Kerckaert I., Van den Branden C., Roels F.* Fasting increases hepatic H2O2 production in vivo // Arch. Int. Physiol. Biochim. – 1982. – Vol. 90. – P. B124—B126.
576. *Kern P., Saghizadeh M., Ong J. et al.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 2111–2119.
577. *Kerndt P. R., Naughton J. L., Driscoll C. E., Loxterkamp D. A.* Fasting: The history, pathophysiology and complications (Medical Progress) // West. J. Med. – 1982. – Vol. 137. – P. 379—399.
578. *Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Br. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26. – P. 239–257.
579. *Kershaw E. E., Flier J. S.* Adipose Tissue as an Endocrine Organ // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 2548–2556.
580. *Kershaw E. E., Flier J. S.* Adipose tissue as an endocrine organ // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004. – Vol. 89. – P. 2548–2556.
581. *Kersten S., Mandard S., Nguan Soon Tan, et al.* Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, № 37. – P. 28488–28493.
582. *Kersten S., Seydoux J., Peters J. M. et al.* Peroxisome proliferator–activated receptor α -mediates the adaptive response to fasting // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 1489–1498.
583. *Kiechle F. L., Zhang X.* Apoptosis: biochemical aspects and clinical implications // Clin. Chim acta. – 2002. – Vol. 326. – P. 27—45.
584. *Kim F., Pham M., Luttrell I. et al.* Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 1589–1596.
585. *Kim F., Pham M., Maloney E. et al.* Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance // Arterio Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 1982–1988.
586. *Kim J.B., Sarraf P., Wright M. et al.* Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1.//J. Clin. Invest.-1998.-Vol. 101.-P. 1-9.

587. *Kim J. K.* Fat uses a TOLL-road to connect inflammation and diabetes // Cell. Metab. – 2006. – Vol. 4. – P. 417–419.
588. *Kim J. K., Fillmore J. J., Chen Y. et al*. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissuespecific insulin resistance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 7522–7527.
589. *Kim J. K., Fillmore J. J., Sunshine M. J. et al.* PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2004a. – Vol. 114. – P. 823–827.
590. *Kim J. R., Ryu H. H., Chung H. J. et al*. Association of anti-obesity activity of N-acetylcysteine with metallothionein-II down-regulation // Exp. Mol. Med. – 2006. – Vol. 38. – P. 162–172.
591. *Kim J. Y., Shin J. H., Lee S. S*. Cardioprotective effects of diet with different grains on lipid profiles and antioxidative system in obesity-induced rats // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2012. – Vol. 82. – P. 85—93.
592. *Kim J., Paik H. D., Shin M. J., Park E*. Eight weeks of conjugated linoleic acid supplementation has no effect on antioxidant status in healthy overweight/obese Korean individuals // Eur. J. Nutr. – 2012. – Vol. 51. – P. 135–141.
593. *Kim J., Wei Y., Sowers J. R*. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102. – P. 401–414.
594. *Kim K. Y., Kim B. C., Xu Z et al.* Mixed lineage kinase (MLK) 3—activated p38 MAP kinase mediates TGF-betainduced apoptosis in hepatoma cells // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 29478—29484.
595. *Kim M.Y., Linardic C., Obeid L., Hannun Y.* Identification of sphingomyelin turnover as an effector mechanism for the action of tumor necrosis factor alpha and gamma-interferon. Specific role in cell differentiation. //J.Biol.Chem. – 1991. – Vol. 266. – P. 484–489.
596. *Kim S. P., Ellmerer M., Van Citters G. W., Bergman R. N*. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 2453–2460.
597. *Kim Y. M., Talanian R. V., Billiar T. R.* Nitric oxide inhibits apoptosis by preventing increases in caspase-3-l ike activity via two distinct mechanisms // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 31138–31148.
598. *Kim Y. M., Talanian R. V., Li J., Billiar T. R.* Nitric oxide prevents IL-1beta and IFN-gamma-inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1beta-converting enzyme) // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 4122–4128.
599. *Kiortsis D. N., Mavridis A. K., Vasakos S. et al.* Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 765–766.
600. *Kirschnek S., Paris F., Weller M. et al.* CD95-mediated apoptosis in vivo involves acid sphingomyelinase // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 27316–27323.

601. *Kishi T., Hirooka Y., Ogawa K. et al.* Calorie restriction inhibits sympathetic nerve activity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of obesity-induced hypertensive rats // Clin. Exp. Hypertens. – 2011. – Vol. 33. – P. 240—245.
602. *Kishida K., Kuriyama H., Funahashi T. et al.* Aquaporin adipose, a putative glycerol channel in adipocytes // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 20896–20902.
603. *Kishida K., Shimomura I., Kondo H. et al.* Genomic structure and insulin-mediated repression of the aquaporin adipose, adipose-specific glycerol channel // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 36251–36260.
604. *Kishikawa K., Chalfant C. E., Perry D. K., Bielawska A. and Hannun Y. A.* Phosphatidic acid is a potent and selective inhibitor of protein phosphatase 1 and an inhibitor of ceramide-mediated responses // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. – 274. – P. 21335–21341.
605. *Kissebah A. H., Krakower G. R.* Regional adiposity and morbidity // Physiol. Rev. – 1994. – Vol. 74. – P. 761–811.
606. *Kitamura T., Kitamura Y., Kuroda S. et al.* Insulin-induced phosphorylation and activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B by the serine–threonine kinase Akt // Mol. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 6286–6296.
607. *Kleiman E., Carter G., Ghansah T. et al.* Developmentally spliced PKCβII provides a possible link between mTORC2 and Akt kinase to regulate 3T3-l 1 adipocyte insulin-stimulated glucose transport // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – Vol. 388. – P. 554–559.
608. *Klein S., Fontana L., Young V. L. et al.* Absence of an eff ect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2549 – 2557.
609. *Klempel M. C., Bhutani S., Fitzgibbon M. et al.* Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss // Nutr. J. – 2010. – Vol. 9:35. doi: 10. 1186/1475—2891—9—35.
610. *Kloting N., Stumvoll M., Bluher M.* The biology of visceral fat // Internist. – 2007. – Vol. 48. – P. 126 – 133.
611. *Kohama T., Olivera A., Edsall L. et al.* Molecular cloning and functional characterization of murine sphingosine kinase. //J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 23722—23728.
612. *Kolaczynski J. W., Considine R. V., Ohannesian J. et al.* Responses to leptin in short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 1511–1515.
613. *Kolesnick R. N., Goni F. M., Alonso A.* Compartmentalization of ceramide signaling: physical foundations and biological effects // J. Cell. Physiol. – 2000. – Vol. 184. – P. 285–300.
614. *Kolesnick, R. N., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z.* The sphingomyelin signal transduction pathway mediates apoptosis for tumor necrosis factor, Fas, and ionizing radiation. // Biochem. Cell Biol.-1994.-Vol. 72.-P. 471–474.

615. *Kolesnick R., Kronke M.* Regulation of ceramide production and apoptosis // Annu. Rev. Physiol. – 1998. – Vol. 60. – P. 643–665.
616. *Kondrup J., Lazarow P. B.* Flux of palmitate through the peroxisomal and mitochondrial beta-oxidation systems in isolated rat hepatocytes // Biochim. Biophys. Acta. – 1985. – Vol. 835. – P. 147—153.
617. *Kono Y., Fridovich I.* Superoxide radical inhibits catalase // J. Biol. Chem. – 1982. – Vol. 257. – P. 5751—5754.
618. *Kooij A.* A re-evaluation of the tissue distribution and physiology of xanthine oxidoreductase // Histochem. J. – 1994. – Vol. 26. – P. 889—915.
619. *Kotani K., Tokunaga K., Fujioka S. et al.* Sexual dimorphism of age-related changes in whole body fat distribution in the obese // Int. J. Obes. – 1994. – Vol. 18. – P. 207–212.
620. *Koubi H. E., Robin J. P., Dewasmes G. et al.* Fasting-induced rise in locomotor activity in rats coincides with increased protein utilization // Physiol. Behav. – 1991. – Vol. 50. – P. 337–343.
621. *Kouda K., Iki M.* Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health.//J. Physiol. Anthropol. – 2010. – Vol. 29. – P. 127–32.
622. *Kouda K., Nakamura H., Kohno H. et al*. Dietary restriction: effects of short-term fasting on protein uptake and cell death/proliferation in the rat liver // Mech. Ageing. Dev. – 2004. – Vol. 125. – P. 375–380.
623. *Kovacs P., Geyer M., Berndt J. et al*. Effects of genetic variation in the human retinol binding protein-4 gene (RBP4) on insulin resistance and fat depot-specific mRNA expression // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 3095–3100.
624. *Koval M., Pagano R. E*. Intracellular transport and metabolism of sphingomyelin // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1082. – P. 113–125.
625. *Kraegen E.W., Cooney G.J., Ye J.M., Thompson A.L., Furler S.M*. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity.//Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.-2001.-Vol. 109.-S189-201.
626. *Kralik S. F., Liu P., Leffler B. J., Elmendorf J. S.* Ceramide and glucosamine antagonism of alternate signaling pathways regulating insulin- and osmotic shock-induced glucose transporter 4 translocation // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143. – P. 37–46.
627. *Krammer P.H.* CD95's deadly mission in the immune system. // Nature.-2000.-Vol. 407 -P. 789-795.
628. *Kriauciunas K. M., Myers Jr., M. G., Kahn C. R*. Cellular compartmentalization in insulin action: altered signaling by a lipid-modified IRS-1 // Mol. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 6849–6859.
629. *Kroesen B. J., Jacobs S., Pettus B. J. et al*. BcR-induced apoptosis involves differential regulation of C16 and C24-ceramide formation and sphingolipid-dependent activation of the proteasome // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 14723–14731.

630. *Kroesen B. J., Pettus B., Luberto C. et al.* Induction of apoptosis through B-cell receptor cross-linking occurs via de novo generated C16-ceramide and involves mitochondria // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 13606–13614.
631. *Kroetz D. L., Yook P., Costeti P. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor a controls the hepatic CYP4A induction adaptive response to starvation and diabetes // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, No. 47. – P. 31581–31589.
632. *Kronke M.* Biophysics of ceramide signaling: interaction with proteins and phase transition of membranes // Chem. Phys. Lipids. – 1999. – Vol. 101. – P. 109–121.
633. *Kronke M.* The mode of ceramide action: the alkyl chain protrusion model // Cytokine Growth Factor Rev. – 1997. – Vol. 8. – P. 103–107.
634. *Krssak M., Falk Petersen K., Dresner A. et al.* Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study // Diabetologia. – 1999. – Vol. 42. – P. 113–116.
635. *Kuate D., Etoundi B. C., Ngondi J. L., Oben J. E.* Effects of dichrostachysglomerata spice on cardiovascular diseases risk factors in normoglycemic and type 2 diabetic obese volunteers // Food Res. International. – 2011. – Vol. 44. – P. 1197—1202.
636. *Kuate D., Kengne A. P. N., Dakam W., Etoundi B. C. O. et al.* Effectiveness of dichrostachysglomerata spice phenolics in reduction of oxidative stress associated with obesity and type 2 diabetes; a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial // J. Food Research. – 2013. – Vol. 2. – P. 1—10.
637. *Kuennen M. R.* Interaction between race and weight loss intervention strategy: Effect on markers of inflammation and fat distribution in overweight women // Obesity. – 2012. – Vol. 20. – P. 1335–1336.
638. *Kuller L.H.* Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. //Nutr. Rev.-2006.-Vol. 64.-P. S 15-26.
639. Kuriyama H., Yamashita S., Shimomura I. et al. nhanced expression of hepatic acylCoA synthetase and microsomal triglyceride transfer protein mRNAs in the obese and hypertriglyceridemic rats with visceral fat accumulations // Hepatology. – 1998. – Vol. 2. – P. 557–562.
640. *Kuzmenko D. I., Burov P. G., Serebrov V. Yu. et al.* A functional state of the sphingomyelin cycle and activity of free radical oxidation of rat liver lipids at different phases of starvation // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2011. – Vol. 5, No. 4. – P. 378—382.
641. *Kvetnansky R., Pacak K., Fukuhara K., Viskupic E. et al.* Sympatoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. //Stress. Basic mechanisms and clinical implications.-New York: New York Academy of Sciences, 1995.-P. 131-158.
642. *Lafontan M., Barbe P., Galitzky J. et al.* Adrenergic regulation of adipocyte metabolism // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12. – P. 6 –20.

643. *Lam T. K., Yoshii H., Haber C. A. et al.* Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance: a potential role for protein kinase C-delta // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. –. – Vol. 283. – P. E682–E691.
644. *Lammi-Keefe C. J., Swan P. B., Hegarty P. V. J.* Effect of level of dietary protein and total or partial starvation on catalase and superoxide dismutase activity in cardiac and skeletal muscles in young rats // J. Nutr. – 1984. – Vol. 114. – P. 2235—2240.
645. *Large V., Arner P.* Regulation lipolysi in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes and hyperlipidaemia // Diabetes Metab. – 1998. – Vol. 24. – P. 409—418.
646. *Lash L. H., Hagen T. M., Jones D. P.* Exogenous glutathione protects intestinal epithelial cells from oxidative injury // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1986. – Vol. 83. – P. 4641—4645.
647. *Lau K. H. W., Thomas J. A.* Specific mixed disulfide formation with purified bovine cardiac glycogen synthetase I and glutathione // J. Biol. Chem. – 1983. – Vol. 258. – P. 2321—2326.
648. *Lauterburg B. H., Mitchell J. R.* Regulation of hepatic glutathione turnover in rats in vivo and evidence for kinetic homogeneity of the hepatic glutathione pool // J. Clin. Invest. – 1981. – Vol. 67. – P. 1415—1424.
649. *Lazar M. A.* How obesity causes diabetes: not a tall tale // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 373–375.
650. *Lazarow P. B.* Lipoproteins and coronary heart disease: new aspects in the diagnosis and therapy of disorders of lipid metabolism (Schettler, P. D., Greten, G. & Land, H., eds.). – 1980, Gerhard Witzstrock, New York. – P. 96—100.
651. *Lee D. – E., Kehlenbrink S., Lee H. et al.* Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 296. – P. E1210–E1229.
652. *Lee H., Lee Y. J., Choi H. et al.* Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284. – P. 10601–10609.
653. *Lee J., Duan W., Mattson M.P.* Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice.//J. Neurochem.-2002.-Vol. 82.-P.1367–1375.
654. *Lee J. Y., Hannun Y. A., Obeid L. M.* Ceramide inactivates cellular protein kinase C-alpha // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 13169–13174.
655. *Lee K.-H., Bartsch H., Nair J. et al.* Effect of short-term fasting on urinary excretion of primary lipid peroxidation products and on markers of oxidative DNA damage in healthy women // Carcinogenesis. – 2006. – Vol. 27. – P. 1398—1403.
656. *Lee M. J., Thangada S., Liu C. H. et al.* Lysophosphatidic acid stimulates the G-protein-coupled receptor EDG-1 as a low affinity agonist. //J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 22105—22112.

