

Е.В. Терешина

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ ВОЗРАСТНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА. ГИПОТЕЗА

Российский НИИ геронтологии Росздрава, Москва 129226, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: winterel@mtu-net.ru

Повышенное содержание жирных кислот (преимущественно пальмитиновой кислоты) в околоклеточном пространстве — причина аккумуляции триглицеридов в нежировых тканях, гипергликемии, липотоксичности и глюкозотоксичности, развития окислительного стресса, т.е. симптомов, характерных для гиперфагии, гиподинамии и старения. Хроническое повышение уровня жирных кислот в крови является следствием отсутствия в организме системы регулирования их гомеостаза. Возрастание уровня жирных кислот начинается после окончания периода роста и связано, по-видимому, с резистентностью к лептину. Механизм возрастного снижения чувствительности к лептину неизвестен, но, возможно, он является проявлением генетической программы и осуществляется на уровне ядерных рецепторов. Гиперфагия и гиподинамия усиливают естественную возраст-зависимую тенденцию хронического недорасхождения такого энергетического субстрата, как жирные кислоты.

Ключевые слова: жирные кислоты, метаболизм, окислительный стресс, старение.

Системный подход рассматривает организм как иерархически организованную структуру [1], постепенное разрегулирование которой сопровождается разрушением ее микро- и макроэлементов: биополимеров, органелл, клеток, тканей. Согласно основным положениям свободно-радикальной теории старения, впервые сформулированной Харманом в 1956 г. [23] и основывающейся на том, что старение — это прогрессирующий деструктивный процесс, свободные радикалы кислорода (СРК) инициируют цепную реакцию повреждения биополимеров и служат поэтому основным фактором старения организмов. Многочисленными исследованиями, проведенными в том числе и в нашей стране [2, 6], убедительно показано, что по мере старения организма нарастает интенсивность окислительного повреждения биомолекул и тканей, и развивается окислительный стресс (ОС). Показателем ОС признано увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов. Другим маркером ОС является возрастание количества клеток, уходящих при старении в апоптоз. В большинстве случаев программу самоубийства клетки запускает разрушение митохондрий, которое является следствием их окислительного повреждения. В.П. Скулачев пред-

положил существование цепочки событий: «митоптоз — апоптоз — фенотоз» [5].

Развитие ОС обычно рассматривают как результат нарушения баланса между продукцией оксидантов и активностью системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Согласно распространенной точке зрения, возрастание ОС при старении является следствием снижения эффективности АОЗ, в результате чего создаются условия для неконтролируемого увеличения количества оксидантов. Между тем, известно, что прооксидантный статус клетки — непереносимое условие [15] ее пролиферации, в которой принимает участие перекись водорода. Активность каталазы регулируется гормоном роста [10, 24]. После окончания периода роста концентрация гормона роста в крови постепенно снижается, а прооксидантный статус сохраняется только в некоторых клетках, например в клетках эпителия желудка [33]. В ряде тканей старых животных действительно снижается активность Zn/Cu супероксиддисмутазы [28], но этот факт можно объяснить как утрату необходимости контролировать продукцию перекиси водорода в клетке. В упомянутых клетках желудочного эпителия активность этого фермента с возрастом не изменяется. Недостаток низкомолекулярных антиоксидантов, таких как аскорбат, β -каротен, α -токоферол способствует усилению свободно-радикального окисления [7]. Однако практически неизвестно, как изменяется содержание этих соединений в организме с возрастом, тем более что эти вещества являются нутриентами, т.е. поступают в организм извне, и их содержание легко может быть поэтому восполнено, но это все-таки не останавливает процесс старения. Поэтому в настоящей работе высказывается предположение о том, что ОС возникает не вследствие возрастного снижения активности АОЗ, а из-за возрастного увеличения генерации оксидантов, с которым АОЗ не в состоянии справиться даже, если бы уровень АОЗ во всех тканях сохранялся на прежнем уровне, характерном для молодого организма. Если закономерность именно такова и основным фактором развития возрастного ОС является возрастание уровня оксидантов, то надо понять причину возрастания при старении продукции именно оксидантов.

Согласно схеме «митоптоз — апоптоз — фенотоз», причина старения ассоциируется со спонтанной гиперпродукцией супероксиданиона в электрон-транспортной (ЭТЦ) цепи митохондрий. Уязвимым местом здесь является вопрос о спонтанности. Соответствующее сомнение уже было высказано В.К. Кольтовером [4], который полагает, что гиперпродукция супероксиданиона в митохондриях может быть индуцированной. Если это верно, то причину старения нужно искать в факторах, повышающих продукцию СРК. Этот автор обратил внимание на то, что, помимо митохондрий, СРК продуцируются и другими органеллами клетки, например, пероксисомами и микросомами, и в этом участвуют также разнообразные ферментативные и неферментативные системы клетки.

