

Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину

В.Н.ТИТОВ✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А
✉vn_titov@mail.ru

Биологическая роль инсулина – регуляция метаболизма в первую очередь жирных кислот (ЖК) и во вторую – глюкозы; инсулин регулирует превращение в филогенезе плотоядных (рыбоядных) животных океана в травоядных на суше. Семь этиологических факторов синдрома резистентности к инсулину: 1) соматические клетки не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглощать ЖК; поглощение клетками ЖК всегда более активно. Чтобы клетки поглощали глюкозу, инсулин лишает их возможности поглощать ЖК в форме незатерифицированных ЖК (НЭЖК); 2) инсулин обеспечивает наиболее высокую производительность митохондрий в наработке аденозинтрифосфата (АТФ) и высокие параметры кинетики особей. Инсулин опосредованно регулирует метаболизм клетками глюкозы; глюкоза – субстрат для синтеза олеиновой мононенасыщенной ЖК. Среди длинноцепочечных ЖК митохондрии окисляют ее наиболее активно, нарабатывая АТФ; 3) инсулин не может блокировать освобождение в среду НЭЖК, если в висцеральных жировых клетках сальника липолиз активировал филогенетически более ранний гормон. Инсулин блокирует липолиз только в подкожных адипоцитах; 4) биохимическая активность пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) низкая; высока она у олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). В становлении биологической функции локомоции инсулин экспрессирует синтез de novo двух ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Они превращают всю синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК в высокоактивную олеиновую МЖК; 5) инсулин превращает в олеиновую МЖК только пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали из глюкозы de novo, но не НЖК плотоядной (мясной) пищи; 6) клетки поглощают ЖК в форме олеиновых триглицеридов путем апоЕ/В-100-эндоцитоза много активнее, чем пальмитиновые триглицериды путем апоВ-100-эндоцитоза; 7) недостаток наработки митохондриями АТФ в биологической функции трофологии при окислении митохондриями пальмитиновой НЖК приходится компенсировать путем активации биологической функции адаптации, биологической реакции эндотрофии, липолиза в висцеральных жировых клетках сальника и освобождения НЭЖК. Высокий уровень в крови НЭЖК – наиболее частая причина синдрома резистентности к инсулину.

Ключевые слова: инсулин, жирные кислоты, глюкоза, резистентность к инсулину, филогенез.

Для цитирования: Титов В.Н. Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину. Consilium Medicum. 2018 (4): 68–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.68-74

Review

Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development

V.N.Titov✉

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

✉vn_titov@mail.ru

Abstract

Biological role of insulin is metabolic processes regulation of, firstly, fatty acids (FA) and, secondly, of glucose. Insulin is known to regulate phylogenetic transformation of sarcophagous (ichthyophagous) animals of the ocean to herbivorous animals on land. Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome: 1) somatic cells do not absorb glucose while they are able to absorb FA; FA absorption is always more active. To force cells to absorb glucose insulin deprives them of FA in non-esterified FA form (NEFA) absorption opportunity; 2) insulin warrants the highest mitochondria productivity in adenosine triphosphate (ATP) production and high animal unit kinetics parameters. Insulin indirectly regulates glucose metabolism; glucose is a substrate for olein monounsaturated FA synthesis. Among long chain FA mitochondria oxidize it most actively, producing ATP; 3) insulin cannot block NEFA release if lipolysis in visceral fatty omentum cells was activated by phylogenetically earlier hormone. Insulin blocks lipolysis only in subcutaneous adipocytes; 4) biochemical activity of palmitic saturated FA (SFA) is low; it is high in olein monounsaturated FA (MFA). In such biological function as locomotion development insulin expresses de novo synthesis of two enzymes: palmitoyl-CoA-elongase and stearoyl-CoA-desaturase. These enzymes turn all hepatocyte synthesized palmitate SFA to highly active olein MFA; 5) insulin turns to olein MFA only palmitate SFA which was synthesized from glucose de novo but not from meat food SFA; 6) cells absorb FA in olein triglycerides form by apoE/B-100-endocytosis more actively than palmitate triglycerides by apoB-100-endocytosis; 7) lack of ATP mitochondria production in trophology biologic function in mitochondria oxidation of palmitate SFA is to be compensated by biologic adaptation function activation, biologic endotrophy reaction, lipolysis in visceral fatty omentum cells and NEFA release. High NEFA serum level is the most common reason for insulin resistance syndrome.