657. *Lefebvre A.-M., Laville M., Vega N. et al.* Depots pecific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 98–103.
658. *Leiherer A., Mundlein A., Drexel H.* Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes // Vascul. Pharmacol. – 2013. – Vol. 58. – P. 3–20.
659. *Leist M., Single B., Naumann H., Fava E., Simon B., Nicotera P.* Inhibition of mitochondrial ATP generation by nitric oxide switches apoptosis to necrosis // Exp. Cell Res. – 1999. – Vol. 249. – P. 396–403.
660. *Lelliott C., Vidal-Puig A.J.* Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation.//Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.-2004.-Vol.- 28, Suppl 4.- S22-28.
661. *Lemberger T.* Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 279. – P. 1764–1769.
662. *Levade T., Jaffrezou J. P.* Signaling sphingomyelinases: which, where, how and why? // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1438. – P. 1–17.
663. *Levade T., Salvayre R., Douste-Blazy L.* Sphingomyelinases and Niemann-Pick disease // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. – 1986. – Vol. 24. – P. 205—20.
664. *Levine J. A., Jensen M. D., Eberhardt N. L., O'Brien T.* Adipocyte macrophage colony-stimulating factor is a mediator of adipose tissue growth // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 1557–1564.
665. *Levy J. R., Davenport B., Clore J. N., Stevens W.* Lipid metabolism and resistin gene expression in insulin-resistant Fischer 344 rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282. – P. E626– E633.
666. *Li G., Barrett E. J., Barrett M. O. et al.* Tumor necrosis factor-alpha induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148. – P. 3356–3363.
667. *Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al.* Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade // Cell. – 1997. – Vol. 91. – P. 479–489.
668. *Li Rong-Ying, Zhang Qing-Hua, Liu Zhi, Qiao Jie et al.* Effect of short-term and long-term fasting on transcriptional regulation of metabolic genes in rat tissueset al. Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 344. – P. 562–570.
669. *Li Y., Soos T. J., Li X. et al.* Protein kinase C Theta inhibits insulin signaling by phosphorylating IRS1 at Ser(1101) // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 45304–45307.
670. *Lignot J.-H., LeMaho Y.* A history of modern research into fasting, starvation, and inanition // Comparative Physiology of Fasting, Starvation, and Food Limitation // Ed. D. Marshall. – Berlin Heidelberg : McCue Springer-Verlag, 2012. – P. 7—23.

671. *Lijnen H. R.* Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // J. Thromb. Haemos. – 2005. – Vol. 3. – P. 35–45.
672. *Lim J., Lee J., Suh Y. et al.* Mitochondrial dysfunction induces aberrant insulin signalling and glucose utilisation in murine C2C12 myotube cells // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 1924–1936.
673. *Lima V. L., Gillett M. P., Silva M. N. et al.* Changes in the lipid composition of erythrocytes during prolonged fasting in lizard (Tropidurus torquatos) and rat (Rattus norvegicus) // Comp. Biochem. Physiol. B. – 1986. – Vol. 83, N 3. – P. 691—695.
674. *Lin J., Barb C. R., Matteri R. L. et al.* Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig // Domest. Anim. Endocrinol. – 2000. – Vol. 19. – P. 53–61.
675. *Lin J., Handschin C., Spiegelman B. M.* Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators // Cell. Metab. – 2005. – Vol. 1. – P. 361–70.
676. *Lin S. S., Bassik M. C., Suh H. et al.* PP2A regulates BCL-2 phosphorylation and proteasome-mediated degradation at the endoplasmic reticulum // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 23003–23012.
677. *Lin Y., Itani S. I., Kurowski T.G., Dean D.J., Luo Z., Yaney G.C., Ruderman N.B.* Inhibition of insulin signaling and glycogen synthesis by phorbol dibutyrate in rat skeletal muscle. //Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.-2001.-Vol. 281.-E8-E15.
678. *Linardic L. A., Hannun Y. A.* Identification of a distinct pool of sphingomyelin involved in the sphingomyelin cycle // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 23530–23537.
679. *Lindsay R. S., Funahashi T., Hanson R. L. et al.* Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 57–58.
680. *Liontas A., Yeger H.* Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma.// Anticancer Res.-2004.-Vol. 24.-P. 987–998.
681. *Lipton S. A.* Janus faces of NFkB: neurodestruction versus neuroprotection // Nat. Med. – 1997. – Vol. 3. – P. 20–22.
682. *Little C., O'Brien P. J.* An intracellular GSH-peroxidase with a lipid peroxide substrate // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1968. – Vol. 31. – P. 145—150.
683. *Liu B., Andrieu-Abadie N., Levade T. et al.* Glutathione regulation of neutral sphingomyelinase in tumor necrosis factor-alpha-induced cell death // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 11313–11320.
684. *Liu D., Chan S.L., de Souza-Pinto N.C., Slevin J.R., Wersto R.P., Zhan M., Mustafa K., de Cabo R., Mattson M.P.* Mitochondrial UCP4 mediates an adaptive shift in energy metabolism and increases the resistance of neurons to metabolic and oxidative stress.//Neuromolecular Med.-2006.-Vol. 8.-P. 389–414.

685. *Liu H., Toman R. E., Goparaju S. et al.* Sphingosine kinase type 2 is a putative BH3—only protein that induces apoptosis // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 278. – P. 40330–40336.
686. *Liu J., Mathias S., Yang Z., Kolesnick R. N.* Renaturation and tumor necrosis factor-alpha stimulation of a 97-kDa ceramide-activated protein kinase // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 3047–3052.
687. *Liu P., Anderson R. G.* Compartmentalized production of ceramide at the cell surface // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 27179–27185.
688. *Liu P., Leffler B. J., Weeks L. K et al*. Sphingomyelinase activates GLUT4 translocation via a cholesterol-dependent mechanism // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. C317–C329.
689. *Lochhead P. A., Coghlan M., Rice S. Q.,* Sutherland C. Inhibition of GSK-3 selectively reduces glucose-6-phosphatase and phosphatase and phosphoenolypyruvate carboxykinase gene expression // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 937–946.
690. *Lolmède K., Durand de Saint Front V., Galitzky J et al.* Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3—F442A adipocytes // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. -2003. – Vol. 27. – P. 1187—1195.
691. *Long S. D., Pekala P. H*. Lipid mediators of insulin resistance: ceramide signalling down regulates GLUT4 gene transcription in 3T3-l 1 adipocytes // Biochem. J. – 1996. – Vol. 319. – P. 179–184.
692. *Lonn E., Bosch J., Yusuf S. et al.* HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: A randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 1338–1347.
693. *Lonnqvist F., Nordfors L., Jansson M. et al*. Leptin secretion from adipose tissue in women: relationship to plasma levels and gene expression // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 2398–2404.
694. *Lopes-Cardozo M., Mulder I., van Vugt F. et al*. Aspects of ketogenesis: control and mechanism of ketone-body formation in isolated rat-liver mitochondria // Mol. Cell. Biochem. – 1975. – Vol. 9. – P. 155–173.
695. *Lowell B. B., Shulman G. I.* Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 384–387.
696. *Lozano J., Berra E., Municio M. M. et al*. Protein kinase C zeta isoform is critical for kappa B-dependent promoter activation by sphingomyelinase // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 19200– 19202.
697. *Lu B., Wang L., Medan D. et al*. Regulation of Fas (CD95)-induced apoptosis by nuclear factor-kappaB and tumor necrosis factor-alpha in macrophages.//Am. J. Physiol. Cell. Physiol.-2002.-Vol. 283.- C 831-838.
698. *Lu B., Rutledge B. J., Gu L. et al*. Abnormalities in monocyte recruitment and cytokine expression in monocyte chemoattractant protein 1-deficient mice // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 187. – P. 601–608.
699. *Lu M. H., Warbritton A., Tang N., Bucci T. J.* Dietary restriction alters cell proliferation in rats: an immunohistochemical study by labeling proliferat-

ing cell nuclear antigen // Mech. Ageing Dev. – 2002. – Vol. 123. – P. 391–400.
700. *Lumeng C. N., Bodzin J. L., Saltiel A. R.* Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 175–184.
701. *Lumeng C. N., del Proposto J. B., Westcott D. J., Saltiel A. R.* Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 3239–3246.
702. *Lumeng C. N., Deyoung S. M., Saltiel A.R.* Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 292. – P. E166–E174.
703. *Luo X. J., Peng J., Li Y. J.* Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 650. – P. 1–7.
704. *Lynn R. B., Cao G. Y., Considine R. V. et al.* Autoradiographic localization of leptin binding in the choroid plexus of ob/ob and db/db mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 219. – P. 884–889.
705. *Ma L. J., Mao S. L., Taylor K. L. et al.* Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1 // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 336–346.
706. *Mabuchi T., Kitagawa K., Kuwabara K. et al.* Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in hippocampal neurons as a protective response after exposure to glutamate in vitro and ischemia in vivo.//J. Neurosci.-2001.-Vol. 21.-P. 9204–9213.
707. *MacLean P. S., Bergouignan A., Cornier M. – A., Jackman M. R.* Biology's response to dieting: the impetus for weight regain // AJP – Regu. Physiol. – 2011. – Vol. 301. – P. R581—R600.
708. *Maeda K., Okubo K., Shimomura I. et al.* Analysis of expression profile of genes in the human adipose tissue // Gene. – 1997. – Vol. 190. – P. 227–235.
709. *Maffei M., Halaas J., Ravussin E. et al.* Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects // Nat. Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 1155–1161.
710. *Mahadev K., Motoshima H., Wu X. et al.* The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H2O2 and plays an integral role in insulin signal transduction // Mol. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 1844–1854.
711. *Malendowicz W., Rucinski M., Macchi C. et al.* Leptin and leptin receptors in the prostate and seminal vesicles of the adult rat // Int. J. Mol. Med. – 2006. – Vol. 18. – P. 615–618.
712. *Mandard S., Patsouris D.* Nuclear control of the inflammatory response in mammals by peroxisome proliferator-activated receptors // PPAR Res. – 2013. – doi:10.1155/2013/613864.

713. *Mangelsdorf D. J., Thummel C., Beato M. et al.* The nuclear receptor superfamily: the second decade // Cell. – 1995. – Vol. 83. – P. 835–839.
714. *Mannaerts G. P., Debeer L. J., Thomas J., De Schepper P. J.* Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in liver homogenates and isolated hepatocytes from control and clofibrate-treated rats // J. Biol. Chem. – 1979. – Vol. 254. – P. 4585—4595.
715. *Mannaerts G. P., Van Valdhoven P. P., Casteels M.* Peroxisomal lipid degradation via beta- and alpha-oxidation in mammals // Cell. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol. 32. – P. 73—87.
716. *Mannick J. B., Hausladen A., Liu L. et al.* Fas-induced caspase denitrosylation // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 651–654.
717. *Mantzoros C. S.* The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 871–881.
718. *Marathe S., Choi Y., Leventhal A.R., Tabas I.* Sphingomyelinase converts lipoproteins from apolipoprotein E knockout mice into potent inducers of macrophage foam cell formation.//Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.-2000.-Vol. 20.-P. 2607-2613.
719. *Marchesini N., Hannun Y. A.* Acid and neutral sphingomyelinases: roles and mechanisms of regulation // Biochem. Cell Biol. – 2004. – Vol. 82. – P. 27–44.
720. *Marchesini N., Luberto C., Hannun Y. A.* Biochemical properties of mammalian neutral sphingomyelinase 2 and its role in sphingolipid metabolism // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 13775–13783.
721. *Marchesini N., Osta W., Bielawski J. et al.* Role for mammalian neutral sphingomyelinase 2 in confluence-induced growth arrest of MCF7 cells // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 25101–25111.
722. *Marchi De E., Baldassari F., Bononi A. et al*. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: Role of p66Shc and protein kinase C // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2013. – Vol. 2013; 2013:564961. doi: 10. 1155/2013/564961.
723. *Marczuk-Krynicka D., Hryniewiecki T., Piątek J., Paluszak J.* The effect of brief food withdrawal on the level of free radicals and other parameters of oxidative status in the liver // Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9, N 3. – P. BR131—135.
724. *Marin P., Lonn L., Andersson B. et al.* Assimilation of triglycerides in subcutaneous and intraabdominal adipose tissue in vivo in men: effects of testosterone // J. Clin. Endocrinol. Meta. – 1996. – Vol. 81. – P. 1018–1022.
725. *Marin P., Oden B., Bjorntorp P.* Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1995. – Vol. 80. – P. 239–243.
726. *Mark A. L., Correia M. L., Rahmouni K., Haynes W. G.* Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1245–1250.

727. *Markel A. J., Brook G., Aviram M.* Increased plasma triglycerides, cholesterol and apolipoprotein E during prolonged fasting in normal subjects // Postgrad. Med. J. – 1985. – Vol. 61. – P. 395—400.
728. *Martarelli D., Verdenelli M. C.,Scuri S. et al*. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training // Curr. Microbiol. – 2011. – Vol. 62. – P. 1689–1696.
729. *Martin M. L., Jensen M. D*. Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 88. – P. 609–613.
730. *Martin T. L., Alquier T., Asakura K. et al*. Dietinduced obesity altersAMPkinase activity in hypothalamus and skeletal muscle // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 18933–18941.
731. *Martinez-Botas J., Anderson J. B., Tessier D. et al*. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in Lepr(db/db) mice // Nat. Genet. – 2000. – Vol. 26. – P. 474–479.
732. *Masuzaki H., Paterson J., Shinyama H. et al.* A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome // Science. – 2001. – Vol. 294. – P. 2166–2170.
733. *Maswood N., Young J., Tilmont E. et al*. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-2004.-Vol. 101.-P. 18171–18176.
734. *Mathias S., Dressler K. A., Kolesnick R. N.* Characterization of a ceramide-activated protein kinase: stimulation by tumor necrosis factor alpha // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P. 10009–10013.
735. *Mathias, S., Pena L. A., Kolesnick R. N.* Signal transduction of stress via ceramide // Biochem. J. – 1998. – Vol. 335. – P. 465–480.
736. *Matsubara M., Maruoka S., Katayose S*. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 147. – P. 173–180.
737. *Matsuzaki H., Daitoku H., Hatta M. et al*. Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteasomal degradation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 11285–11290.
738. *Matsuzawa Y.* Adiponectin: a key player in obesity related disorders // Curr. Pharm. Des. -2010. – Vil. 16. – P. 1896—1901.
739. *Matsuzawa Y.* Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 6. – P. 7–14.
740. *Matsuzawa Y.* The role of fat topology in the risk of disease // Int. J. Obes. – 2008. – Vol. 32. – P. S83–S92.
741. *Matsuzawa Y., Fujioka S., Tokunaga K., Tarui S.* A novel classification: visceral fat obesity and subcutaneous obesity. In: Berry EM, Blondheim SH (eds). Recent Advances in Obesity Research V. John Libbey: London, 1987, P. 92–96.

742. *Matsuzawa Y., Fujioka S., Tokunaga K., Tarui S.* Classification of obesity with respect to morbidity // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1992. – Vol. 200. – P. 97–201.
743. *Mattson M.P.* Dietary factors, hormesis and health. //Ageing Res. Rev.-2008.-Vol. 7.-P. 43–48.
744. *Mattson M.P., Meffert M.K.* Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease.//Cell. Death. Differ.-2006.-Vol. 13.-P. 852–860.
745. *Mattson M.P., Wan R.* Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems.//J. Nutr.Biochem.-2005.-Vol. 16.-P. 129 –137.
746. *Maundrell K., Antonsson B., Magnenat E. et al.* Bcl2 undergoes phosphorylation by c-Jun N-terminal/stress-activated protein kinase in the presence of constitutively active GTP binding protein Rac-1 // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. – 25238–25242.
747. *Mavri A., Alessi M. C., Bastelica D. et al.* Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 2025–2031.
748. *Mavri A., Stegnar M., Krebs M. et al.* Impact of adipose tissue on plasma plasminogen activator inhibitor-1 in dieting obese women // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1582–1587.
749. *Mayer-Jaekel R. E., Baumgartner S., Bilbe G et al.* Molecular cloning and developmental expression of the catalytic and 65kd regulatory subunits of protein phosphatase 2A in Drosophilia // Mol. Biol. Cell. – 1992. – Vol. 3. – P. 287–298.
750. *Mazurek T., Zhang L., Zalewski A et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2460–2466.
751. *McCay C. M., Crowell M. F.* Prolonging the life span // Sci. Mon. – 1934. – Vol. 39. – P. 405–414.
752. *McGarry J. D.* Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 7–18.
753. *McGarry J. D., Meier J. M., Foster D. W.* The effect of starvation and refeeding an carbohydrate and lipid metabolism in vivo and in the perfused rat liver. The relationship between fatty acid oxidation and esterification on the regulation of ketogenesis // J. Biol. Chem. – 1973. – Vol. 248. – N 1. – P. 270—278.
754. *McTernan C. L., McTernan P. G., Harte A. L. et al.* Resistin, central obesity and type 2 diabetes // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 46–47.
755. *McWalter G.K., Higgins L.G., McLellan L.I. et al.* Transcription factor Nrf2 is essential for induction of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, glutathione S-transferases, and glutamate cysteine ligase by broccoli seeds and isothiocyanates.//J. Nutr.-2004.-Vol.134.-P. 3499S–3506S.