Вопрос о том, какие именно факторы повышают при старении организма продукцию СРК, остается открытым. В предлагаемой гипотезе высказывается предположение, что фактором, обуславливающим развитие возрастного ОС, является изменение метаболизма жирных кислот.

Как известно, СРК представляют собой продукты одно- и двухэлектронного спонтанного или ферментативного восстановления кислорода в присутствии ионов переходных металлов (меди и железа). При одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода образуется супероксиданион $O_2^{\cdot -}$. Концентрация $O_2^{\cdot -}$ низка вследствие его спонтанной или ферментативной дисмутации с образованием перекиси водорода H_2O_2 . При взаимодействии супероксиданиона с перекисью водорода образуется гидроксиланион (реакция Фентона): $O_2^{\cdot -} \rightarrow H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot}$. В липидном матриксе OH^{\cdot} взаимодействует с ненасыщенными жирными кислотами, акцептируя водород ЛН. Последующее окисление радикала L^{\cdot} кислородом завершается образованием липоперекисей $LOOH$ [21]. Липоперекиси относительно устойчивы, они мигрируют по организму, достигая мест, где содержатся ионы железа. Здесь они подвергаются одноэлектронному восстановлению и последующей окислации с образованием пероксильных радикалов $OLOO^{\cdot}$, которые инициируют цепную реакцию своего собственного образования. Образование липоперекисей и пероксильных радикалов происходит в цепочке реакций: $O_2^{\cdot -} \rightarrow H_2O_2 \rightarrow OH^{\cdot} \rightarrow LOOH \rightarrow OLOO^{\cdot}$, где ионы железа необходимы при образовании супероксиданиона, липоперекисей и пероксильного радикала. В местах, где содержится двухвалентное железо, процесс образования липоперекисей может протекать спонтанно без участия ферментов. Основной мишенью действия оксидантов являются биомолекулы: липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Но наиболее уязвимы для СРК ненасыщенные жирные кислоты, которые являются легко окисляемыми субстратами, а липоперекиси, образующиеся в процессе окисления ненасыщенных ЖК, усиливают повреждающее действие оксидантов.

С возрастом в организме увеличивается содержание железа, причем у мужчин процесс накопления железа длится всю жизнь, а у женщин он интенсифицируется в постменопаузальном периоде [57]. Это указывает на то, что спонтанное и/или ферментативное окисление липидов с возрастом увеличивается. Хотя механизмы аккумуляции железа изучены еще недостаточно, можно предположить, что сама аккумуляция железа могла бы быть вызвана работой гомеостатической системы, направленной на интенсификацию процесса окисления липидов, которые продолжают накапливаться в стареющем организме.

Старение сопровождается аккумуляцией различных продуктов окислительного повреждения. К.Б. Бекман и Б.Н. Эймс охарактеризовали старение в терминах «аккумуляции, модификации и утраты»: аккумуляции конечных продуктов окисления, модификации существующих структур, утраты функциональной активности [8]. Не во всех тканях и не все биомолекулы претерпевают окислительную деструкцию. Например, в постмитотических соматических клетках практически не обнаруживаются продукты окислительного повреждения белков [48]. Некоторые аминокислоты в белках особо чувствительны к окислению, и в боковых цепях образуются карбонильные производные [52]. Карбонильные производные трудно определяются, так как поврежденные полимеры быстро деградируют, но все же удалось показать, что с возрастом их количество растет экспоненциально [53]. Белки, ставшие мишенью непосредственного действия оксидантов, не образуют внутриклеточных скоплений. Белки, формирующие перекрестные сшивки с липидами, т.е. продукты повреждения липидными перекисями, остаются недоступными для действия механизмов самоочистки клетки. Поэтому одним из маркеров старения является липофусцин, внутриклеточные скопления которого могут составлять до 50% от ее содержимого [58]. Образование липофусцина инициируется железом [39] и является прямым следствием липидной перекислации [58]. Когда железо включается в состав липофусцина, он сам инициирует собственное образование.