Key words: insulin, fatty acids, glucose, insulin resistance, phylogenesis.

For citation: Titov V.N. Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 68–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.68-74

В стремлении понять этиологические факторы филогенеза и патогенез синдрома инсулинорезистентности (ИР) мы просмотрели литературу последних десятилетий, однако обсуждение проблемы длится намного дольше [1–3]. Что же действительно произошло в филогенезе и происходит in vivo в онтогенезе при становлении синдрома ИР? Мы предлагаем: а) по-иному изложить формирование на ступенях филогенеза семи этиологических факторов синдрома ИР;

б) разобрать последовательность становления симптомов в синдроме ИР, взаимосвязь биохимических и функциональных нарушений;

в) понять причины столь широкого распространения синдрома ИР в популяциях развитых стран мира.

Мы предлагаем синдром ИР (метаболическую пандемию, болезнь цивилизации) рассмотреть в свете предложенной нами филогенетической теории общей патологии. По мне-

нию Д.И.Менделеева, «нет ничего более практичного, чем хорошая теория».

Руководствуясь филогенетической теорией общей патологии, мы выделили семь основных «метаболических пандемий» и 7 основных биологических функций. Метаболическими пандемиями являются:

- 1) атеросклероз и атероматоз – два разных, афизиологичных сочетанных процесса;
- 2) метаболическая артериальная гипертензия;
- 3) синдром ИР;
- 4) метаболический синдром;
- 5) ожирение;
- 6) неалкогольная жировая болезнь печени;
- 7) эндогенная гиперурикемия.

Общим для всех афизиологичных состояний (за исключением эндогенной гиперурикемии) является значимое нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК). Согласно этиологическим факторам, сформированным на ступенях филогенеза, метаболические пандемии в этиологии своей принципиально разные, несмотря на выраженное сходство патогенеза в онтогенезе каждого пациента [4]. Согласно патофизиологии синдром – это не произвольное сочетание симптомов, а симптомокомплекс, который объединяет единый патогенез.

Филогенетическая теория общей патологии, биологическая функция трофологии и реакции экзо- и эндотрофии

Филогенез мы представляем как единый анамнез всего живого на протяжении примерно 4 млрд лет. В процессе эволюции (филогенеза) отдельно, далеко не одновременно, произошло формирование биологических функций; мы насчитали их 7:

- 1) биологическая функция трофологии;
- 2) биологическая функция гомеостаза;
- 3) биологическая функция эндозоологии;
- 4) биологическая функция адаптации;
- 5) биологическая функция продолжения вида;
- 6) биологическая функция локомоции;
- 7) когнитивная биологическая функция.

Проявлением когнитивной функции на самом высоком уровне является интеллект.

Мы считаем, что:

- а) нарушения биологических функций и биологических реакций лежат в основе 7 метаболических пандемий;
- б) патогенез каждого афизиологичного процесса рационально исследовать в аспекте филогенеза;
- в) нет никаких оснований рассматривать фармпрепараты как способ профилактики [5].

Применение их оправдано только с лечебной целью, после уяснения того, что мы имеем дело с наследуемым патологическим процессом. Согласно методологическому приему биологической субординации новый гуморальный регулятор *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими гуморальными медиаторами, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний регулятор не может [6].

В рамках функции трофологии сформулированы основные постулаты теории адекватного питания. Охарактеризованы основные субстраты, которые поступают из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду *in vivo*. Этому сопутствуют биологическая функция эндозоологии, гуморальная система регуляции пищеварения, специфичное действие микробиоты (факультативно анаэробной микрофлоры толстого кишечника) в реализации специфичного действия субстратов пищи [7, 8].