756. *Mechta-Grigoriou F., Gerald D., Yaniv M.* The mammalian Jun proteins: edundancy and specificity // Oncogene. – 2001. – Vol. 20. – P. 2378–2389.
757. *Mehers K. L., Gillespie K. M.* The genetic basis for type 1 diabetes // Br. Med. Bull. – 2008. – Vol. 88. – P. 115–129.
758. *Meier P., Finch A., Evan G.* Apoptosis in development // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 796–801.
759. *Melino G., Bernassola F., Knight R. A. et al.* S-nitrosylation regulates apoptosis // Nature. – 1997. – Vol. 388. – P. 432–433.
760. *Melloul D., Marshak S., Cerasi E.* Regulation of insulin gene transcription // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – P. 309–326.
761. *Mente A., Koning de L., Shannon H. S.,Anand S. S.* A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease / Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 659–669.
762. *Merimee T. J., Fineberg S. E.* Growth hormone secretion in starvation: A reassessment // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1974. – Vol. 39. – P. 385—386.
763. *Merimee T. J., Fineberg S. E.* Homeostasis during fasting-II. Hormone substrate differences between men and women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1973. – Vol. 37. – P. 698—702.
764. *Merimee T. J., Misbin R. I., Pulkkinen A. J.* Sex variations in free fatty acids and ketones during fasting: Evidence for a role of glucagon // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978. – Vol. 46. – P. 414—419.
765. *Merimee T. J., Tyson J. E.* Stabilization of plasma glucose during fasting: Normal variations in two separate studies // N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 12. – P. 1275—1278.
766. *Merrill A.H., Jr.* De novo sphingolipid biosynthesis: a necessary, but dangerous, pathway. //J. Biol. Chem.-2002.-Vol. 277.-P. 25843-25846.
767. *Merrill A. H. jr, Schmelz E. M., Wang E. et al.* Importance of sphingolipids and inhibitors of sphingolipid metabolism as components of animal diets. //J. Nutr. – 1997. – Vol. 127. – P. 830S-833S.
768. *Merrill A. H. Jr, Jones D. D.* An update of the enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism // Biochim. Biophys. Acta. -1990. – Vol. 1044. – P. 1—12.
769. *Merrill A. H. Jr., Lingrell S., Wang E. et al.* Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepaticytes in culture. Ceramide and sphingimyelin are associated with? But not required for very low density lipoprotein secretion // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 13834 – 13841.
770. *Meyer S.G., de Groot H.* Cycloserine and threo-dihydrosphingosine inhibit TNF-alpha-induced cytotoxicity: evidence for the importance of de novo ceramide synthesis in TNF-alpha signaling. //Biochim. Biophys. Acta.-2003.-Vol. 1643, N 1-3.-P. 1-4.
771. *Miinea C. P., Sano H., Kane S. et al.* AS160, the Akt substrate regulating GLUT4 translocation, has a functional Rab GTPase activating protein domain // Biochem. J. – 2005. – Vol. 391 (Pt 1). – p. 87—93.

772. *Minokoshi Y., Kim Y. B., Peroni O. D. et al.* Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nature. – 2002. – Vol. 415. – P. 339–343.
773. *Minor R. K., Allard J. S., Younts C. M. et al*. Dietary interventions to extend life span and health span based on calorie restriction // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. – 2010. – Vol. 65. – P. 695–703.
774. *Mitchinson M.J., Hardwick S.J., Bennett M.R*. Cell death in atherosclerotic plaques.// Curr. Opin. Lipidol.-1996.-Vol 7.-P. 324-239.
775. *Miyake Y., Yasui M., Ikeda K. et al.* Molecular cloning and expression of starfish protein kinase C isoforms // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2009. – Vol. 73. – P. 1550–1560.
776. *Mizugishi K., Yamashita T., Olivera A. et al*. Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. //Mol. Cell. Biol. – 2005. – Vol. 24. – P. 11113—11121.
777. *Mlinar B, Marc J.* New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance // Clin. Chem. Lab. Med. – 2011. – Vol. 49. – P. 1925–1935.
778. *Mody N., Graham T., Tsuji Y. et al.* Decreased clearance of serum retinol binding protein and elevated levels of transthyretin in insulin-resistant ob/ob mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 294. – P. E785–E793.
779. *Mogensen M., Sahlin K., Fernstrom M. et al*. Mitochondrial respiration is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 1592–1599.
780. *Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al.* Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 4196–4200.
781. *Montagnani M., Chen H., Barr V. A., Quon M. J*. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca2_ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179) // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 30392–30398.
782. *Montague C. T.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // Nature. – 1997. – Vol. 387. – P. 903–908.
783. *Montague C. T., O'Rahilly S.* The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 883–888.
784. *Montague C. T., Prins JB, Sanders L. et al.* Depot- and sex-spec i fic differences in human leptin mRNA expression // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 342–347.
785. *Montague C., Prins J., Sanders L. et al.* Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 1384–1391.
786. *Montell E., Turini M., Marotta M. et al.* DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 280. – P. E229–E237.
787. *Montero D., Walther G., Perez-Martin A. et al*. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents:

Markers and effect of lifestyle intervention // Obes. Rev. – 2012. – Vol. 13. – P. 441–455.
788. *Mori Y., Murakawa Y., Okada K. et al.* Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – P. 908–912.
789. *Morino K., Falk Petersen K., Dufour S. et al.* Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents // J. Clin. Invest-2005. – Vol. 115. – P. 3587–3593.
790. *Morino K., Petersen K. F., Shulman G. I.* Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. S9–S15.
791. *Moron M. S., Depier J. W., Mannervik B.* Levels of glutathione, glutathione reductase and glutathione S-transferase activities in rar lung and liver // Biochim. Biophys. Acta. – 1979. – Vol. 582. – P. 67—78.
792. *Mortimore G. E., Poso A. R.* Intracellular protein catabolism and its control during nutrient deprivation and supply // Annu Rev. Nutr. – 1987. – Vol. 7. – P. 539–64.
793. *Motojima K., Passilly P., Peters J. M. et al.* Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 16710–16714.
794. *Muller G., Ayoub M., Storz P. et al.* PKC zeta is a molecular switch in signal transduction of TNF-alpha, bifunctionally regulated by ceramide and arachidonic acid // EMBO J. – 1995. – Vol. 14. – P. 1961– 1969.
795. *Mumby M. C., Walter G.* Protein serine/threonine phosphatases: structure regulation and function in cell growth // Physiol. Rev. – 1993. – Vol. 73. – P. 673–699.
796. *Muoio D. M., Dohm G. L., Fiedorek F. T. J. et al.* Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1360–1363.
797. *Murphy P. A., Krahling J. B., Gee R. et al.* Enzyme activities of isolated hepatic peroxisomes from genetically lean and obese male mice // Arch. Biochem. Biophys. – 1979. – Vol. 193. – P. 179—185.
798. *Muse E. D., Obici S., Bhanot S. et al.* Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. 232–239.
799. *Mutanen M. L., Mykkanen H. M.* Effect of dietary fat on plasma glutathione peroxidase levels and intestinal absorption of 75Se-labeled sodium selenite in chicks // J. Nutr. – 1984. – Vol. 114. – P. 829—834.
800. *Nagao T., Meguro S., Hase T. et al.* Catechin-rich beverage improves obesity and blood glucose control in patients with type 2 diabetes // Obesity - 2009. – Vol. 17. – P. 310–317.
801. *Nakae J., Kitamura T., Silver D.L., Accili D.* The forkhead transcription factor Foxo1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression. //J. Clin. Invest.-2001.-Vol. 108.-P. 1359-1367.

802. *Nakamura T., Tokunaga K., Shimomura I. et al*. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men // Atherosclerosis. – 1994. – Vol. 107. – P. 239–246.
803. *Nass N., Vogel K., Hofmann B. et al.* Glycation of PDGF results in decreased biological activity // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010. – Vol. 42. – P. 749–754.
804. *Nathan C.* Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. // J. Clin. Invest.-2003.-Vol. 111, N 6.-P. 769-778.
805. *Neat C. E., Thomassen M. S., Osmundsen H*. Induction of peroxisimal beta-oxidation in rat liver by high fat diets // Biochem. J. – 1980. – Vol. 186. – P. 369—371.
806. *Neels J. G., Olefsky J. M.* Inflamed fat: what starts the fire?//J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 33–35.
807. *Nelson D. H., Murray D. K.* Sphingolipids inhibit insulin and phorbol ester stimulated uptake of 2-deoxyglucose // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1986. – Vol. 138. – P. 463–467.
808. *Neschen S., Moore I., Regittnig W. et al*. Contrasting effects of fish oil and safflower oil on hepatic peroxisomal and tissue lipid content // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282. _P. E395–E401.
809. *Nguyen D. M., El-Serag H. B.* The epidemiology of obesity // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 39. – P. 1–7.
810. *Nguyen M. T., Satoh H., Favelyukis S. et al.* JNK and TNF-a mediated free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-l 1 adipocytes // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 35361—35371.
811. *Nicholson D. W*. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death // Cell. Death. Differ. – 1999. – Vol. 6. – P. 1028 – 1042.
812. *Nicotera P., Orrenius S.* Role of thiols in protection against biological reactive intermediates // Adv. Exp. Med. Biol. – 1986. – Vol. 197. – P. 41—51.
813. *Niesler C., Siddle K., Prins J.* Human preadipocytes display a depot-specific susceptibility to apoptosis // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 1365–1368.
814. *Nilsson A., Duan R. – D.* Absorbtion and lipoprotein transport of sphingomyelin // J. Lipid Res. – 2006. – Vol. 47. – P. 154—171.
815. *Nishida C., Mucavele P*. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: The WHO global database on body mass index // SCN News. – 2005. – Vol. 29. – P. 5–12.
816. *Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al.* In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 710–721.
817. *Nobel C. S., Burgess D. H., Zhivotovsky B. et al*. Mechanism of dithiocarbamate inhibition of apoptosis: thiol oxidation by dithiocarbamate disulfides directly inhibits processing of the caspase-3 proenzyme // Chem. Res. Toxicol. – 1997. – Vol. 10. – P. 636–643.

818. *Nojima H., Tokunaga C., Eguchi S. et al*. The mammalian target of rapamycin (mTOR) partner, raptor, binds the mTOR substrates p70 S6 kinase and 4E-BP1 through their TOR signaling (TOS) motif // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 15461–15464.
819. *Nosadini R., Alberti K. G. M. M., Johnston D. G. et al*. The antiketogenic effect of alanine in normal man: Evidence for an alanine-ketone body cycle // Metabolism. – 1981. – Vol. 30. – P. 563—567.
820. *Novgorodov S. A., Szulc Z. M., Luberto C. et al.* ositively charged ceramide is a potent inducer of mitochondrial permeabilization // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 280. – P. 16096–16105.
821. *Nurminen T. A., Holopainen J. M., Zhao H., Kinnunen P. K.* Observation of topical catalysis by sphingomyelinase coupled to microspheres // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124. – P. 12129–12134.
822. *O'Neil C. E., Nicklas T. A., Rampersaud G. C., Fulgoni V. L*. 100 % Orange juice consumption is associated with better diet quality, improved nutrient adequacy, decreased risk for obesity and improved biomarkers of health in adults // Nutr. J. – 2012. – Vol. 11:107. doi: 10. 1186/1475—2891—11—107.
823. *Oakes N. D., Cooney G. J., Camilleri S. et al*. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1768–1774.
824. *Obeid L. M., Linardic C. M., Karolak L. A., Hannun Y. A.* Programmed cell death induced by ceramide // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. – 1769–1771.
825. Oberhammer F. A., Pavelka M., Sharma S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 5408—5412.
826. *O'Brien, R. M. ; Granner D. K.* Regulation of gene expression by insulin // Physiol. Rev. – 1996. – Vol. 76. – P. 1109–1161.
827. *Ogawa W., Matozaki T., Kasuga M.* Role of binding proteins to IRS-1 in insulin signalling // Mol. Cell. Biochem. – 1998. – Vol. 182. – P. 13–22.
828. *Ohanian J., Ohanian V*. Sphingolipids in mammalian cell signaling // Cell. Mol. Life Sci. – 2001. – Vol. 58. – P. 2053–2068.
829. *Ohlson L. O., Larsson B., Svardsudd K.* The infl uence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13. 5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913 // Diabetes. – 1985. – Vol. 34. – P. 1055 – 1058.
830. *Ojuka E. O*. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle // Proc. Nutr. Soc. – 2004. – Vol. 63. – P. 275–278.
831. *Okamoto T., Schlegel A., Scherer P. E., Lisanti M. P.* Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing 'preassembled signalling complexes' at the plasma membrane // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 5419–5422.

832. *Okazaki T., Bell R. M., Hannun Y. A.* Sphingomyelin turnover induced by vitamin D3 in HL-60 cells. Role in cell differentiation. //J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 19076—19080.
833. *Ookhtens M., Hobdy K., Corvasce M. C et al.* Sinusoidal efflux of glutathione in the perfused rat liver. Evidence for a carrier-mediated process // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 75. – P. 258—265.
834. *Orellana M., Fuentes O., Rosenbluth H. et al.* Modulation of rat liver pcroxisomal and microsomal fatty acid oxidation by starvation // FEBS. – 1992. – Vol. 310, № 2. – P. 193—196.
835. *Orellana M., Fuentes O., Valdes E.* Starvation effect on rat kidney peroxisomal and microsomal fatty acid oxidation. A comparative study between liver and kidney // FEBS. – 1993. – Vol. 322, № 1. – P. 61—64.
836. *Ortega R. M., Rodríguez-Rodríguez E., Aparicio A. et al*. Young children with excess of weight show an impaired selenium status // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2012. –Vol. 82. – P. 121–129.
837. *Otton R., Soriano F. G., Curi R.* Diabetes induces apoptosis in lymphocytes // J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 182. – P. 145–156.
838. *Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1057–1063.
839. *Owen O. E., Felig P., Morgan A. P. et al.* Liver and kidney metabolism during prolonged starvation // J. Clin. Invest. – 1969. – Vol. 48. – P. 574—583.
840. *Owen O. E., Morgan A. P., Kemp H. G. et al*. Brain metabolism during fasting // J. Clin. Invest. – 1967. – Vol. 46. – P. 1589—1595.
841. *Owen O. E., Reichard G. A., Jr*. Human forearm metabolism during progressive starvation // J. Clin. Invest. – 1971. – Vol. 50. – P. 1536—1545.
842. *Ozata M., Ozdemir I. C., Licinio J.* Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3686–3695.
843. *Palmieri V. O., Grattagliano I., Portincasa P., Palasciano G.* Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136. – P. 3022—3026.
844. *Palming J., Sjoholm K., Jernas M. et al.* The expression of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 is high in human adipose tissue, reduced by weight loss, and correlates with adiposity, insulin sensitivity, and markers of liver dysfunction // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 2346–2352.