Стабильной модификации подвергаются в основном долгоживущие экстрацеллюлярные белки, такие как коллаген, кристаллин и эластин, но в этом случае модифицирующим агентом являются уже не продукты перекисного окисления липидов, а глюкоза. В водной среде крови, лимфы и межклеточного пространства липиды находятся в связанном состоянии с альбумином и апопротеидами, и здесь окислительному повреждению со стороны липидов подвергаются только эти белки. Глюкоза взаимодействует с белками, аминокислотами, нуклеиновыми кислотами. При взаимодействии глюкозы с аминокислотами образуются продукты Амадори. Реакция Майларда способствует медленной

продукции высокореактивных токсичных соединений, называемых «конечные продукты прогрессирующего гликозилирования» — AGE (**advanced glycation end products**) [34]. Внеклеточные скопления амилоидного β -пептида (A β) ассоциированы с нейродегенеративным процессом, характерным для старческого возраста (болезнь Альцгеймера). Образование A β также сопряжено с возрастными изменениями обмена глюкозы [18]. Амилоидоз, суть которого состоит в образовании скоплений амилоидных белков, характерен, в частности, для диабетиков, что указывает на прямую связь между повышенным уровнем глюкозы в крови и образованием A β . В мононуклеарных клетках и в микроглии мозга найден рецептор к AGE и A β (RAGE — **receptor AGE**) [49]. Связывание AGE и A β с рецептором индуцирует генерацию оксидантов [51]. A β присуще высокое содержание метионина; эта аминокислота образует свободный радикал, поэтому сам A β непосредственно может выступать как окислитель [25] и активировать каскад апоптоза [27]. Формирование и накопление таких модифицированных продуктов — процесс, который длится в организме годами. Их характерная особенность состоит в том, что они избегают деградации и, кроме того, являются активными индукторами окисления, т.е. интенсифицируют свое собственное воспроизводство. В целом, такие соединения, как AGE, A β , липофусцин, могут быть не только продуктами, но и факторами возрастного ОС.

Итак, липиды являются не только мишенью окисления, но совместно с глюкозой сами модифицируют белки, которые не подвергаются деградации и образуют внутри- и внеклеточные скопления. Кроме того, продукты повреждающего действия липидов и глюкозы сами могут инициировать окисление, что приводит к дальнейшему нарастанию ОС. На этом основании можно считать, что липиды и глюкоза являются ведущими факторами в развитии возрастного ОС, причем глюкоза становится фактором окисления при ее повышенном содержании в околоклеточном пространстве.

Возрастное нарастание ОС сопровождается ростом числа клеток, уходящих в апоптоз [29], поэтому апоптозы можно рассматривать как следствие ОС. На поздних этапах старения этот процесс интенсифицируется [17]. Показано, что индукторами апоптозов могут выступать насыщенная пальмитиновая кислота и глюкоза в случае их высокого содержания во внеклеточном пространстве. Это явление получило название «липотоксичность» и «глюкозотоксичность» [37, 14]. Следует подчеркнуть, что апоптозы инициируются не только лизисом митохондрий, но и другими механизмами, в которых митохондрии не участвуют. Пальмитиновая кислота вызывает апоптоз, не изменяя генерацию оксидантов [36], либо индуцируя ее [26]. Механизм индукции апоптозов глюкозой еще недостаточно изучен.

Таким образом, основные события возрастного ОС идут на фоне усиленной липидной перекисидации, повреждающего действия глюкозы и липоперекисей, а также роста числа апоптозов, индуцируемых этими продуктами, пальмитиновой кислотой и глюкозой. Исходя из вышеизложенного, одну из причин развития возрастного окислительного стресса, по нашему мнению, следует искать среди факторов, приводящих к повышенному содержанию липидов и глюкозы в околоклеточном пространстве.

В последнее время в связи с «эпидемией» ожирения в США исследованию метаболизма углеводов и жиров стали уделять более пристальное внимание. Выяснилось, что гиперфагия и гиподинамия приводят в конечном итоге к аккумуляции триглицеридов в клетках нежировых тканей и, прежде всего, в скелетной и сердечной мышце и печени [11]. При гиперфагии и гиподинамии фактором, способствующим появлению жировых отложений в цитоплазме нежировых тканей, оказывается повышенное содержание в крови жирных кислот [9], которое, по-видимому, обусловлено нарушением баланса между их поступлением в организм и расходом.