Запасов энергии, «биологического аккумулятора» *in vivo* не сформировано, в то же время отработаны:

- а) функциональные системы запасаения субстратов для работы клетками энергии;
- б) варианты быстрого их освобождения из клеточных депо, перенос к митохондриям;
- в) поглощение органеллами и окисление субстратов в матриксе с наработкой макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ) [9].

Для понимания взаимоотношения субстратов, наработки энергии при поглощении клетками ЖК и глюкозы на аутокринном (клеточном уровне) рационально обратиться к самым ранним ступеням филогенеза.

Липидами, мы полагаем, являются все ЖК и соединения, в которые ЖК входят. Если холестерин (ХС) – это спирт, то эфир его с олеиновой ЖК является липидом. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в позиции sn-2 (вторичный гидроксил трехатомного спирта глицерина), все триглицериды (ТГ) мы разделяем на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Ни одна внеклеточная липаза не может гидролизовать эфиры ЖК с глицерином в sn-2 спирта.

Субстраты для наработки АТФ, ЖК и глюкозы на аутокринном, клеточном, уровне

Несколькими миллиардами лет ранее в глубинах мирового океана самые ранние одноклеточные стали из уксусной кислоты, ацетата, ацетил-КоА еще минерального происхождения синтезировать ЖК, далее постепенно сформировались самые ранние одноклеточные археи. Они были экзотрофами, и все, что необходимо для жизни, поглощали из внешней среды. Миллионы лет в полной темноте археи для покрытия потребностей в энергии окисляли в цикле Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи только ацетил-КоА из короткоцепочечных ЖК, наработывая АТФ [10]. Единственную длинноцепочечную C16:0 пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК) археи использовали для построения клеточной мембраны. За миллионы лет анаэробы синтез глюкозы так и не начали.

И только когда биологических субстратов в океане наработано такое количество, что они достигли поверхностных слоев океана, которые освещены солнцем, следующие миллионы лет проходило образование иных одноклеточных – автотрофов. Они, используя энергию квантов солнца, физико-химические реакции фотосинтеза, цикл Кальвина, начали из таких субстратов, как H_2O и CO_2 , синтезировать глюкозу – $C_6H_{12}O_6$. В процессе фотосинтеза глюкозы автотрофы наработывали O_2 , формируя атмосферу Земли; жить анаэробам археям становилось явно неудобно. В конце концов произошел исторический симбиоз – слияние автотрофов с археями; автотрофы поглотили архей с митохондриями и с их геномом. Производными ранних в филогенезе архей *in vivo*, ранее симбиоза их с автотрофами, являются все соматические клетки. Производными от ранних автотрофов, до слияния с археями, являются клетки нервной системы.

За миллионы лет в филогенезе у соматических клеток механизмы активированного поглощения ЖК (активность CD36-транслоказы) стали намного более совершенными, чем пассивное поглощение глюкозы, по градиенту концентрации через ранние глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) тип 1–3. Когда транслоказа CD36 вводит в цитоплазму неэтерифицированные ЖК (НЭЖК), специфичные белки, переносящие ЖК в цитоплазму, быстро доставляют их к митохондриям; они быстро поглощают ЖК, окисляют в матриксе, наработывая АТФ. Физиологично концентрация ЖК в цитоплазме клеток в форме НЭЖК составляет лишь следовые количества. В цитоплазме НЭЖК практически нет. Концентрация же глюкозы в цитоплазме клеток физиологично лишь несколько ниже, чем в межклеточной среде.

Первый этиологический фактор ИР

Соматические клетки *in vivo* не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглотить ЖК. Чтобы вынудить соматические клетки поглощать глюкозу, инсулин лишает их возможности поглощать НЭЖК. Гормон блокирует липолиз в инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА), понижает в межклеточной среде содержание ЖК в форме НЭЖК и вынуждает клетки начать поглощать глюкозу.