845. *Parent N., Scherer M., Liebisch G. et al*. Protein kinase C-delta isoform mediates lysosome labilization in DNA damage-induced apoptosis // Int. J. Oncol. – 2011. – Vol. 38. – P. 313–324.
846. *Parikh R. M., Menon P. S, Shah N. S., Shah N*. Index of central obesity – A novel parameter // Medical Hypotheses. – 2007. – Vol. 68. – P. 1272–1275.
847. *Paris F., Grassme H., Cremesti A. et al*. Natural ceramide reverses Fas resistance of acid sphingomyelinase(-/-) hepatocytes // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 8297–8305.
848. *Parra M. D., Martinez de Morentin B E., Martinez J. A*. Postprandial insulin response and mitochondrial oxidation in obese men nutritionally treated to lose weight // Eur. Journal Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 59. – P. 334—340.
849. *Parton R. G.* Ultrastructural localization of gangliosides: GM1 is concentrated in caveolae // J. Histochem. Cytochem. – 1994. – Vol. 42. – P. 155–166.
850. *Patel C., Ghanim H., Ravishankar S. et al*. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 4476–4479.
851. *Patel L., Buckels A. C., Kinghorn I. J. et al*. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 300. – P. 472–476.
852. *Paynter D. I.* Changes in activity of the manganese superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with changes in dietary manganese // J. Nutr. – 1980. – Vol. 110. – P. 437—47.
853. *Paynter D. I., Moir R. J., Underwood E. J.* Changes in activity of the Cu-Zn superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with changes in dietary copper // J. Nutr. – 1979. – Vol. 109. – P. 1570—1576.
854. *Payrastre B., Missy K., Giuriato S. et al*. Phosphoinositides: key players in cell signalling, in time and space. //Cell. Signal. – 2001. – Vol. 6. – P. 377—387.
855. *Paz K., Hemi R., LeRoith D. et al*. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 29911–29918.
856. *Pedersen S. B., Hanses P. S., Lund S. et al.* Identification of oestrogen receptors and oestrogen receptor mRNA in human adipose tissue // Eur. J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 26. – P. 262–269.
857. *Pelleymounter M. A., Cullen M. J., Baker M. B. et al*. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice // Science. – 1995. – Vol. 269. – P. 540–543.
858. *Pelleymounter M. A., Cullen, M. J., Baker B. M. et al.* Effcts of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice // Science. – 1995. – Vol. 269. – P. 540–543.

859. *Peraldi P., Hotamisligil G. S., Buurman W. A. et al*. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 13018–13022.
860. *Perez-Herrera A., Rangel-Zuñiga O. A., Delgado-Lista J. et al*. The antioxidants in oils heated at frying temperature, whether natural or added, could protect against postprandial oxidative stress in obese people // Food. Chem. – 2013. – Vol. 138. – P. 2250—2259.
861. *Pérez-Jiménez J., Fezeu L., Touvier M. et al.* Dietary intake of 337 polyphenols in French adults // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 93. – P. 1220–1228.
862. *Pérez-Matute P., Crujeiras A. B., Fernández-Galilea M., Prieto-Hontoria P*. Compounds with antioxidant capacity as potential tools against several oxidative stress related disorders: Fact or artifact? // Oxidative Stress and Diseases / Dr. Volodymyr Lushchak (Ed.) // InTech, 2012. – P. 543—580.
863. *Perry D. K., Carton J., Shah A. K. et al.* Serine palmitoyltransferase regulates de novo ceramide generation during etoposideinduced apoptosis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 9078–9084.
864. *Perseghin G., Scifo P., De Cobelli F. et al*. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – P. 1600–1606.
865. *Peters S. L., Alewijnse A. E.* Sphingosine-1-phosphate signaling in the cardiovascular system. //Curr. Opin. Pharmacol. – 2007. – Vol. 7. – P. 186—192.
866. *Petersen E. W., Carey A. L., Sacchetti M. et al.* Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. E155–E162.
867. *Pettus B. J., Bielawski J., Porcelli A. M. et al*. The sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate pathway mediates COX-2 induction and PGE2 production in response to TNF-alpha // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P. 1411—1421.
868. *Pettus B. J., Chalfant Ch. E., Hannun Y. A.* Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – Vol. 1585. – P. 114–125.
869. *Pfeilschifter J., Huwiler A.* Ceramides as key players in cellular stress response // News Physiol. Sci. – 2000. – Vol. 15. – P. 11—15.
870. *Pieczenik S. R., Neustadt J.* Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease // Exp. Mol. Pathol. – 2007. – Vol. 83. – P. 84–92.
871. *Pijl H.* Longevity. The allostatic load of dietary restriction.//Physiol. Behav.-2012.-Vol. 106.-P. 51-57.
872. *Piomelli D.* Arachidonic acid in cell signaling // Curr. Opin. Cell. Biol. – 1993. – Vol. 5. – P. 274—280.
873. *Piper M. D., Bartke A.* Diet and aging // Cell. Metab. – 2008. – Vol. 8. – P. 99—104.

874. *Pires J., Curi R., Otton R.* Induction of apoptosis in rat lymphocytes by starvation // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 112. – P. 59–67.
875. *Pirola L., Johnston A. M., Obberghen E.* Modulation of insulin action // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 170–184;
876. *Pitto M., Brunner J., Ferraretto A. et al.* Use of a photoactivable GM1 ganglioside analogue to assess lipid distribution in caveolae bilayer // Glycoconj. J. – 2000. – Vol. 17. – P. 215–222.
877. *Planavila A., Alegret M., Sanchez R. M. et al.* Increased Akt protein expression is associated with decreased ceramide content in skeletal muscle of troglitazone-treated mice // Biochem. Pharmacol. – 2005. – Vol. 69. – P. 1195–1204.
878. *Pletjushkina O. Y., Lyamzaev K. G., Popova E. N. et al.* Effect of oxidative stress on dynamics of mitochondrial reticulum // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1757. – P. 518–524.
879. *Poehlman E. T.* Abdominal obesity: the metabolic multi-risk factor // Coronary Heart Disease. Exp. – 1998. – Vol. 9. – P. 469—471.
880. *Pollard M., Luckert P. H., Snyder D.* Prevention of prostate cancer and liver tumors in L-W rats by moderate dietary restriction // Cancer. – 1989. – Vol. 64. – P. 686—690.
881. *Pool R.* Fat: fighting the obesity epidemic. Oxford. – Oxfordshire: Oxford University Press. – 2001.
882. *Potter A. S., Foroudi S., Stamatikos A. et al.* Drinking carrot juice increases total antioxidant status and decreases lipid peroxidation in adults // Nutr. J. – 2011. – Vol. 10. – P. 96—99.
883. *Pou K. M., Massaro J. M., Hoffmann U. et al.* Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of infl ammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1234 – 1241.
884. *Powell D. J., Hajduch E., Kular G., Hundal H. S.* Ceramide disables 3-phosphoinositide binding to the pleckstrin homology domain of protein kinase B (PKB)/Akt by a PKCzeta-dependent mechanism // Mol. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 7794–7808.
885. *Powell D. J., Turban S., Gray A. et al.* Intracellular ceramide synthesis and protein kinase Czeta activation play an essential role in palmitate-induced insulin resistance in rat L6 skeletal muscle cells // Biochem. J. – 2004. – Vol. 382. – P. 619–29.
886. *Prins J., Niesler C., Winterford C. et al.* Tumor necrosis factor-□ induces apoptosis of human adipose cells // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1939–1944.
887. *Prior R.L.* Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage.//Am. J. Clin. Nutr.-2003.-Vol. 78.-P. 570S–578S.
888. *Puchau B., Ochoa M. C., Zulet A. et al.* Dietary total antioxidant capacity and obesity in children and adolescents // Int. J. Food Sci. Nutr. – 2010. – Vol. 61. – P. 713—721.

889. *Putney J. W. Jr, Ribeiro C. M.* Signaling pathways between the plasma membrane and endoplasmic reticulum calcium stores // Cell. Mol. Life. Sci. -2000. – Vol. 57. – P. 1272—1286.
890. *Pyne S., Pyne N. J.* Sphingosine 1-phosphate signalling in mammalian cells // Biochem. J. – 2000. – Vol. 349. – P. 385—402.
891. *Qi Y., Nie Z., Lee Y. S., Singhal N. S. et al.* Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 3083–3090.
892. *Qi Y., Takahashi N., Hileman S. M.. et al.* Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. //Nat. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 524–529.
893. *Qiu H., Edmunds T., Baker-Malcolm J. et al.* Activation of human acid sphingomyelinase through modification or deletion of C-terminal cysteine // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 32744–32752.
894. *Quintans J., Kilkus J., McShan C.L., Gottschalk A.R., Dawson G.* Ceramide mediates the apoptotic response of WEHI 231 cells to antimmunoglobulin, corticosteroids and irradiation.// Biochem. Biophys. Res. Commun.-1994.- Vol. 202.-P. 710-714.
895. *Raddatz K., Turner N., Frangioudakis G. et al.* Time-dependent effects of Prkce deletion on glucose homeostasis and hepatic lipid metabolism on dietary lipid oversupply in mice // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – P. 1447–1456.
896. *Radin N. S.* Killing tumours by ceramide-induced apoptosis: a critique of available drugs // Biochem. J. – 2003. – Vol. 371. – P. 243–256.
897. *Raffaghello L., Lee Ch., Safdie F. M. et al.* Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, N. 24. – P. 8215–8220.
898. *Rains J. L., Jain S. K.* Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 50. – P. 567–575.
899. *Rajala M. W., Qi Y., Patel H. R. et al.* Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes and fasting // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1671–1679.
900. *Rajala M. W., Scherer P. E.* Minireview: the adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144. – P. 3765–3773.
901. *Randle P. J., Garland P. B., Hales C. N., Newsholme E. A.* The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus // Lancet. – 1963. – Vol. 1. – P. 785–789.
902. *Randle P. J., Garland P. B., Newsholme E. A., Hales C. N.* The glucose fatty-acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus // Ann. NY Acad. Sci. – 1965. – Vol. 131. – P. 324–333.
903. *Randle P. J., Newsholme E. A., Garland P. B.* Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan, diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in

rat heart and diaphragm muscles // Biochem. J. – 1964. – Vol. 93. – P. 652–665.
904. *Rao M. S., Reddy J. K.* Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 43—55.
905. *Rask E., Olsson T., Soderberg S. et al.* Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 1418–1421.
906. *Rasouli N., Molavi B., Elbein S. C. et al.* Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 1 – 10.
907. *Rausch M. E., Weisberg S., Vardhana P. et al.* Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infi ltration // Int. J. Obes (Lond). – 2008. – Vol. 32. – P. 451 – 463.
908. *Rayalam S., Della-Fera M. A., Baile C. A.* Synergism between resveratrol and other phytochemicals: Implications for obesity and osteoporosis // Molecular Nutrition & Food Research Special Issue: Resveratrol – Current Status and Outlook. – 2011. – Vol. 55. – P. 1177–1185.
909. *Rayalam S., Yang J. Y., Ambati S. et al.* Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-l 1 adipocytes // Phytother. Res. – 2008. – Vol. 22. – P. 1367–1371.
910. *Reaven G. M.* Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
911. *Rebuffé-Scrive M., Andersson B., Olbe L., Bjorntorp P.* Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women // Metabolism. – 1989. – Vol. 38. – P. 453–458.
912. *Rebuffé-Scrive M., Bronnegard M., Nilsson A. et al.* Steroid hormone receptors in human adipose tissues // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990. – Vol. 71. – P. 1215–1219.
913. *Rebuffé-Scrive M., Lonnroth P., Marin P. et al.* Regional adipose tissue metabolism in men and postmenopausal women // Int. J. Obes. – 1987. – Vol. 11. – P. 347–355.
914. *Rector R. S., Warner S. O., Liu Y. et al.* Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293. – P. E500–E506.
915. *Reddy J. K., Lalwai N. D.* Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators: evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to humans // Crit. Rev. Toxicol. – 1983. – Vol. 12. – P. 1–58.
916. *Reilly M. P., Lehrke M., Wolfe M. L. et al.* Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 932–939.
917. *Reitman M. L., Gavrilova O.* A-ZIP/F-1 mice lacking white fat: a model for understanding lipoatrophic diabetes // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – Vol. 24. – P. S11–S14.

918. *Rena G., Guo S., Cichy S. C. et al.* Phosphorylation of the transcription factor forkhead family member FKHR by protein kinase B // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 17179–17183.
919. *Repine J. E.* Oxidant-antioxidant balance. Some observations from studies of ischemia-reperfusion in isolated perfused rat hearts // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91. – P. 45—53.
920. *Resjo S., Goransson O., Harndahl L. et al*. Protein phosphatase 2A is the main phosphatase involved in the regulation of protein kinase B in rat adipocytes // Cell. Signal. – 2002. – Vol. 14. – P. 231–238.
921. *Reyes J. G., Robayna I. G., Delgado P. S. et al*. C-jun is a downstream target for ceramide-activated protein phosphatase in a431 cells // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 21375–21380.
922. *Rhee Y., Brunt A*. Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: A randomized crossover design // Nutr. J. – 2011. – Vol. 10. – P. 44. doi:10.1186/1475-2891-10-44.
923. *Rio del D., Agnol C., Pellegrini N. et al*. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort // J. Nutr. – 2011. – Vol. 141. – P. 118–123.
924. *Rís poli De Tursi L., Tarragón V.. A., Prado V. A. et al.* Relationship of oxidative stress and weight loss achieved in morbid obese patients by means of bariatric surgery using the duodenal switch technique // Nutr. Hosp. – 2013. – Vol. 28. – P. 1085—1092.
925. *Robin J. P., Frain M., Sardet C. et al*. Protein and lipid utilization during long-term fasting in emperor penguins // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 1998. – Vol. 254. – P. R61–R68.
926. *Roden M., Price T. B., Perseghin G. et al.* Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2859–2865.
927. *Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Gygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1.// Nature.-2005.-Vol. 434.-P. 113–118.
928. *Roghani M., Baluchnejadmojarad T*. Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of chronic epigallocatechin-gallate in streptozotocin-diabetic rats // Pathophysiology. – 2010. – Vol. 17. – P. 55–59.
929. *Rohl M., Pasparakis M., Baudler S. et al*. Conditional disruption of IkappaB kinase 2 fails to prevent obesity-induced insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 474–481.
930. *Romanski S. A., Nelson R, Jensen M. D.* Meal fatty acid uptake in adipose tissue: Gender effects in non-obese humans // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. E455–E462.
931. *Romero-Corral A, Somers V. K., Sierra-Johnson J. et al*. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population // Int. J. Obesity. – 2008. – Vol. 32. – P. 959–966.
932. *Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E.* The endocrine function of adipose tissue: an update // Clin. Endocrin. l. – 2006. – Vol. 64. – P. 355–365.

933. *Ross R., Leger L., Morris D. et al.* Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables // J. Appl. Physio. – 1992. – Vol. 72. – P. 787–795.
934. *Ross R., Shaw K. D., Rissanen J. et al.* Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women // Am. J. Clin Nutr. – 1993. – Vol. 57. – P. 470–475.
935. *Rossetti L., Massillon D., Barzilai N. et al.* Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action // J. Biol. Chem. – 1997. – 272:27758–27763.
936. *Rossig L., Fichtlscherer B., Breitschopf K. et al.* Nitric oxide inhibits caspase-3 by S-nitrosation in vivo // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 6823–6826.
937. *Roth J., Glick S. M., Yalow R. S. et al.* Secretion of human growth hormone: Physiologic and experimental modification // Metabolism. – 1963. – Vol. 12. – P. 577—579.
938. *Rotolo J., Zhang J., Donepudi M. et al.* Caspase-dependent and -independent activation of acid sphingomyelinase signaling // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 26425–26434.
939. *Rotter V., Nagaev I., Smith U.* Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-l 1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 45777–45784.
940. *Rousset S., Alves-Guerra., M.-C., Mozo J. et al.* The biology of mitochondrial uncoupling proteins // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. S130–S135.
941. *Roy S., Nicholson D. W.* Cross-talk in cell death signaling // J. Exp. Med. – 2000. – Vol. 192. – P. 21–29.
942. *Ruan H., Miles P. D., Ladd C. M. et al.* Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-□: implications for insulin resistance // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3176–3188.
943. *Ruderman N. B., Saha A. K.* Metabolic syndrome: adenosine monophosphate-activated protein kinase and malonyl coenzyme A // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14. – P. 25S–33S.
944. *Ruderman N., Chisholm D., Pi-Sunyer X., Schneider S.* The metabolically obese, normal-weight individual revisited // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 699–713.
945. *Rudich A., Kanety H., Bashan N.* Adipose stress-sensing kinases: linking obesity to malfunction // Trends Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 18. – P. 291—299.
946. *Ruiz-Arguello M. B., Basáñez G., Goñi F. M., Alonso A.* Different effects of enzyme-generated ceramides and diacylglycerols in phospholipid membrane fusion and leakage // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 26616—26621.
947. *Runcie J., Thomson T. J.* Prolonged starvation-A dangerous procedure? // Brit. Med J. – 1970. – Vol. 3. – P. 432–435.