Механизм аккумуляции жира в цитоплазме нежировых клеток все еще не вполне выяснен. Жирные кислоты способны преодолевать такой барьер, как плазматическая мембрана. Лептин (гормон жировой ткани) и инсулин контролируют систему транслоказ [38], обеспечивающих облегченный перенос жирных кислот через мембрану, но даже резистентность к этим гормонам не препятствует проникновению жирных кислот в клетку. Лептин активизирует карнитин-пальмитоил-трансферазу-1, которая связывает жирную кислоту с карнитином, а последний переносит ее через мембрану митохондрий, и этот процесс строго регулируется. Резистентность к лептину, по-видимому, не допускает превышения некоего стационарного предела окисления и, следовательно, утилизации избыточного количества жирных кислот в митохондриях. Поэтому, как можно предположить, возникает ситуация, когда, вследствие повышенного содержания жирных кислот в околоклеточном пространстве, их поток в клетку усиливается (из-за повышения содержания жирных кислот в организме ввиду их недорасходования), а при одновременной резистентности к лептину окисление жирных кислот остается на прежнем уровне. В клетке из жирных кислот, не израсходованных на β -окисление, сначала синтезируются фосфолипиды, а затем триглицериды, которые аккумулируются в цитоплазме. Внутриклеточные триглицериды в нежировых тканях содержат преимущественно пальмитиновую кислоту [22]. Из пальмитиновой кислоты синтезируется сфингомиелин, который является основным компонентом мембранных рафтов [44], участвующих в регуляции активности мембранных рецепторов. Синтез сфингоми-

елина, зависящий от содержания в клетке пальмитиновой кислоты, осуществляется по пути «пальмитиновая кислота → церамид → сфингомиелин». Именно путь синтеза церамида из пальмитиновой кислоты приводит к оксидативному апоптозу [43]. Церамид является индуктором апоптоза как по окислительному пути (церамид блокирует комплекс III ЭТЦ, вызывая усиленную генерацию оксидантов) [20], так и без вовлечения митохондрий [36]. Накопление триглицеридов в кардиомиоцитах ассоциировано со снижением синтеза кардиолипина и изменением дыхательной функции митохондрий, так как цитохром с оксидаза комплекса IV ЭТС связана с кардиолипином. Изменение структуры мембраны митохондрий приводит к высвобождению цитохрома с и к апоптозу без участия оксидантов [41]. Таким образом, аккумуляция пальмитиновой кислоты в клетках нежировых тканей ведет к повышению синтеза церамида и снижению синтеза кардиолипина, что индуцирует апоптоз, и к изменению активности рецепторов. В связи с этим аккумуляция в клетках триглицеридов (сами триглицериды не индуцируют апоптоз) рассматривают как попытку организма избежать эффекта липотоксичности [37].

Сфингомиелин и пальмитиновая кислота проявляют высокую аффинность к холестерину. Увеличением содержания сфингомиелина и пальмитиновой кислоты в мембране можно объяснить ассоциированное с возрастом накопление в мембранах холестерина [16], а также изменение чувствительности инсулинового рецептора [55]. Инсулиновый рецептор связан с мембранными рафтами, и изменение состава рафтов влияет на его чувствительность. Аккумуляция триглицеридов в нежировых тканях и сопряженное с этим снижение чувствительности инсулинового рецептора ведет к возникновению резистентности к инсулину и гипергликемии, т.е. к повышенному содержанию глюкозы в крови [42]. Значение повышенного уровня жирных кислот плазмы во внутриклеточной аккумуляции триглицеридов и резистентности к инсулину в миоцитах показана в прямых экспериментах при инфузии жировой эмульсии интралипида и гепарина [46]. Интралипид содержит триглицериды, а гепарин активирует в крови липазу, которая их гидролизует. Таким образом, избыток жирных кислот и, прежде всего, пальмитиновой кислоты приводит к внутриклеточным отложениям триглицеридов, резистентности к инсулину, усилению генерации СРК и апоптозу. При гиперфагии и гиподинамии ОС развивается тогда, когда возрастание уровня жирных кислот и глюкозы в крови принимает хронический характер.

Аккумуляция жира в нежировых тканях происходит и при старении. К концу среднего возраста (45–55 лет) масса жировой ткани у человека достигает максимального значения, а затем начинает постепенно снижаться. Потеря жира, аккумулированного в жировой ткани, интенсифицируется после 75 лет [12]. Несмотря на то, что

в старости общее количество жира в теле снижается, его относительное содержание либо не изменяется, либо возрастает [31]. Отмечено, что с возрастом образуются внутриклеточные скопления триглицеридов в скелетной мышце, кардиомиоцитах, гепатоцитах, спленоцитах, в костном мозге, тимусе, β -клетках поджелудочной железы [3, 13, 56].