Миллионами лет уровень эугликемии (нормогликемии) в межклеточной среде, биологическую функцию гомеостаза регулировали (регулируют и сейчас) 2 гуморальных медиатора: гипергликемия и глюкагон. На втором уровне относительного биологического совершенства, на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток, органов и систем органов, гипогликемия в крови компенсаторно усиливает секрецию гуморального медиатора (гормона) глюкагона α -клетками островков поджелудочной железы. Глюкагон активирует гликогенолиз (гидролиз полимера гликогена) и освобождает глюкозу в межклеточную среду только из перипортальных гепатоцитов.

За многие миллионы лет жизни в океане археи инсулин *in vivo* не синтезировали. Еще до синтеза инсулина сформировалось центральное депо ЖК в форме неполярных ТГ в составе висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника с целью обеспечения субстратами для наработки энергии всех биологических функций. Одним из поздних в филогенезе произошло становление биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Биологическая роль инсулина сформирована с целью обеспечения субстратами для наработки энергии всех клеток, которые задействованы в биологической функции локомоции [11].

Второй фактор

Инсулин регулирует метаболизм ЖК, обеспечивая высокоэффективную функцию митохондрий и все клетки *in vivo* энергией – АТФ. И только опосредованно инсулин вовлечен в регуляцию метаболизма в клетках глюкозы; используют ее гепатоциты как субстрат для синтеза ЖК и как второй, после ЖК, субстрат при наработке клетками АТФ [12]. На поздних ступенях филогенеза инсулин сформировал систему инсулинзависимых клеток. Она включает функционально разные клетки:

- 1) поперечнополосатые скелетные миоциты;
- 2) синцитий кардиомиоцитов;
- 3) ИПА;
- 4) перипортальные гепатоциты;
- 5) специализированные оседлые макрофаги Купфера в печени [13].

Пул ИПА сформирован как депо субстратов для реализации в первую очередь биологической функции локомоции. В отличие от ВЖК сальника, все клетки ИПА – инсулинзависимые. И, если более ранний в филогенезе гормон адреналин в афизиологичной ситуации усиливает биологическую функцию адаптации, активирует выход из ВЖК сальника ЖК в форме полярных НЭЖК, поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз в ВЖК не может. Действие инсулина инициирует реализацию высокоэффективного олеинового варианта метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, существенно менее эффективного пальмитинового варианта. Это сильно повышает кинетические параметры организмов и их реакции на воздействие факторов внешней среды при реализации когнитивной биологической функции.

Третий фактор

Инсулин не может блокировать активированный липолиз (освобождение в межклеточную среду НЭЖК), если в ВЖК его активировал более ранний в филогенезе гуморальный медиатор, гормон. Инсулин блокирует липолиз только на поздних в филогенезе ИПА, но не в ВЖК сальника. И, ес-

ли ранний в филогенезе пул ВЖК, функционально не зависимый от инсулина, запасает ТГ для снабжения энергией всех биологических функций, поздний в филогенезе пул ИПА инсулин инициировал для обеспечения субстратами энергии одной биологической функции – локомоции. Активация липолиза в ВЖК сальника, который не может ингибировать поздний в филогенезе инсулин, является наиболее частой причиной становления синдрома ИР.

Четвертый фактор

Различие биохимической активности индивидуальных ЖК; активность низкая у пальмитиновой НЖК и высокая у олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). При становлении *in vivo* биологической функции локомоции инсулин экспрессировал синтез *de novo* 2 новых ферментов. Они стали превращать всю синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК в высокоактивную олеиновую МЖК. Происходит это в гепатоцитах при реализации двух сопряженных биохимических реакций: С16:0 пальмитиновая НЖК (пальмитоил-КоА-элонгаза) → С18:0 стеариновая НЖК (стеарил-КоА-десатураза) → омега-9 С18:1 цис-олеиновая МЖК [14]. Как установлено нами ранее [15] и в настоящее время, в физико-химических экспериментах, константа скорости окисления озоном олеиновой МЖК существенно выше по сравнению с окислением О₃ пальмитиновой НЖК. Если митохондрии вынуждены окислять в матриксе преимущественно пальмитиновую НЖК, это часто сопровождается *in vivo* дефицитом образования АТФ и энергии для реализации всех биологических функций.