948. *Rutkute K., Karakashian A. A., Giltiay N. V. et al.* Aging in rat causes hepatic hyperresponsiveness to interleukin-1β which is mediated by neutral sphingomyelinase-2 // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1166–1176.
949. *Ruvolo P. P.* Intracellular signal transduction pathways activated by ceramide and its metabolites // Pharmacol. Res. – 2003. – Vol. 47. – P. 383–392.
950. *Ruvolo P. P., Clark W., Mumby M. et al.* A functional role for the B56 alpha-subunit of protein phosphatase 2A in ceramide-mediated regulation of Bcl2 phosphorylation status and function // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 22847–22852.
951. *Ruvolo P. P., Deng X., Ito T. et al*. Ceramide induces Bcl2 dephosphorylation via a mechanism involving mitochondrial PP2A // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 20296–20300.
952. *Sabio G., Das M., Mora A. et al*. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance // Science. – 2008. – Vol. 322. – P. 1539 –1543.
953. *Saleh J., Summers L., Cianflone K. et al*. Coordinated release of acylation stimulating protein (ASP) and triacylglycerol clearance by human adipose tissue in vivo in the postprandial period // J. Lipid. Res. – 1998. – Vol. 39. – P. 884–891.
954. *Salinas M., Lopez-Valdaliso R., Martin D. et al*. Inhibition of PKB/Akt1 by C2-ceramide involves activation of ceramide-activated protein phosphatase in PC12 cells // Mol. Cell. Neurosci. – 2000. – Vol. 15. – P. 156–169.
955. *Salminen A., Hyttinen J. M., Kaarniranta K.* AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: Impact on healthspan and lifespan // J. Mol. Med. – 2011. – Vol. 89. – P. 667–676.
956. *Saltiel A. R., Kahn C. R.* Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 799–806.
957. *Samad F., Hester K. D., Yang G. et al*. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity. A potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk // Diabetes. – 2006, Vol. 55. – P. 2570—2587.
958. *Samali A., Nordgren H., Zhivotovsky B. et al*. A comparative study of apoptosis and necrosis in HepG2 cells: oxidant-induced caspase inactivation leads to necrosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 255. – P. 6–11.
959. *Sampathkumar R., Balasubramanyam M., Sudarslal S. et al*. Increased glutathionylated hemoglobin (HbSSG) in type 2 diabetes subjects with microangiopathy // Clin. Biochem. – 2005. – Vol. 38. – P. 892–899.
960. *Samra J. S.* Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Regulation of lipid metabolism in adipose tissue // Proc. Nutr. Soc. – 2000. – Vol. 59, N 3. – P. 441—446.
961. *Samuel V. T., Shulman G. I.* Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links // Cell. – 2012. – Vol. 148. – P. 852–871.

962. *Sano H., Kane S., Sano E. et al.* Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 14599–14602.
963. *Santana P., Pena L. A., Haimovitz-Friedman A. et al*. Acid sphingomyelinase-deficient human lymphoblasts and mice are defective in radiation-induced apoptosis // Cell. – 1996. – Vol. 86. – P. 189–199.
964. *Sapir D. G., Owen O. E*. Renal conservation of ketone bodies during starvation // Metabolism. – 1975. – Vol. 24. – P. 23—33.
965. *Sarbassov D. D., Guertin D. A., Ali S. M., Sabatini D. M.* Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 1098–10101.
966. *Sartipy P., Loskutoff D. J.* Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance // Proc. Natl. Acad. Sc. i USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 7265–7270.
967. *Sathyanarayana P., Barthwal M. K., Kundu C. N. et al*. Activation of the Drosophila MLK by ceramide reveals TNF-alpha and ceramide as agonists of mammalian MLK3 // Mol. Cell. – 2002. – Vol. 10. – P. 1527–1533.
968. *Sato S., Fujita N., Tsuruo T*. Modulation of Akt kinase activity by binding to Hsp90 // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2000. – Vol. 97. – P. 10832–10837.
969. *Sato T., Iwaki M., Shimogaito N. et al.* TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications // Curr. Mol. Med. – 2006. – Vol. 6. – P. 351–358.
970. *Satoh H., Nguyen. M. T. A., Miles P. D. G. et al.* Adenovirus-mediated chronic «hyper-resistinemia» leads to in vivo insulin resistance in normal rats // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 224–231.
971. *Saudek C. D., Felig P.* The metabolic events of starvation // Am. J. Med. – 1976. – Vol. 6. – P. 117—126.
972. *Savage D. B., Sewter C. P., Klenk E. S. et al*. Resistin/fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2199–2202.
973. *Savini I., Catani M. V., Evangelista D. et al*. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. Review // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14. – P. 10497—10538.
974. *Savory L. A., Kerr C. J., Whiting P. et al*. Selenium supplementation and exercise: effect on oxidant stress in overweight adults // Obesity (Silver Spring). – 2012. – Vol. 20. – P. 794—801.
975. *Sawada M., Nakashima S., Kiyono T. et al*. Acid sphingomyelinase activation requires caspase-8 but not p53 nor reactive oxygen species during Fas-induced apoptosis in human glioma cells // Exp. Cell. Res. – 2002. – Vol. 273. – P. 157–168.
976. *Sawai H., Hannun Y.A.* Ceramide and sphingomyelinases in the regulation of stress responses // Chemistry and Physics of Lipids. – 1999. – Vol.102. – P. 141–147.

977. *Schafer F. Q., Buettner G. R.* Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 30. – P. 1191–1212.
978. *Schafer K., Fujisawa K., Konstantinides S., Loskutoff D. J.* Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic ob/ob mice // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 1840–1842.
979. *Schenk S., Saberi M, Olefsky J. M.* Insulin sensitivity: modulation by nutrients and infl ammation // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 2992—3002.
980. *Scherer P. E.* Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 1537–1545.
981. *Schinner S., Kempf K., Overmann H. et al.* Association of impaired glucose metabolism in morbid obesity with hypoadiponectinaemia // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008. – Vol. 116. – P. S64 – S69.
982. *Schmitz-Peiffer C., Craig D. L., Biden T. J.* Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 24202–24210.
983. *Schneider P. B., Kennedy E. P.* Sphingomyelinase in normal human spleens and in spleens from subjects with Niemann-Pick disease. //J. Lipid. Res. – 1967. – Vol. 8. – P. 202—209.
984. *Schoonjans K., Staels B., Auwerx J.* Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression // J. Lipid Res. – 1996. – Vol. 7. – P. 907–925.
985. *Schraw T., Wang Z. V., Halberg N. et al.* Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P. 2270–2282.
986. *Schubert K. M., Scheid M. P., Duronio V.* Ceramide inhibits protein kinase B/Akt by promoting dephosphorylation of serine 473 // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 13330–13335.
987. *Schuchman E. H., Suchi M., Takahashi T. et al.* Human acid sphingomyelinase: isolation, nucleotide sequence and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol., 266. – P. 8531–8539.
988. *Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. Jr. et al.* Central nervous system control of food intake // Nature. 2000;404:661–671.
989. *Selvakumar C., Maheshwari U.* Oxidant-antioxidant disturbance in men classified as obese according to the preliminary WHO guidelines for Asians // J. Stress Physiol. Biochem. – 2012. – Vol. 8. – P. 172—181.
990. *Sen S., Bose T., Roy A., Chakraborti A.* Effect of non-enzymatic glycation on esterase activities of hemoglobin and myoglobin // Mol. Cell. Biochem. – 2007. – Vol. 301. – P. 251–257.

991. *Senn J. J.* Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 26865–26875.
992. *Senn J. J., Klover P. J., Nowak I. A., Mooney R. A*. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3391–3399.
993. *Senn J. J., Klover P. J., Nowak I. A. et al*. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 13740–13746.
994. *Sentinelli F., Romeo S., Arca M. et al*. Human resistin gene, obesity and type 2 diabetes: mutation analysis and population study // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 860–862.
995. *Serra D., Mera P., Malandrino M. I. et al*. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity //Antioxid. Redox. Signal. -2013.-Vol. 19.-P. 269—284. Sesso H. D., Buring J. E., Christen W. G. et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: The Physicians' Health Study II randomized controlled trial // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 2123–2133.
996. *Sesti G.* Pathophysiology of insulin resistance // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 20. – P. 665–679.
997. *Sewter C.P., Digby J.E., Blows F. et al.* Regulation of tumor necrosis faktor-alpha release from human adipose tissue in vitro. //J. Endocrinology.- 1999.-Vol. 163.-P. 33-38.
998. *Seufert J.* Leptin effects on pancreatic (beta)-cell gene expression and function // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. S152–S158.
999. *Sfar S., Boussoffara R., Sfar M. T., Kerkeni A*. Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children // Nutr. J. – 2013. – Vol. 12. – P. 18—23.
1000. *Shah C., Yang G., Lee I. et al.* Protection from high fat diet-induced increase in ceramide in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. //J. Biol. Chem.-2008.-Vol. 283.-P. 13538-13548.
1001. *Shankar R. R., Wu Y., Shen H. Q. et al.* Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 684–687.
1002. *Sharpe J., Arnoult D., Youle R*. Control of mitochondrial permeability by Bcl-2 family members // Biochim. Biophys. Acta. – 2004. – Vol. 1644. – P. 107–113.
1003. *Shaw M., Cohen P., Alessi D. R.* Further evidence that the inhibition of glycogen synthase kinase-3 beta by IGF-1 is mediated by PDK1/PKB-induced phosphorylation of Ser-9 and not by dephosphorylation of Tyr-216 // FERBS Lett. – 1997. – Vol. 416. – P. 307—311.
1004. *Shea M. K., Nicklas B. J., Houston D. K. et al.* The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94. – P. 839—846.

1005. *Shehzad A., Khan S., Sup Lee Y.* Curcumin molecular targets in obesity and obesity-related cancers // Future Oncol. – 2012. – Vol. 8. – P. 179–190.
1006. *Shen J., Obin M. S., Zhao L.* The gut microbiota, obesity and insulin resistance // Mol. Aspects Med. – 2013. – Vol. 34. – P. 39–58.
1007. *Shen Y. H., Zhang L., Gan Y. et al.* Up-regulation of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) mediates p38 MAPK stress signal-induced inhibition of insulin signaling. A cross-talk between stress signaling and insulin signaling in resistin-treated human endothelial cells // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 7727–7736.
1008. *Shepherd P. R., Gnudi L., Tozzo E. et al.* Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue // J. Biol. Chem. 1993. – Vol. 268. – P. 22243–22246.
1009. *Sherwin R. S., Hendler R. G., Felig P.* Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man // J. Clin. Invest. – 1975. – Vol. 55. – P. 1382—1390.
1010. *Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K. et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance // J. ClinInvest. – 2066. – Vol. 116. – P. 3015–3025.
1011. *Shimazu T., Tokutake S., Usami M.* Inactivation of phosphorylase phosphatase by a factor from rabbit liver and its chemical characterization as glutathione disulfide // J. Biol. Chem. – 1978. – Vol. 253. – P. 7376—7382.
1012. *Shimeno H., Soeda S., Sakamoto M. et al.* Partial purification and characterization of sphingosine N-acyltransferase (ceramide synthase) from bovine liver mitochondrion-rich fraction // Lipids. – 1998. – Vol. 33. – P. 601–605.
1013. *Shimizu M., Morita S.* Effects of feeding and fasting on hepatolobular distribution of glutathione and cadmium-induced hepatotoxicity // Toxicology. – 1992. – Vol. 75. – P. 97–107.
1014. *Shimomura I., Funahashi T., Takahashi M. et al.* Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity // Nat. Med. – 1996. – Vol. 2. – P. 800–803.
1015. *Shishodia S., Singh T., Chaturvedi M.M.* Modulation of transcription factors by curcumin.//Adv. Exp. Med. Biol.-2007.-Vol. 595.-P. 127–148.
1016. Shoelson S. E., Lee J., Goldfine A. B. Inflammation and insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 1793–1801.
1017. *Shoelson S. E., Lee J., Yuan M.* Inflammation and the IKK_/I_B/NF-_B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27. – S. 49–S52.
1018. *Shulman G. I.* Cellular mechanisms of insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 171–176.

1019. *Siegel R. M., Frederiksen J. K., Zacharias D. A. et al.* Fas preassociation required for apoptosis signaling and dominant inhibition by pathogenic mutations // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 2354–2357.
1020. *Sies H., Hollman P. C., Grune T. et al*. Protection by flavanol-rich foods against vascular dysfunction and oxidative damage: 27thHohenheim Consensus Conference // Adv. Nutr. – 2012. – Vol. 3. – P. 217–221.
1021. *Simao A. A., Lage F. F., Chagas P. M. B., Fraguas R. M. et al.* Antioxidants from medicinal plants used in the treatment of obesity // Eur. J. Med. Plants. – 2013. – Vol. 3. – P. 429—443.
1022. *Simons K., Ikonen E.* Functional rafts in cell membranes // Nature. – 1997. – Vol. 387. – P. 569–572.
1023. *Simopoulos A.P*. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence.//J. Nutr.-2001.-Vol. 131.-P. 3065S–3073S.
1024. *Singer S. J., Nicolson G. L*. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // Science. – 1972. – Vol. 175. – P. 720–731.
1025. *Sinha R., Dufour S., Petersen K. F. et al*. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1022–1027.
1026. *Sinha S., Perdomo G., Brown N. F., O'Doherty R. M.* Fatty acid-induced insulin resistance in L6 myotubes is prevented by inhibition of activation and nuclear localization of nuclear factor {kappa}B // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 41294–41301.
1027. *Sirikul B., Gower B. A., Hunter G. R. et al*. Relationship between insulin sensitivity and in vivo mitochondrial function in skeletal muscle // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 291. – P. E724–E728.
1028. *Siriwardhana N., Kalupahana N. S., Cekanova M. et al*. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds // J. Nutr. Biochem. – 2013. – Vol. 24. – P. 613–623.
1029. *Siskind L. J., Feinstein L., Yu T. et al.* Anti-apoptotic Bcl-2 family proteins disassemble ceramide channels // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283. – P. 6622–6630.
1030. *Siskind L. J., Kolesnick R. N., Colombini M.* Ceramide channels increase the permeability of the mitochondrial outer membrane to small proteins // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 26796–26803.
1031. *Sivitz W., Walsh S., Morgan D. et al.* Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138. – P. 3395–3401.
1032. *Skulachev V. P*. Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables // Trends Biochem. Sci. – 2001. – Vol. 26. – P. 23–29.
1033. *Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H*. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion // Clin. Endocrinol. Metab. -2007. – Vol. 92. – P. 1023—1033.