Сразу после рождения человека уровень жирных кислот в крови очень высок, но он постепенно снижается в течение 25 лет [47], т.е. по мере завершения роста. В последующий период жизни уровень жирных кислот в крови непрерывно нарастает. В распределении жирных кислот в организме человека участвуют преимущественно два гормона: гормон роста, который контролирует мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, и лептин, который контролирует β -окисление жирных кислот в митохондриях. Если при ожирении резистентность к лептину вызывается повышенным уровнем жирных кислот в крови [54], то к концу периода роста содержание их в крови минимально. Показано, что, когда крысы достигают половой зрелости, они становятся чрезвычайно резистентными к лептину [45]. По-видимому, следует допустить существование некоего фактора, снижающего чувствительность клеток к этому гормону в конце периода роста, так как уровень жирных кислот не может оказывать влияние на чувствительность к гормону в это время. После окончания роста и при переходе в «стационарный» период начинают увеличиваться размеры жирового депо, которое аккумулирует избыточные жирные кислоты, но, несмотря на депонирование жирных кислот в жировой ткани, их уровень продолжает возрастать. Возможно, обратная связь между поступлением жирных кислот в клетку нежировой ткани и их секрецией в кровь либо нарушается, либо она вообще не существует, т.е. отсутствует механизм поддержания стационарного уровня жирных кислот в крови. Если такое предположение верно, то в этом отношении регуляция метаболизма жирных кислот принципиально отличается от регуляции обмена глюкозы, стационарный уровень которой поддерживается системой гормонов. Под контролем находится, вероятно, только окисление жирных кислот в митохондриях, т.е. внутриклеточная утилизация этого энергетического субстрата. В последние годы исследуются механизмы регуляции потока жирных кислот в организме. Было открыто семейство ядерных рецепторов PPAR (**peroxisome proliferator activated receptor**) — они стали известны в связи со способностью индуцировать пролиферацию пероксисом и канцерогенез в печени в ответ на воздействие ксенобиотиков. Открыты три изоформы PPAR — α , γ и δ , и наиболее изучены свойства рецепторов PPAR α и PPAR γ . Лигандами для рецепторов служат насыщенные, ненасыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты, а продуктами окисления полине-

насыщенных жирных кислот в пероксисомах — эйкозаноиды и простагландины. PPAR γ экспрессируется в адипоцитах и снижает секрецию жирных кислот в кровь из жировой ткани [35]. PPAR α экспрессируется в клетках печени, скелетной и сердечной мышц и действует как «липостат», регулируя процессы внутриклеточного синтеза и β -окисления жирных кислот в митохондриях и пероксисомах [50]. PPAR стимулируются лептином, гормоном роста и инсулином, их экспрессия подчиняется циркадному ритму, они экспрессируются в ответ на прием пищи. Эти рецепторы осуществляют внутриклеточную регуляцию жирных кислот, поддерживая стационарный уровень потребления энергии клеткой, но они, по-видимому, все-таки не участвуют в поддержании гомеостаза жирных кислот на уровне организма.

Ожирение сопровождается развитием системного ОС, при котором симптомы ОС наблюдаются не в одном, а сразу во многих органах и тканях [30]. При этом окисление жира осуществляется также и в жировой ткани при участии цитоплазматических оксидаз [19]. Генерация оксидантов в адипоцитах возрастает параллельно с аккумуляцией жира. Триглицериды жировой ткани не содержат ненасыщенных жирных кислот, поэтому объектами окисления могут стать только мононенасыщенные (олеиновая, пальмитолеиновая) кислоты. В цитоплазме нежировых тканей мононенасыщенная олеиновая кислота не этерифицируется в триглицериды, но она в больших количествах «растворена» в жировых отложениях и может служить здесь объектом окисления [22].

Жир, аккумулируемый в нежировых тканях, не утилизируется, так как нежировые клетки не имеют ферментативных систем, необходимых для его гидролиза. Согласно предлагаемой гипотезе, организм предпринимает попытки справиться с этими балластными триглицеридами, избирая такие способы, как генерация оксидантов, апоптоз и проявление у нежировых клеток адипоцитоподобного фенотипа [32]: оксиданты окисляют уже скопившийся жир, апоптозы предотвращают сам факт аккумуляции жира, а наличие ферментов, свойственных адипоцитам, способствует гидролизу триглицеридов. Апоптозы в скелетной мышце приводят к потере клеточной массы и развитию саркопении. По адипоцитогенному пути дифференцируются прогениторные клетки в костной ткани [40] (что является одной из причин остеопороза) и сателлитные клетки. В печени окисление жировых отложений завершается некрозом ткани («стеатоз \rightarrow стеатогепатоз \rightarrow цирроз») [3]. Под стеатозом понимают непатологическое образование жировых отложений в органе (например, в печени), которое при окислении жира переходит в патологическую форму (стеатогепатоз) и, наконец, развивается некроз ткани (цирроз).