Пятый фактор

Инсулин в олеиновую МЖК превращает только ту пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали из глюкозы *de novo*, но не НЖК из мясной пищи. Если количество экзогенной пальмитиновой НЖК афизиологично возрастает в пище травоядных видов, митохондрии клеток осуществляют метаболизм ее малоэффективным (медленным) пальмитиновым вариантом; это всегда порождает потенциальный, хронический дефицит энергии. Инсулин у травоядных и плотоядных реализует экзогенную глюкозу, эндогенно синтезированную пальмитиновую НЖК только в олеиновом, высокоэффективном варианте метаболизма ЖК [16].

Согласно условиям филогенеза депонирование ЖК в форме ТГ начинают более ранние на ступенях филогенеза ВЖК сальника. ВЖК не пролиферируют, они накапливают ТГ при явлениях гипертрофии, пока переполненные олеиновыми ТГ клетки не станут формировать афизиологичное состояние стресса эндоплазматического ретикулаума [17]. Запасание ЖК в форме ТГ продолжают ИПА, способные к активной пролиферации, они накапливают большее количество МЖК и НЖК в форме ТГ в составе капель липидов в порой избыточном числе ИПА, формируя патогенез метаболической пандемии, как ожирение. И если метаболический синдром – это патология ВЖК, то ожирение – это патология более поздних на ступенях филогенеза ИПА.

Шестой фактор

Клетки поглощают ЖК в форме олеиновых ТГ при инсулинзависимом апоЕ/В-100-эндоцитозе в составе олеиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) быстрее, чем пальмитиновые ЛПОНП, путем раннего в филогенезе апоВ-100-эндоцитоза. Подобное же различие характерно и для освобождения ЖК из ВЖК и ИПА в форме полярных НЭЖК. Освободить ЖК в межклеточную среду возможно только в форме полярных НЭЖК и намного быстрее из олеиновых ТГ [18].

Седьмой фактор

Дефицит в митохондриях АТФ в реакции экзотрофии в биологической реакции экзотрофии при избытке в живот-

ной пище пальмитиновой НЖК нередко приходится компенсировать за счет активации биологической реакции эндотрофии, усиления липолиза в ВЖК сальника.

Биологическая роль инсулина, мы полагаем, состоит в том, что он инициировал *in vivo* замену малозффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на более эффективный – олеиновый вариант. Биологическая функция трофологии, питания состоит из двух биологических реакций, биохимия их выражена разная. Это биологическая реакция экзотрофии (внешнего питания в постпрандиальном периоде) и реакция эндотрофии, внутреннего питания при отсутствии приема пищи. Биологическая реакция экзотрофии проходящая, более краткое время доминирования анаболических процессов *in vivo* с преобладанием биохимических реакций восстановления, межклеточным состоянием метаболизма и наработкой *in vivo* энергии из экзогенных источников ЖК пищи. Источником субстратов для наработки энергии в реакции экзотрофии являются экзогенные с тарелки поступающие субстраты пищи на протяжении постпрандиального периода в условиях транзитной гиперлипидемии, гипергликемии и гиперпротеинемии [19].

В период биологической, анаболической реакции экзотрофии (4–6 ч после приема пищи) происходит перенос от энтероцитов к печени экзогенных НЖК+МЖК + полиеновых ЖК (ПНЖК) в форме полярных глицеридов, фосфолипидов в составе ранних в филогенезе апоА-1 ЛП высокой плотности. Более поздно на ступенях филогенеза сформировался перенос НЖК+МЖК + ненасыщенная ЖК от энтероцитов к печени в форме неполярных ТГ (эфиров с трехатомным спиртом глицерином) последовательно в составе апоВ-48-хиломикрон → апоВ-100 ЛПОНП → и апоВ-100 ЛП низкой плотности (ЛПНП) [20]. В период биологической реакции экзотрофии происходят поглощение, метаболизм и запасание экзогенных субстратов.