1034. *Slotte J. P.* Sphingomyelin-cholesterol interactions in biological and model membranes // Chem. Phys. Lipids. – 1999. – Vol. 102. – P. 13–27.
1035. *Smoliga J. M., Baur J. A., Hausenblas H. A.* Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. /Molecular Nutrition & Food Research Special Issue: Resveratrol – Current Status and Outlook. – 2011. – Vol. 55. – P. 1129—1141.
1036. *Sofi F., Abbate R., Gensini G. F., Casini A.* Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92. – P. 1189–1196.
1037. *Sola E., Navarro S., Medina P. et al*. Activated protein C levels in obesity and weight loss influence // Thromb. Res. – 2009. – Vol. 123. – P. 697–700.
1038. *Solinas G., Karin M*. JNK1 and IKKβ: molecular links between obesity and metabolic dysfunction // FASEB J. – 2010. – Vol. 4. – P. 2596–2611.
1039. *Solvent system – lipid migration* //Avanti Polar Lipids. Products Catalog Edition VI Revised. Technical Information
1040. *Son M. J., Rico C. W., Nam S. H., Kang M. Y.* Effect of oryzanol and ferulic acid on the glucose metabolism of mice fed with a high-fat diet // J. Food Sci. – 2011. – Vol. 76. – P. H7–H10.
1041. *Southam C.M., Ehrlich J*. Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture.//Phytopathology.- 1943.-Vol. 33.-P. 517-524.
1042. *Sowers J. R.* Insulin resistance and hypertension // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. H1597–H1602.
1043. *Spalding K. L., Arner E., Westermark P. O. et al*. Dynamics of fat cell turnover in humans // Nature. -2008. – Vol. 453. – P. 783—787.
1044. *Speakman J. R., Hambly C*. Starving for Life: What animal studies can and cannot tell us about the use of caloric restriction to prolong human lifespan // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1078—1086.
1045. *Spencer J. B.* Death during therapeutic starvation for obesity // Lancet. – 1968. – Vol. 1. – P. 1288–1290.
1046. *Spiegel S., Foster D., Kolesnick R*. Signal transduction through lipid second messengers // Curr. Opin. Cell Biol. – 1996. – Vol. 8. – P. 159—167.
1047. *Srivastava S. K., Ramana K. V., Bhatnagar A.* Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26. – P. 380–392.
1048. *Stadtman E.R., Berlett B.S.* Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. //Drug Metab. Rev.-1998.-Vol. 30.-P. 225-243.
1049. *Stefan N., Stumvoll M.* Adiponectin – its role in metabolism and beyond // Horm. Metab. Res. – 2002Vol. 34. – P. 469 – 477.
1050. *Steinberg G. R., Michell B. J., van Denderen B. J. et al.* Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppres-

sion of AMP-kinase signaling // Cell. Metab. – 2006. – Vol. 4. – P. 465–474.
1051. *Steinberg G. R., Parolin M. L., Heigenhauser G. J., Dyck D. J*. Leptin increases FA oxidation in lean but not obese human skeletal muscle: evidence of peripheral leptin resistance // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 283. – P. E187–E192.
1052. *Steinberg G. R., Smith A. C., van Denderen B. J. W. et al.* AMP-activated protein kinase is not down-regulated in human skeletal muscle of obese females // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004a. – Vol. 89. – P. 4575–4580.
1053. *Steinberg G. R., Smith A. C., Wormald S. et al*. Endurance training partially reverses dietary-induced leptin resistance in rodent skeletal muscle // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2004b. – Vol. 286. – P. E57–E63.
1054. *Steinberg H. O., Chaker H., Leaming R. et al.* Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol 97. – P. 2601–2610.
1055. *Stennicke H. R., Salvesen G. S.* Biochemical characteristics of caspases-3, -6, -7, and -8 // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, N. 41. – P. 25719–25723.
1056. *Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 307–12.
1057. *Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S. et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 307–312.
1058. *Stevens V. L., Jacobs E. J., Sun J. et al*. Weight cycling and risk of endometrial cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2012. – Vol. 21. – P. 747—752.
1059. *Stoffel W., Jenke B., Holz B. et al*. Neutral sphingomyelinase (SMPD3) deficiency causes a novel form of chondrodysplasia and dwarfism that is rescued by Col2A1-driven smpd3 transgene expression // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 171. – P. 153–161.
1060. *Stone J. R., Yang S.* Hydrogen peroxide: a signaling messenger // Antioxid. Redox Signaling. – 2006. – Vol. 8. – P. 243–270.
1061. *Storz P., Doppler H., Wernig A. et al.* Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol. 266. – P. 17–25.
1062. *Stote K. S., Clevidence B. A., Novotny J. A. et al*. Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance // Eur. J. ClinNutr. – 2012. – Vol. 66. – P. 1153—1159.
1063. *St-Pierre J., Buckingham J. A., Roebuck S. J., Brand M. D*. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 44784–44790.

1064. *Straczkowski M., Kowalska I., Nikolajuk A. et al*. Relationship between insulin sensitivity and sphingomyelin signaling pathway in human skeletal muscle // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1215–1221.
1065. *Stratakis C.A., Chrousos G.P.* Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. // Stress. Basic mechanisms and clinical implications.-New York: New York Academy of Sciences, 1995.-P.1-18.
1066. *Stratford S., DeWald D. B., Summers S. A.* Ceramide dissociates 30-phosphoinositide production from pleckstrin homology domain translocation // Biochem. J. – 2001. – Vol. 354. – P. 359–368.
1067. *Stratford S., Hoehn K. L., Liu F., Summers S. A.* Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 36608–36615.
1068. *Strauss R. S.* Comparison of serum concentrations of α-tocopherol and β-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III) // J. Pediatr. – 1999. – Vol. 134. – P. 160–165.
1069. *Strubelt O., Dost-Kempf E., Siegers C.-P. et al.*The influence of fasting on the susceptibility of mice to hepatotoxic injury // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1981. – Vol. 60. – P. 66—77.
1070. *Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al.* Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 84–91.
1071. *Suliburska J., Bogdanski P., Szulinska M. et al*. Effects of green tea supplementation on elements, total antioxidants, lipids, and glucose values in the serum of obese patients // Biol. Trace. Elem. Res. – 2012. – Vol. 149. – P. 315–322.
1072. *Sumida M., Shiosaka T., Nagar A. et al*. Suppresive effect of tumor necrosis factor-alpha on adipogenic cell differentiation and on gene expression of hormone-sensitive lipase // J. Clin. Biochem. Nutr. – 1997. – Vol. 22. – P. 1–11.
1073. *Summers S. A., Garza L. A., Zhou H., Birnbaum M. J*. Regulation of insulin-stimulated glucose transporter GLUT4 translocation and Akt kinase activity by ceramide // Mol. Cell. Biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 5457–5464.
1074. *Summers S. A., Kao A. W., Kohn A. D. et al*. The role of glycogen synthase kinase 3beta in insulinstimulated glucose metabolism // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. – 274. – P. 17934–17940.
1075. *Summers S. A., Yin V. P., Whiteman E. L. et al.* Signaling pathways mediating insulin-stimulated glucose transport // Ann. NY Acad. Sci. – 1999. – Vol. 892. – P. 169–186.
1076. *Suter M., Riek U., Tuerk R. et al.* Dissecting the role of 5'-AMP for allosteric stimulation, activation and deactivation of AMP-activated protein kinase // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 32207–32216.

1077. *Sutherland W. H., Manning P. J., Walker R. J. et al*. Vitamin E supplementation and plasma 8—isoprostane and adiponectin in overweight subjects // Obesity. – 2007. – Vol. 15. – P. 386–391.
1078. *Suzuki K., Inoue T., Hioki R. et al.* Association of abdominal obesity with decreased serum levels of carotenoids in a healthy Japanese population // Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 25. – P. 780–789.
1079. *Swinburn B. A., Sacks G., Hall K. D. et al*. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 804–814.
1080. *Szendroedi J., Schmid A. I., Meyerspeer M. et al*. Impaired mitochondrial function and insulin resistance of skeletal muscle in mitochondrial diabetes // Diab. Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 677–679.
1081. *Taggart A. K., Kero J., Gan X. et al*. (D)-beta-hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 26649 –26652.
1082. *Taha T. A., Argraves K. M., Obeid L. M.* Sphingosine-1-phosphate receptors: receptor specificity versus functional redundancy // Biochim. Biophys. Acta. – 2004. – Vol. 1682. – P. 48—55.
1083. *Taha T. A., Mullen T. D., Obeid L. M.* A house divided: Ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate in programmed cell death // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1758. – P. 2027–2036.
1084. *Takami R., Takeda N., Hayashi M. et al.* Body fatness and fat distribution as predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1248–1252.
1085. *Takata M., Ogawa W., Kitamura T. et al*. Requirement for Akt (protein kinase B) in insulin-induced activation of glycogen synthase and phosphorylation of 4E-BP1 (PHAS-1) // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274. – P. 20611—20618.
1086. *Talior I., Yarkoni M., Bashan N., Eldar-Finkelman H.* Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC-δ activation in adipocytes of obese, insulinresistant mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 285. – P. E295–E302.
1087. *Tan B., Li X., Yin Y et al*. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue // Front. Biosci. – 2012. – Vol. 17. – P. 2237–2246.
1088. *Tanaka T., Masuzaki H., Yasue S. et al*. Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high-fat diet // Cell. Metab. – 2007. – Vol. 5. – P. 395–402.
1089. *Tani M., Hannun Y. A.* Analysis of membrane topology of neutral sphingomyelinase 2 // FEBS Lett. – 2007. – Vol. 581. – P. 1323–1328.
1090. *Taniguchi C. M., Brice Emanuelli B., Kahn C. R*. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2006. – Vol. 7. – P. 85–96.
1091. *Tansey J. T., Sztalryd C., Gruia-Gray J. et al*. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin produc-

tion, and resis tance to diet-induced obesity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 6494– 6499.
1092. *Tartaglia L. A*. The leptin receptor // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 6093–6096.
1093. *Tartaglia L., Dembski M., Weng X. et al*. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // Cell. – 1995. – Vol. 83. – P. 1263–1271.
1094. *Tate D. J., Miceli M. V., Newsome D. A.* Zinc induces catalase gene expression in cultured fetal human retinal pigment epithelial cells // Curr. Eye Res. – 1997. – Vol. 16. – P. 1017—1023.
1095. *Tateishi N., Higashi T., Naruse A. et al*. Rat liver glutathione: possible role as a reservoir of cysteine // J. Nutr. – 1977. – Vol. 107. – P. 51—60.
1096. *Taylor E. R., Hurrell F., Shannon R. J. et al*.Reversible glutathionylation of complex I increases mitochondrial superoxide formation // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 19603–19610.
1097. *Tchoukalova Y. D., Votruba S. B., Tchkoniac T. et al*. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010a. – Vol. 107. – P. 18226—18231.
1098. *Tchoukalova Y. D., Koutsari C., Votruba S. B. et al*. Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal weight humans // Obesity (Silver Spring). -2010b. – Vol. 18. – P. 1875—1880.
1099. *Tepper A. D., Ruurs P., Wiedmer T., Sims P. J. et al.* Sphingomyelin hydrolysis to ceramide during the execution phase of apoptosis results from phospholipid scrambling and alters cell-surface morphology // J. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 150. – P. 155–164.
1100. *Tepper C. G., Jayadev S., Liu B., Bielawska A. et al.* Role for ceramide as an endogenous mediator of Fas-induced cytotoxicity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 8443– 8447.
1101. *Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M*. Ceramide mediates insulin resistance by tumor necrosis factoralpha in brown adipocytes by maintaining Akt in an inactive dephosphorylated state // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2563–2571.
1102. *Tessitore L.* Apoptosis and cell proliferation are involved in the initiation of liver carcinogenesis by a subnecrogenic dose of diethylnitrosamine in refed rats // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 104–110.
1103. *Tessitore L., Tomasi C., Greco M. et al*. A subnecrogenic dose of diethylnitrosamine is able to initiate hepatocarcinogenesis in the rat when coupled with fasting/refeeding // Carcinogenesis. – 1996. – Vol. 17, N 2. – P. 289—292.
1104. *Thissen J. P., Underwood L. F., Ketelslegers J. M*. Regulation of insulin-like growth factor-I in starvation and injury // Nutr. Rev. – 1999. – Vol. 57. – P. 167–176.
1105. *Thompson A. L., Lim-Fraser M. Y., Kraegen E. W., Cooney G. J.* Effects of individual fatty acids on glucose uptake and glycogen synthesis in so-

leus muscle in vitro // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 279. – P. E577– E584.
1106. Thompson H. J., McTiernan A. Weight Cycling and Cancer: Weighing the evidence of intermittent caloric restriction and cancer risk // Cancer Prev. Res. – 2011. – Vol. 4. – P. 1736–1742.
1107. *Thompson J. R., Wu G*. The effect of ketone bodies on nitrogen metabolism in skeletal muscle // Comp. Biochem. Physiol. B. – 1991. – Vol. 100. – P. 209–216.
1108. *Thornberry N. A., Lazebnik Y.* Caspases: enemies within // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 1312–1316.
1109. *Thorne A., Lonnqvist F., Apelman J. et al.* A pilot study of long-term eff ects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 26. – P. 193—199.
1110. *Tigyi G.* Physiological responses to lysophosphatidic acid and related glycero-phospholipids // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2001. – Vol. 64. – P. 47—62.
1111. *Timmers S., Konings E., Bilet L. et al*. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans // Cell. Metab. – 2011. – Vol. 14. – P. 612–622.
1112. *Tirodkar T. S., Voelkel-Johnson C.* Sphingolipids in apoptosis // Exp. Oncol. – 2012. – Vol. 34. – P. 231—242.
1113. *Todoric J., Loffler M., Huber J. et al*. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 2109–2119.
1114. *Tokunaga K., Matsuzawa Y., Ishikawa K., Tarui S.* Novel technique for the determination of body fat by computed tomography // Int. J. Obes. – 1983. – Vol. 7. – P. 437–445.
1115. *Tomas E., Tsao T. – S., Saha A. K. et al*. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2002—Vol. 99. – P. 16309–16313.
1116. *Tomasi C., Laconi1 E., Laconi1 S. et al*. Effect fasting/refeeding on the incedence chemically induced hepatocellular carcinoma in the rat // Carcinogenesis. – 1999. – Vol. 20, N 10. – P. 1979—1983.
1117. *Tomiuk S., Hofmann K., Nix M. et al*. Cloned mammalian neutral sphingomyelinase: functions in sphingolipid signaling?//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 3638–3643.
1118. *Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B. M.* Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPA R 2, a lipid-activated transcription factor // Cell. – 1994. – Vol. 79. – P. 1147–1156.
1119. *Tozzo E., Gnudi L., Kahn B. B*. Amelioration of insulin resistance in streptozotocin diabetic mice by transgenic overexpression of GLUT4 driven by an adipose-specific promoter // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138. – P. 1604–1611.