Таким образом, повышенный уровень жирных кислот в крови является причиной аккумуляции триглице-

ридов в клетках нежировых тканей, результатом чего являются апоптозы окислительного и неокислительного генеза, а также резистентность к инсулину. По нашему мнению, повышенный уровень жирных кислот при гиперфагии и гиподинамии является следствием хронического недорасходования этого энергетического субстрата. Аналогичность процессов, имеющих место при гиперфагии, гиподинамии и старении, позволяет предположить, что по окончании роста в организме человека создаются условия для хронического недорасходования энергии. С одной стороны, это способствует запасанию энергетического субстрата в жировой ткани и выполнению репродуктивной функции, но, с другой стороны, становится причиной развития возрастного ОС. Причина самого возрастного повышения уровня жирных кислот в крови еще ждет своего исследования и объяснения.

Заключение

Результаты многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что причиной аккумуляции триглицеридов в клетках нежировых тканей является увеличение содержания в околклеточном пространстве пальмитиновой кислоты — основного субстрата β -окисления в клетке. На фоне аккумуляции триглицеридов реализуются окислительный и неокислительный механизмы апоптоза. Предполагается, что окислительное повреждение митохондрий является в основном индуцированным событием, связанным с синтезом триглицеридов в нежировой клетке, в конечном счете — с метаболизмом жирных кислот.

В настоящей статье высказывается предположение, что причиной развития возрастного окислительного стресса служит повышение уровня жирных кислот в крови, которое начинается после окончания периода роста. Возможно, что стартовой точкой такого повышения является резистентность к лептину, которая «включается» в тот момент, когда уровень жирных кислот достигает минимального значения. По нашему представлению, должен существовать некий фактор, «запускающий» программу стационарного расходования энергии в постмитотических клетках. Возможно, он связан с ядерными рецепторами семейства PPAR. Система распределения жирных кислот в организме очень сложна, отсутствует механизм поддержания их стационарного уровня в крови, в отличие, например от функционирования гомеостаза кальция или глюкозы. В результате возникают условия для хронического недорасходования такого энергетического субстрата, как жирные кислоты. Избыточные жирные кислоты первоначально аккумулируются в жировом депо и/или расходуются на поддержание репродуктивной функции, а затем начинают скапливаться в нежировых тканях.

Несмотря на то, что основной мишенью спонтанного окисления являются полиненасыщенные жирные кислоты, ферментативному окислению могут подвергаться, по-видимому, и мононенасыщенные кислоты, что показано на примере цитоплазматических оксидаз в адипоцитах. В связи с этим масштаб ОС неизмеримо возрастает, так как жировому перерождению подвергаются многие органы и ткани (масса скелетных мышц составляет до 50% от массы соматических клеток), а триглицериды, аккумулируемые в цитоплазме нежировых клеток, содержат значительные количества олеиновой кислоты.