1120. *Trayhurn P., Thomas M. E. A., Duncan J. S., Rayner D. V.* Effects of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice // FEBS Lett. – 1995. – Vol. 368. – P. 488–490.
1121. *Trayhurn P., Wang B., Wood I. S.* Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? // Br. J. Nutr. – 2008. – Vol. 100. – P. 227 – 235.
1122. *Trepanowski J. F., Canale R. E., Marshall K. E. et al.* Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings // Nutrition J. – 2011. – Vol. 10. – P. 107—112.
1123. *Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S. et al.* Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 2882–2887.
1124. *Tsujimoto Y., Shimizu S., Eguchi Y. et al.* Bcl-2 and Bcl-xL block apoptosis as well as necrosis: possible involvement of common mediators in apoptotic and necrotic signal transduction pathways // Leukemia. – 1997. – Vol. 11. – P. 380 –382.
1125. *Tsukamoto S., Hirotsu K., Kumazoe M. et al.* Green tea polyphenol EGCG induces lipid-raft clustering and apoptotic cell death by activating protein kinase C delta and acid sphingomyelinase through a 67 kDa laminin receptor in multiple myeloma cells // Biochem. J. – 2012. – Vol. 443. – P. 525–534.
1126. *Tsukumo D. M., Carvalho-Filho M. A., Carvalheira J. B. et al.* Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 1986–1998.
1127. *Turinsky J., O'Sullivan D. M., Bayly B. P.* 1,2-diacylglycerol and ceramide levels in insulin-resistant tissues of the rat in vivo // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 16880–16885.
1128. *Turner N., Heilbronn L. K.* Is mitochondrial dysfunction a cause of insulin resistance? // Trends Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 19. – P. 324–330.
1129. *Tyson J. E., Austin K., Farinholt J.* Estrogen modulation of glucose homeostasis // Clin. Res. – 1974. – Vol. 22. – P. 481A.
1130. *Tzanetakou I. P., Katsilambros N. L., Benetos A. et al.* Is obesity linked to aging? Adipose tissue and the role of telomeres // Ageing Res. Rev. – 2012. – Vol. 11. – P. 220–229.
1131. *Uberall F., Hellbert K., Kampfer S. et al.* Evidence that atypical protein kinase C-lambda and atypical protein kinase C-zeta participate in Ras-mediated reorganization of the F-actin cytoskeleton // J. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 144. – P. 413–425.
1132. *Uchida Y., Nardo A. D., Collins V. et al.* De novo ceramide synthesis participates in the ultraviolet B irradiation-induced apoptosis in undifferentiated cultured human keratinocytes // J. Invest. Dermatol. – 2003. – Vol. 120. – P. 662–669.
1133. *Ueda S., Masutani H., Nakamura H. et al.* Redox control of cell death // Antioxid. Redox Signal. – 2002. – Vol. 3. – P. 405—414.

1134. *Ugochukwu N.H., Figgers C.L.* Dietary caloric restriction improves the redox status at the onset of diabetes in hepatocytes of streptozotocin-induced diabetic rats.//Chem. Biol. Interact.-2007.-Vol. 165.-P. 45–53.
1135. *Uldry M., Ibberson M., Hosokawa M., Thorens B.* GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter // FEBS Lett. – 2002. – Vol. 524. – P. 199–203.
1136. *Unger R.H.* Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. //Trends Endocrinol. Metab.-2003.-Vol. 14.-P. 398-403.
1137. *Utz P. J., Hottelet M., van Venrooij W. J., Anderson P.* Association of phosphorylated serine/arginine (SR) splicing factors with the U1-small ribonucleoprotein (snRNP) autoantigen complex accompanies apoptotic cell death // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 187. – P. 547– 560.
1138. *Uysal K. T., Wiesbrock S. M., Marino W. M., Hotamisligil G. S.* Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-a function // Nature. – 1997. – Vol. 389. – P. 610—614.
1139. *Vaisman N., Schattner A., Hahn T.* Tumor necrosis factor production during starvation // Am. J. Med. – 1989. – Vol. 87. – P. 115—126.
1140. *Vaisse C., Halaas J. L., Horvath C. M. et al.* Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 14. – P. 95–97.
1141. *Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2007. – Vol. 39. – P. 44–84.
1142. *Van Blitterswijk W., Van der Luit A., Veldman R. J. et al.* Ceramide: second messenger or modulator of membrane structure and dynamics? // Biochem. J. – 2003. – Vol. 369. – P. 199–211.
1143. *Van den Berghe G.* The role of the liver in metabolic homeostasis: implications for inborn errors of metabolism // J. Inherit. Metab. Dis. – 1991. – Vol. 14. – P. 407–420.
1144. *Van Den Branden C., Kerckaert I., Roels F.* Peroxisomal β-oxidation from endogenous substrates. Demonstration through H202 production in the unanaesthetized mouse // Biochem. J. – 1984. – Vol. 218. – P. 697—702.
1145. *Van H., Lonnqvist F., Thorne A. et al.* Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1997. – Vol. 21. – P. 972–979.
1146. *Van Harmelen V., Reynisdottir S., Eriksson P. et al.* Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 913–917.
1147. *Van Harmelen V., Rohrig K., Hauner H.* Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects // Metabolism. – 2004. – Vol. 53. – P. 632–637.

1148. *Van Heek M., Compton D. S., France C. F. et al.* Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 385–390.
1149. *Vance J. E.* Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria // J. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 265. – P. 7248–7256.
1150. *Varady K. A., Allister C. A., Roohk D. J., Hellerstein M. K.* Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction // J. Nutr. Biochem. – 2010. – Vol. 21. – P. 188–195.
1151. *Varady K. A., Bhutani S., Church E. C., Klempel M. C*. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 90. – P. 1138—1143.
1152. *Varady K. A., Hellerstein M. K*. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials // Am. J. Clinical Nutrition. – 2007. – Vol. 86. – P. 7—13.
1153. *Varady K. A., Roohk D. J., Evoy-Hein B. K. et al*. Modified alternate-day fasting regimens reduce cell proliferation rates to a similar extent as daily calorie restriction in mice // FASEB J. – 2008. – Vol. 22. – P. 2090–2096.
1154. *Veldman R. J., Maestre N., Aduib O. M. et al*. A neutral sphingomyelinase resides in sphingolipid-enriched microdomains and is inhibited by the caveolin-scaffolding domain: potential implications in tumour necrosis factor signalling // Biochem. J. – 2001. – Vol. 355. – P. 859–868.
1155. *Venable M. E., Lee J. Y., Smyth M. J. et al*. Role of ceramide in cellular senescence // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 30701–30708.
1156. Ventre J., Doebber T., Wu M. et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 1526–1531.
1157. *Venugopal S. K., Devaraj S., Yang T., Jialal I.* Alpha-Tocopherol decreases superoxide anion release in human monocytes under hyperglycemic conditions via inhibition of protein kinase C-alpha // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 3049–3054.
1158. *Verheij M., Bose R., Lin X. H. et al.* Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis // Nature. – 1996. – Vol. 380. – P. 75–79.
1159. *Vernon R. G., Denis R. G., Sorensen A.* Signals of adiposity // Domest. Anim. Endocrinol. – 2001. – Vol. 21, N 4. – P. 197—214.
1160. *Via M*. The malnutrition of obesity: Micronutrient deficiencies that promote diabetes // ISRN Endocrinol. – 2012, doi:10. 5402/2012/103472.
1161. *Vichaiwong K., Henriksen E. J., Toskulkao C. et al*. Attenuation of oxidant-induced muscle insulin resistance and p38 MAPK by exercise training // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 47. – P. 593–599.
1162. *Vidal-Puig A., O'Rahilly S.* Resistin: a new link between obesity and insulin resistance? // Clin. Endocrinol. – 2001. – Vol. 55. – P. 437–438.

1163. *Vikman H.-L., Savola J.-M., Raasmaja A., Ohisalo J. J.* 2A-Adrenergic regulation of cyclic AMP accumulation and lipolysis in human omental and subcutaneous adipocytes // Int. J. Obes. – 1996. – Vol. 20. – P. 185–189.
1164. *Vina J., Borras C., Gambini J. et al.* Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones // Sci. Aging Knowl. Environ. – 2005. – P. 17.
1165. *Vincent H. K., Bourguignon C. M., Vincent K. R. et al*. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults // Obesity (Silver Spring). – 2006. – Vol. 14. – P. 2224—2235.
1166. *Vincent H. K., Powers S. K., Stewart D. J., Shanely R. A., Demirel H., Naito H*. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – Vol. 23. – P. 67—74.
1167. *Virkamaki A., Korsheninnikova E., Seppala-Lindroos A. et al.* Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2337–2343.
1168. *Wajchenberg B.* L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // Endocr. Rev. – 2000. – Vol. 21. – P. 697–738.
1169. *Walczak H., Krammer P.H.* The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems. // Exp. Cell. Res.-2000.-Vol. 256.-P. 58- 69.
1170. Wan A. R., Mattson M. P., Lakatta E. G., Talan M. Cardioprotection by intermittent fasting in rats // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3115—3121.
1171. *Wanders R. J. A.* Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders // Mol. Genet. Metab. – 2004. – Vol. 83. – P. 16–27.
1172. *Wanders R. J. A., Vreken P., Ferdinandusse S. et al.* Peroxisomal fatty acid ω- and β-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases // Biochem. Soc. Trans. – 2001. – Vol. 29. – P. 251—266.
1173. *Wang C. – N., O'Brien L., Brindley D. N*. Effects of cell-permeable ceramides and tumor necrosis factor-a on insulin signaling and glucose uptake in 3T3-l 1 adipocytes // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 24–31.
1174. *Wang C., Mao X., Wang L. et al.* Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1 // J. Biol. Chem. – 2007b. – Vol. 282. – P. 7991–7996.
1175. *Wang D., Sul H. S*. Insulin stimulation of the fatty acid synthase promoter is mediated by the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Involvement of protein kinase B/Akt // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 25420–25426.
1176. *Wang M. Y., Zhou Y. T., Newgard C. B., Unger R. H.* A novel leptin receptor isoform in rat // FEBS Lett. – 1996. – Vol. 392. – P. 87–90.

1177. *Wang Q., Sun Y., Ma A. et al.* Effects of vitamin E on plasma lipid status and oxidative stress in Chinese women with metabolic syndrome // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 2010. – Vol. 80. – P. 178–187.
1178. *Wang S., Kaufman R. J.* The impact of the unfolded protein response on human disease // J. Cell. Biol. – 2012. – Vol. 197. – P. 857–867.
1179. *Wang Y., Lam K. S., Kraegen E. W. et al*. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance and hyperglycemia in humans // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53. – P. 34–41.
1180. *Wang Y., Nishi M., Doi A. et al*. Ghrelin inhibits insulin secretion through the AMPK-UCP2 pathway in beta cells // FEBS Letters. – 2010. – Vol. 584. – P. 1503—1508.
1181. *Watson A., Eilers A., Lallemand D. et al*. Phosphorylation of c-Jun is necessary for apoptosis induced by survival signal withdrawal in cerebellar granule neurons // J. Neurosci. – 1998. – Vol. 18. – P. 751–762.
1182. *Watt M. J., Dzamko N., Thomas W. G. et al*. CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 541–548.
1183. *Watton S. J., Downward J*. Akt/PKB localisation and 30 phosphoinositide generation at sites of epithelial cell-matrix and cell-cell interaction // Curr. Biol. – 1999. – Vol. 9. – P. 433–436.
1184. *Wei Y., Sowers J. R., Nistala R. et al.* Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 35137–35146.
1185. *Weight cycling*. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 1196–1202.
1186. *Weigle D. S., Duell P. B., Connor W. E. et al*. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 561–565.
1187. *Weindruch R*. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates // ToxicolPathol. – 1996. – Vol. 24. – P. 742—745.
1188. *Weinheimer E. M., Sands L. P., Campbell W. W*. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity // Nutr. Rev. – 2010. – Vol. 68. – P. 375—388.
1189. *Weisberg S. P., Hunter D., Huber R. et al*. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 115–124.
1190. *Weisberg S. P., MacCann D., Desai M. et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796—1808.
1191. *Weisstaub G., Hertrampf E., López de Romaña D. et al*. Plasma zinc concentration, body composition and physical activity in obese preschool children // Biol. Trace Elem. Res. – 2007. – Vol. 118. – P. 167–174.

1192. *Wellbourne T. C., Milford L., Carter P*. The role of growth hormone in substrate utilization // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 11. – P. 699 –707.
1193. *Wellen K. E., Hotamisligil G. S*. Inflammation, stress, and diabetes // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 1111–1119.
1194. *Wellen K. E., Thompson C. B*. Cellular metabolic stress: considering how cells respond to nutrient excess // Molecular Cell. – 2010. – Vol. 40. – P. 323–332.
1195. *Wertheimer E., Shapiro B*. The physiology of adipose tissue // Physiol. Rev. – 1948. – Vol. 28. – P. 451—464.
1196. *Westerterp-Plantenga M. S., Saris W. H., Hukshorn C. J., Campfield L. A*. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74. – P. 426–434.
1197. *White C. L., Whittington A., Barnes M. J. et al.* HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 296. – P. E291–E299.
1198. *Whiteman E. L., Cho H., Birnbaum M. J.* Role of Akt/protein kinase B in metabolism // Trends Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 13. – P. 444—451.
1199. *Whiting S., Derbyshire E., Tiwari B. K*. Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence // Appetite. – 2012. –Vol. 59. – P. 341–348.
1200. *Wickel M., Heinrich M., Weber T. et al*. Identification of intracellular ceramide target proteins by affinity chromatography and TID-ceramide photoaffinity labelling // Biochem. Soc. Trans. – 1999. – Vol. 27. – P. 393– 399.
1201. *Wiegmann K., Schütze S., Machleidt T., Witte D., Krönke M.* Functional dichotomy of neutral and acidic sphingomyelinases in tumor necrosis factor signaling.//Cell.-1994.-Vol. 78.-P. 1005-1015.
1202. *Wijkander J., Landstrom T. R., Manganiello V. et al*. Insulin-induced phosphorylation and activation of phosphodiesterase 3B in rat adipocytes: possible role for protein kinase B but not mitogen-activated protein kinase or p70 S6 kinase // Endocrinology. – 1998. – Vol. 139. – P. 219–27.
1203. *Wilkinson M., Brown R., Imran S. A., Ur E.* Adipokine gene expression in brain and pituitary gland // Neuroendocrinology. – 2007. – Vol. 86. – P. 191–209.
1204. *Williams K.J., Fisher E.A.* Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: which is wrong, the antioxidants or the theory? //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.-2005.-Vol. 8.-P. 139–146.
1205. *Williamson J. R., Browning E. T., Scholz R*. Control mechanisms of gluconeogenesis and ketogenesis. I. Effects of oleate on gluconeogenesis in perfused rat liver // J. Biol. Chem. – 1969. – Vol. 244. – P. 4607–4616.

1206. *Winder W. W., Hardie D. G.* AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. E1–10.
1207. *Wohaieb S. A., Godin D. V.* Starvation-related changes in free radical tissue defense mechanisms in the rat // Diabetes. – 1987. – Vol. 36. – P. 169—173.
1208. *Wolff R. A., Dobrowsky R. T., Bielawska A et al.* Role of ceramide-activated protein phosphatase in ceramide-mediated signal transduction // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 19605–19609.
1209. *Won Je-Seong, Singh I.* Sphingolipid signaling and redox regulation // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 40. – P. 1875–1888.
1210. *Wood I. S., Wang B., Lorente-Cebrian S. et al*. Hypoxia increases expression of selective facilitative glucose transporters (GLUT) and 2-deoxy-d-glucose uptake in human adipocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 361. – P. 468 – 473.
1211. *World Health Organization*. Obesity. The WHO Global Database on Body Mass Index, 2008 [Accessed October 22, 2009]. Available at: http://www.who. int/topics/obesity/en/
1212. *Wormald S., Hilton D. J.* Inhibitors of cytokine signal transduction // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 821–824.
1213. *Wright Jr. E., Scism-Bacon J. L., Glass L. C.* Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60. – P. 308–314.
1214. *Wu B. X., Clarke C. J., Hannun Y. A*. Mammalian neutral sphingomyelinases: regulation and roles in cell signaling responses // Neuromolecular Med. – 2010a. – Vol. 12. – P. 320–330.
1215. *Wu B. X., Rajagopalan V., Roddy P. L et al*. Identification and characterization of murine mitochondriaassociated neutral sphingomyelinase (MA-nSMase), the mammalian sphingomyelin phosphodiesterase 5 // J. Biol. Chem. – 2010b. – Vol. 285. – P. 17993–18002.
1216. *Wu G. S., Saftig P., Peters C., El-Deiry W. S.* Potential role for cathepsin D in p53-dependent tumor suppression and chemosensitivity // Oncogene. – 1998. – Vol. 16. – P. 2177–2183.
1217. *Wu X., Motoshima H., Mahadev K. et al.* Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1355–1363.
1218. Xia P., Gamble J. R., Rye K. A. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces adhesion molecule expression through the sphingosine kinase pathway. //Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1998. – Vol. 95. – P. 14196—14201.
1219. *Xia Y., Hill K. E., Burk R. E*. Effect of selenium deficiency on hydroperoxide-induced glutathione release from the isolated perfused rat heart // J. Nutr. – 1985. – Vol. 115. – P. 733—742.

1220. *Xin M., Deng X.* Protein phosphatase 2A enhances the proapoptotic function of Bax through dephosphorylation // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 28859–28867.
1221. *Xing H. R., Kolesnick R.* Kinase suppressor of Ras signals through Thr-269 of c-Raf-1 // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 9733– 9741.
1222. *Xu H., Barnes G. T., Yang Q. et al*. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1821–1830.
1223. *Xu Z., Maroney A. C., Dobrzanski P. et al*. The MLK family mediates c-Jun N-terminal kinase activation in neuronal apoptosis // Mol. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 4713–4724.
1224. *Yamamoto K., Ihijo H., Korsmeyer S.* Bcl2 is phosphorylated and inactivated by an ASK1/Jun N-terminal protein kinase pathway normally activated at G2/M // Mol. Cell. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 8469–8478.
1225. *Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al*. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // Nature. – 2003. – Vol. 423. – P. 762–769.
1226. *Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al*. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 1288–1295.
1227. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al*. The fatderived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 941–946.
1228. *Yamauchi T., Nio Y., Maki T. et al*. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 332–339.
1229. *Yang G., Badeanlou L., Bielawski J. et al*. Central role of ceramide biosynthesis in body weight regulation, energy metabolism, and the metabolic syndrome // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 297. – P. E211–E224.
1230. *Yang Q., Graham T. E., Mody N. et al*. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes // Nature. – 2005. – Vol. 436. – P. 356–362.
1231. *Yang S. I., Lickteig R. L., Estes R et al*. Control of protein phosphatase 2A by simian virus 40 small-t antigen // Mol. Cell. Biol. – 1991.-Vol. 11. – P. 1988–1995.
1232. *Yao B., Zhang Y., Delikat S. et al.* Phosphorylation of Raf by ceramide-activated protein kinase // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 307–310.
1233. *Yassine H. N., Marchetti C. M., Krishnan R. K. et al*. Effects of exercise and caloric restriction on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in older obese adults – A randomized clinical trial // J. Gerontol. A BiolSci. Med. Sci. – 2009. – Vol. 64A. – P. 90—95.
1234. *Ye J., Gao Z., Yin J. et al*. Hypoxia is a potential risk factor for chronic infl ammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and

dietary obese mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293. – P. E1118 – E1128.
1235. *Yesilbursa D., Serdar Z., Serdar A. et al*. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels // Int. J. Obes. – 2005. – Vol. 29. – P. 142—145.
1236. *Yetukuri L., Katajamaa M., Medina-Gomez G., Seppänen-Laakso T., Vidal-Puig A., Oresic M*. Bioinformatics strategies for lipidomics analysis: characterization of obesity related hepatic steatosis.// BMC Syst. Biol.-2007.-Vol. 15.-P. 1-12.
1237. *Yip J., Facchini F. S., Reaven G. M.* Resistance to insulin-mediated glucose disposal as a predictor of cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 2773–2776.
1238. *Yonezawa K., Tokunaga C., Oshiro N., Yoshino K.* Raptor, a binding partner of target of rapamycin // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 313. – P. 437–441.
1239. *You J. S., Park J. Y., Zhao X. et al.* Relationship among serum taurine, serum adipokines, and body composition during 8—week human body weight control program // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – Vol. 776. – P. 113–120.
1240. *Youn B. S., Kloting N., Kratzsch J. et al*. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 372 – 377.
1241. *Yu C., Chen Y., Cline G. W. et al*. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 50230–50236.
1242. *Yuan M., Konstantopoulos N., Lee J. et al.* Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta // Science. – 2001. – Vol. 293. – P. 1673–1677.
1243. *Yuan Y., Jiao X., Lau W. B. et al*. Thioredoxin glycation: a novel post-translational modification that inhibits its antioxidant and organ protective actions // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 49. – P. 332–338.
1244. *Yudkin J. S., Eringa E., Stehouwer C. D*. «Vasocrine» signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1817–1820.
1245. *Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S. E., Mohamed-Ali V*. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?//Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148. – P. 209–214.
1246. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al*. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1640 – 1649.
1247. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al.* INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocar-

dial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.
1248. *Yuzefovych L. V., Musiyenko S. I., Wilson G. L., Rachek L. I.* Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. E540—E559.
1249. *Zabolotny J. M., Bence-Hanulec K. K., Stricker-Krongrad A. et al.* PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo // Dev. Cell. – 2002. – Vol. 2. – P. 489–495.
1250. *Zeidan Y. H., Hannun Y. A*. Activation of acid sphingomyelinase by protein kinase Cdelta-mediated phosphorylation // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 11549–11561.
1251. *Zeidan Y. H., Hannun Y. A.* The acid sphingomyelinase/ceramide pathway: biomedical significance and mechanisms of regulation // Curr. Mol. Med. – 2010. – Vol. 10. – P. 454–466.
1252. *Zemel M. B., Bruckbauer A.* Effects of a leucine and pyridoxine-containing nutraceutical on fat oxidation, and oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects // Nutrients. – 2012. – Vol. 4. – P. 529–541.
1253. *Zeyda M., Farmer D., Todoric J. et al*. Human adipose tissue macrophages are of an anti-infl ammatory phenotype but capable of excessive proinflammatory mediator production // Int. J. Obes. (Lond). – 2007. – Vol. 31. – P. 1420 – 1426.
1254. *Zhang B., Berger J., Hu E. et al.* Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-ã gene expression contributes to the anti-adipogenic effects of tumor necrosis factor-α // Mol. Endrocrinol. – 1996. – Vol. 10. – P. 1457–1466.
1255. *Zhang P., Liu B., Jenkins G. M. et al*. Expression of neutral sphingomyelinase identifies a distinct pool of sphingomyelin involved in apoptosis // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 9609–9612.
1256. *Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et a*l. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // Nature. – 1994. – Vol. 372. – P. 425–432.
1257. *Zhang Y., Yao B., Delikat S. et a*l. Kinase suppressor of Ras is ceramide-activated protein kinase // Cell. – 1997. – Vol. 89. – P. 63—72.
1258. *Zhang Z., Miyatake S., Saiki M. et al*. Selenium and glutathione peroxidase mRNA in rat glioma // Biol. Trace Elem. Res. – 2000. – Vol. 71. – P. 67—76.
1259. *Zhao K., Zhao G. M., Wu D. et al*. Cell-permeable peptide antioxidants targeted to inner mitochondrial membrane inhibit mitochondrial swelling, oxidative cell death, and reperfusion injury // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 34682–34690.
1260. *Zheng W., Kollmeyer J., Symolon H. et al*. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: lipidomic analysis, metabo-

lism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1758. – P. 1864—1884.
1261. *Zhou H. L., Summers S. K., Birnbaum M. J., Pittman R. N.* Inhibition of Akt kinase by cell-permeable ceramide and its implications for ceramide-induced apoptosis // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 16568–16575.
1262. *Zierath J., Livingston J., Thorne A. et al.* Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signaling through the insulin receptor substrate-1 pathway // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1343-1354.
1263. *Zimmerman K. C., Bonzon C., Green D. R.* The machinery of programmed cell death // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 92. – P. 57– 70.
1264. Zinda M. J., Vlahos C. J., Lai M. T. Ceramide induces the dephosphorylation and inhibition of constitutively activated Akt in PTEN negative U87mg cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 280. – P. 1107–1115.
1265. *Zingg J. M., Hasan S. T., Meydani M.* Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin // Biofactors. – 2013. – Vol. 39. – P. 101—121.
1266. *Zundel W., Giaccia A.* Inhibition of the anti-apoptotic PI(3)K/Akt/Bad pathway by stress // Genes. Dev. – 1998. – Vol. 12. – P. 1941–1946.
1267. *Zundel W., Swiersz L. M., Giaccia A.* Caveolin 1-mediated regulation of receptor tyrosine kinase-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity by ceramide // Mol. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 1507–1514.
1268. *Zwaal R. F., Schroit A. J.* Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 1121–1132.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений..... 3
Введение..... 10

Часть 1. Биохимия голодания и ожирения (обзор литературы)..... 14
1.1. Ожирение – актуальная медико-социальная проблема… ….. 14
1.1.1. Диетотерапия как метод профилактики и лечения ожирения..... 15
1.1.2. Эволюция режимов голодания как метода лечения ожирения у человека..... 17
1.1.3. Основные недостатки существующих диетических программ..... 19
1.1.4. Современные тенденции в лечебном голодании при ожирении у человека..... 20
1.1.5. Антиоксиданты в комплексной терапии ожирения..... 29
1.1.5.1. Рационы с высоким содержанием естественных антиоксидантов..... 30
1.1.5.2. Антиоксидантные эффекты овощей, фруктов, зерновых и орехов..... 30
- Жирные кислоты..... 32
- Витамины..... 34
- Фитохимические соединения. Полифенолы..... 35
- Пребиотики и пробиотики..... 43

1.2. Метаболический ответ на голодание у лабораторных животных..... 44
1.2.1. Фазы голодания..... 44
1.2.2. Голодание и экспрессия генов..... 45
1.2.3. Особенности эндокринного статуса организма при голодании..... 47
1.2.4. Перенаправление потоков основных метаболитов в организме при голодании..... 49
- Изменение спектра липопротеидов сыворотки крови при голодании..... 54
- Влияние голодания на транспорт ацил-КоА в матрикс митохондрий..... 55
- Кетогенез при голодании..... 56
- Голодание и ядерный рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (PPAR) гепатоцитов..... 58
- Влияние голодания на соотношение митохондриального и пероксисомального окисления жирных кислот в печени..... 59

- Состояние процессов перекисного окисления липидов и функциональная активность системы антиоксидантной защиты печени при голодании……. 61
- Продукция ФНО-α жировой тканью при голодании..…… 65
- Изменение баланса между пролиферацией и апоптозом клеток организма при голодании……. 66

1.3. Сфинголипиды – новый класс сигнальных молекул липидной природы…….……..... 67

1.3.1. Химическая структура и метаболизм сфинголипидов …..... 70

1.3.2. Сфинголипиды и их роль в сигнализации. Сфингомиелиновый цикл..……..... 74

1.3.3. Роль сфинголипидов в кластеризации рецепторов клеточної поверхности. Асимметрия липидного состава наружного и внутреннего листков бислоя плазматической мембраны……....……... 76

- Рафты – липидные микродомены плазматической мембраны..……..... 77
- Сигнализация сфинголипидами через мембранные макродомены (богатые церамидом мембранные платформы)……..... 78
- Сигнализация сфинголипидами через кавеолы …..…….. 79

1.4. Церамид – медиатор апоптоза……..……..……... 79

1.4.1. Топология образования церамида……. 81

1.4.2. Изоферменты сфингомиелиназы, которые продуцируют церамид, участвующий в сигнальной трансдукции..……. 81

1.4.3. Церамид и его молекулы-мишени..……..……..... 84

1.4.4. Сфинголипид-опосредованная регуляция апоптоза на уровне митохондрий……..... 87

1.5. Жировая ткань, как эндокринный орган……..……. 90

1.5.1. Лептин…… 91

- Сигнализация лептином..…… 92
- Резистентность к лептину при ожирении..…… 93

1.5.2. Адипонектин..…….. 96

1.5.3. Резистин..……. 97

1.5.4. Ретинол-связывающий белок-4..…… 98

1.5.5. Жировая ткань как источник провоспалительных цитокинов……..... 98

- Фактор некроза опухоли-α…….. 98
- Интерлейкин-6…….. 100

1.6. Дисфункции адипоцитов – первичное звено в патогенезе ожирения…...……..…… 100

1.6.1. Факторы, влияющие на массу висцерального жира..……. 102

1.6.2. Висцеральное ожирение как фактор риска сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний..... 102
1.6.3. Особенности метаболизма адипоцитов висцерального и подкожного жира..... 103
1.6.4. Патогенез дисфункций жировой ткани..... 106
- Накопление преимущественно висцерального жира и его эктопическое отложение..... 106
- Увеличение размеров адипоцитов и нарушения адипогенеза..... 107
- Гипоксия жировой ткани..... 107
- Метаболические расстройства жировой ткани..... 108
- Роль стресс-респонсивных сигнальных путей в опосредовании дисфункций жировой ткани 109
- Связь дисфункций жировой ткани с секрецией ею цитокинов и адипокинов 111
- Воспалительные явления в жировой ткани 111
- Роль сигнализации инсулином в адипоцитах и нарушений метаболизма адипоцитов в механизме развития ожирения 115

1.7. Молекулярные механизмы сигнализации инсулином и формирование резистентности тканей к инсулину при ожирении..... 117
1.7.1. Синтез инсулина в β-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы..... 117
1.7.2. Классический путь проведения сигнала от инсулина в инсулин-респонсивных тканях..... 117
1.7.3. Молекулярные основы формирования резистентности к инсулину при ожирении..... 119
1.7.4. Механизмы формирования резистентности к инсулину адипоцитов при ожирении..... 119
1.7.5. Механизмы формирования резистентности к инсулину клеток скелетных мышц и печени при алиментарном ожирении..... 120
- Повышение концентрации НЭЖК в крови..... 120
- Значение аккумуляции висцерального жира и накопления внутриклеточного ТАГ в формировании резистентности к инсулину..... 126
- Эндокринно-воспалительный аспект в механизмах формирования резистентности к инсулину..... 127
- Роль макрофагов в усилении флогогенности жировой ткани..... 129
- Роль вазокринных факторов..... 130
- Окислительный стресс в механизме нарушения сигнализации инсулином..... 131

- Дисфункции митохондрий, обусловленные окислительным стрессом, в механизме нарушения сигнализации инсулином..... 137
- Активации стресс-чувствительных сигнальных путей в механизме формирования резистентности к инсулину скелетных мышц..... 139

1.8. Роль сфинголипидов в формировании резистентности к инсулину при ожирении..... 142

1.8.1. Аккумуляция при ожирении в печени и мышцах насыщенных жирных кислот – предшественников (синтеза) церамидов..... 143

1.8.2. Влияние церамидов на активность молекул-медиаторов проведения сигнала от инсулина..... 146

- Церамиды и активность IRS-1..... 146
- Церамиды и активность PI3-киназы..... 146
- Церамиды и активность протеинкиназы Akt/ПКВ..... 146
- Церамиды и активность JNK и IkKβ..... 149

Часть 2. Сфинголипиды печени в динамике голодания (экспериментальное исследование)..... 152

2.1. Дизайн эксперимента..... 152

2.2. Материалы исследования..... 152

2.3. Методы исследования..... 153

2.4. Функциональное состояние сфингомиелинового цикла и активность свободнорадикального окисления липидов в печени крыс на разных фазах голодания..... 154

2.4.1. Основные эндокринно-метаболические сдвиги в организме крыс на I и II фазах голодания..... 154

2.4.2. Метаболиты сфингомиелинового цикла и активность нейтральной сфингомиелиназы в печени крыс на I и II фазах голодания..... 158

2.4.3. Активность процессов перекисного окисления липидов и функциональное состояние системы антиоксидантной защиты печени крыс на I и II фазах голодания..... 163

Заключение..... 176

Список литературы..... 178

Научное издание

Кузьменко Дмитрий Иванович
Удинцев Сергей Николаевич
Серебров Владимир Юрьевич
Климентьева Татьяна Константиновна

БИОХИМИЯ ГОЛОДАНИЯ И ОЖИРЕНИЯ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Редактор В. А. Лузина
Корректор И. А. Зеленская
Ответственный за выпуск Е.М. Харитонова

Редакционно-издательский отдел
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
факс. 8(382-2) 51-53-15
E-mail: otd.redactor@ssmu.ru

Подписано в печать 25.12.2014 г.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 16,9
Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2