Гиперфагия и гиподинамия характеризуются теми же симптомами, что и старение. Можно предположить, что недорасходование энергии, вызванное этими состояниями, в значительной мере именно поэтому форсирует процесс естественного старения.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.—М.: Медицина, 1990.—381 с.
2. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпиталамина на активность антиоксидантной системы у крыс // Докл. РАН.—1997.—Т. 352.—С. 831–833.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журн. гастроэнт. гепатол. колопроктологии.—2002.—№ 4.—С. 225–229.
4. Кольтовер В.К.. Свободно-радикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтол.—Вып. 2.—1998.—С. 37–42.
5. Скулачев В.П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование концепции Вейсмана (обзор) // Биохимия.—1997.—Т. 62.—С. 1394–1399.
6. Обухова Л.К., Эмануэль И.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии.—1983.—Т. 52.—С. 353–372.
7. Ames B.N. Supplements and tuning up metabolism // J. Nutr.—2004.—Vol. 134.—P. 3164S–3168S.
8. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // *Physiol. Rev.*—1998.—Vol. 78, № 7.—P. 547–581.
9. Boden G., Chen X., Ruiz J. et al. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake // *J. Clin. Invest.*—1994.—Vol. 93.—P. 2438–2446.
10. Brown-Borg H.M., Racoczy S.G., Romanick M.A., Kennedy M.A. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on hepatocyte antioxidative enzymes // *Exp. Biol. Med.*—2002.—Vol. 277.—P. 94–124.
11. Chien D., Dean D., Sahe A.K. et al. Malonyl-CoA content and fatty acid oxidation in rat muscle and liver in vivo // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*—2000.—Vol. 279.—P. E259–E265.
12. Chumlea W.C., Rhynne R.L., Garry P.J. et al. Changes in anthropometric indices of body composition with age in a healthy population // *Am. J. Human. Biol.*—1989.—Vol. 1.—P. 457–460.
13. Cnop M., Gruppig A., Hoorens A. et al. Endocytosis of low-density lipoprotein by human pancreatic β -cells and uptake in lipid-storing vesicles which increase with age // *Am. J. Pathol.*—2000.—Vol. 156.—P. 237–244.
14. Donath M.Y., Gross G.J., Ceresi E. et al. Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes // *Diabetes.*—1999.—Vol. 48.—P. 738–744.
15. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.*—2002.—Vol. 82, № 1.—P.47–95.
16. Edidin M. Membrane cholesterol, protein phosphorylation, and lipid rafts // *Sci. STKE.*—2001.—Vol. 67.—PE1.
17. Egbert A.M. The dwindles: failure to thrive in older patients // *Nutr. Rev.*—2002.—Vol. 54.—P. 525–530.
18. Finch C.E., Cohen D.M. Aging, metabolism, and Alzheimer disease, review and hypothesis // *Exp. Neurol.*—1997.—Vol. 143.—P. 82–102.
19. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.*—2004.—Vol. 114.—P.1752–1761.
20. Ghafourifar P., Klein S.D., Schucht O. Ceramide induced cytochrome c release from isolated mitochondria. Importance of mitochondrial redox state // *J. Biol. Chem.*—1999.—Vol. 274.—P. 6080–6084.
21. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems // *J. Lip. Res.*—1998.—Vol. 39.—P. 1529–1542.
22. Guo Z., Mishura P., Macura S. Sampling the intramyocellular triglycerides from skeletal muscle // *J. Lip. Res.*—2002.—Vol. 42.—P. 1041–1048.
23. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Gerontol.*—1956.—Vol. 11.—P. 298–300.
24. Hauck S., Bartke A. Effects of growth hormone on hypothalamic catalase and CuZn superoxide dismutase // *Free Rad. Biol. Med.*—2000.—Vol. 28.—P. 970–978.
25. Hensley K. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease // *PNAS USA.*—1994.—Vol. 91.—P. 3270–3274.
26. Hickson-Bick D.L., Buja L.M., McMillin J.B. Palmitate-mediated alterations in the fatty acid metabolism of rat neonatal cardiac myocytes // *J. Mol. Cell Cardiol.*—2000.—Vol. 32.—P. 511–519.
27. Jang J.H., Surch Y.L. Beta-amyloid induces oxidative DNA damage and cell death through activation of c-Jun N terminal kinase // *Ann. NY Acad. Sci.*—2002.—Vol. 973.—P. 228–236.
28. Ji L.L., D. Dillon, E. W. Myocardial aging: antioxidant enzyme systems and related biochemical properties // *Am. J. Physiol.*—1991.—Vol. 260 (Regulatory I Integrative Comp. Physiol. 29).—P. R386–R392.
29. Kajstura J., Cheng W., Sacangarajan R. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rat // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*—1996.—Vol. 271.—P. H1215–H1228.
30. Keanely J.F., Jr. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*—2003.—Vol. 23.—P. 434–439.
31. Kehayias J.J., Fiararone M.A., Zhuang H.R. Total body potassium and body fat: relevance to aging // *Am. J. Clin. Nutr.*—1997.—Vol. 66.—P. 904–910.
32. Kirkland J.L., Tchkonina T., Pirtskhalava T. Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? // *Exp. Geront.*—2002.—Vol. 37.—P. 757–767.
33. Klichko V.I., Radyuk S.N., Orr W.C. Profiling catalase gene expression in *Drosophila melanogaster* during development and aging // *Archives of Insect Biochem. Physiol.*—2004.—Vol. 56.—P. 34–50.
34. Lee A.T., Cerami A. Role of glycation in aging // *Ann. NY Acad. Sci.*—1992.—Vol. 663.—P. 63–70.
35. Lefevre P., Chinetti G., Fruchart J.-C. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.*—2006.—Vol. 116.—P. 571–580.
36. Listenberg L., Ory D., Schaffer J. Palmitate induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway // *J. Biol. Chem.*—2001.—Vol. 276.—P. 14890–14895.

37. Listenberg L.L., Han X., Lewis S.E., Cases S. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity // PNAS.—2003.—Vol. 100.—P. 3077–3082.
38. Luiken J.J. F.D., Dyck D.J., Han X.-X. Insulin induces the translocation of the fatty acid transporter FAT/CD36 to the plasma membrane // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.—2002.—Vol. 282.—P. E491–E495.
39. Marzabadi, M.R., Sohal R.S., Brunk U.T. Effect of ferric iron and desferrioxamine on lipofuscin accumulation in cultured rat heart myocytes // Mech. Ageing Dev.—1988.—Vol. 46.—P. 145–157.
40. Meunier P.J., Aaron A., Edouard C. et al. Osteoporosis and the replacement of cell population of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies // Clin. Orthop.—1971.—Vol. 80.—P. 147–154.
41. Ostrander D.B., Speragne G.C., Amoscato A.C. et al. Decreased cardiolipin synthesis corresponds with cytochrome c release in palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis // J. Biol. Chem.—276: 38061–38067, 2001.
42. Pan D.A., Lillioja S., Kriketos A.D. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // Diabetes.—1997.—Vol. 46.—P. 983–988.
43. Paumen M.B., Ishida Y., Muramatsu M. et al. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-1 augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis // J. Biol. Chem.—1997.—Vol. 272.—P. 3324–3329.
44. Pike L.J. Lipid rafts: bringing order to chaos // J. Lip. Res.—2003.—Vol. 44.—P. 655–667.
45. Qian H., Azain M.J., Hartzell D.L. et al. Increased leptin resistance as rats grow to maturity // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1996.—Vol. 219.—P. 160–165.
46. Roden M., Price T.B., Perseghin G. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // J. Clin. Invest.—1996.—Vol. 97.—P. 2859–2865.
47. Rogiers V. Long chain nonesterified fatty acid pattern in plasma of healthy children and young adults in relation of age and sex // J. Lip. Res.—1981.—Vol. 22.—P. 1–6.
48. Sahakian J.A., Szewda L.I., Friguet B. Aging of the liver: proteolysis of oxidatively modified glutamine synthetase // Arch. Biochem. Biophys.—1995.—Vol. 318.—P. 411–417.
49. Schmidt A.M., Hori O., Cao R. et al. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products // Diabetes.—1996.—Vol. 45, Suppl. 3.—P. S77–S80.
50. Semple R.R., Krishna V., Chatterjee R. et al. PPAR γ and human metabolic disease // J. Clin. Invest.—2006.—Vol. 116.—P. 581–598.
51. Smith M.A., Sayre L.M., Monnier V.M. et al. Radical ageing in Alzheimer's disease // Trends Neurosci.—1995.—Vol. 18.—P. 172–176.
52. Stadtman E.R., Oliver C.N. Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences // J. Biol. Chem.—1991.—Vol. 266.—P. 2005–2008.
53. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // Science.—1992.—Vol. 257.—P. 1220–1224.
54. Steinberg G.R., Dyck D.J. Development of leptin resistance in rat soleus muscle in response to high-fat diets // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.—2000.—Vol. 279.—P. E1374–E1382.
55. Summers S.A., Nelson D.H. A role of sphingolipid in producing the common features of type 2 diabetes, metabolic syndrome X, and Cushing's syndrome // Diabetes.—2005.—Vol. 54.—P. 591–602.
56. Tucker M.Z., Turcotte L.P. Aging is associated with elevated muscle triglyceride content and increased insulin-stimulated fatty acid uptake // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.—2003.—Vol. 285.—P. E827–E835.
57. Verceletti G.M. A balanced budget - evaluating the iron economy // Clin. Chem.—1996.—Vol. 42.—P. 657–660.
58. Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores // Free Radical Biol. Med.—1996.—Vol. 21.—P. 871–888.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 59–65

H.V. Tereshina

A ROLE OF FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN AGING. A HYPOTHESIS

Russian Research Institute on Gerontology, 16 ul. 1 Leonova, Moscow 129226, Russia;
e-mail: winterel@mtu-net.ru

Elevated contents of fatty acids predominantly of the palmitic acid in the extracellular medium is the cause of the triglyceride accumulation in nonadipose tissues that is followed by hyperglycemia, lipotoxicity, glucosotoxicity and the development of oxidative stress. These symptoms characterize hypodynamic and hyperphagia states and aging. It is supposed that the chronic augmentation of the free fatty acid's level in blood that starts immediately after the body growing stops is a consequence of the impairment in fat homeostasis and is associated with the leptin resistance. Hypodynamic and hyperphagia make this age associated tendency more evident.

Key words: fatty acids, metabolism, aging, oxidative stress.