Концентрирование и интенсивность реакций метаболизма, которые регулированы в биологической реакции экзотрофии, во много раз превышают активность этих же биохимических реакций при реализации всех иных биологических функций. Функция трофологии, биологическая реакция экзотрофия – это концентрирование анаболических, биохимических реакций восстановления, синтеза из экзогенной глюкозы как полимера гликогена, так и длинноцепочечных ЖК, этерификация их с глицерином с образованием большого количества олеиновых и пальмитиновых НЖК. В гепатоцитах апоВ-100 структурирует их, в состав одноименных ЛПОНП, секретируя далее ЛП в кровоток. Метаболические превращения (липолиз) олеиновых и пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в крови и являются источником образования всего количества НЭЖК в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды [21].

Полярные НЭЖК, которые специфично связывает и в межклеточной среде переносит альбумин, клетки используют в биологической реакции экзотрофии для покрытия сиюминутных потребностей в энергии, АТФ. Это касается:

- а) оптимизации экзогенных ЖК, функции пероксисом в гепатоцитах;
- б) функции оседлых макрофагов (клеток Купфера) в печени;
- в) реакций депонирования субстратов в цитоплазме клеток при действии, в частности семейства белков перилипинов.

Обязательное условие физиологичной реализации биологической реакции экзотрофии – запасание достаточного количества субстратов. Их эффективно после липолиза [22] и освобождения НЭЖК поглощают клетки с целью наработки макроэргического АТФ, энергии при оптимизации ЖК, образования из глюкозы гликогена, синтеза *de novo* олеиновой МЖК.

И, если количество гуморальных медиаторов, которые секретируют клетки ВЖК и ИПА столь велико, что их сравнивают с эндокринными клетками аденогипофиза, все

требует больших затрат энергии, АТФ. И наработать его необходимо в самой биологической реакции экзотрофии при заблокированном инсулином липолизе в ИПА. Обеспечение энергией всех реакций метаболизма в биологической реакции экзотрофии происходит за счет того АТФ, который наработан во время реализации биологической реакции экзотрофии [23].

Действие инсулина в биологической реакции экзотрофии, мы полагаем, происходит в следующей последовательности.

1. Всасывание энтероцитами моносахарида глюкозы пищи и активация секреции инсулина, запасенного в гранулах β -клеток островков.
2. Связывание инсулина с рецепторами на плазматической мембране клеток, блокада инсулином липолиза в ИПА и выставление на плазматическую мембрану инсулинзависимых клеток дополнительного количества пассивных ГЛЮТ-4.
3. При сниженной концентрации НЭЖК в межклеточной среде и алиментарной гипергликемией клетки активно поглощают глюкозу, а инсулинзависимые гепатоциты в сопряженных биохимических реакциях синтезируют из нее олеиновую МЖК: глюкоза → ацетил-КоА → пальмитиновая НЖК (цикл Кноопа–Линена) → стеариновая НЖК → олеиновая МЖК [24].
4. В гепатоцитах глицерин первой этерифицирует в ТГ олеиновую эндогенную МЖК в *sn*-2; далее апоВ-100 структурирует ТГ в состав олеиновых ЛПОНП и секретирует во внутрисосудистый пул межклеточной среды.
5. Постгепариновая липопротеинлипаза в крови гидролизует олеиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП, освобождая большое количество олеиновой МЖК в форме НЭЖК; все их быстро поглощают клетки при действии CD36-транслоказы. По окончании липолиза зависимые от инсулина клетки поглощают лигандные олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Осуществляют они депонирование олеиновых ТГ в ВЖК сальника для реализации всех биологических функций *in vivo* и в ИПА для осуществления в первую очередь биологической реакции локомоции. Образования в крови олеиновых ЛПНП при физиологичном действии инсулина в крови не происходит.

В биологической реакции экзотрофии инсулин регуляторно инициирует обеспечение энергией эндотермические реакции за счет депонирования экзогенных субстратов. Это происходит в условиях высоких параметров гидролиза олеиновых ТГ в крови в составе одноименных ЛПОНП [25]. У травоядного вида *Homo sapiens* оптимальное обеспечение энергией эндотермических реакций в биологической реакции экзотрофии проходит в условиях инициирования инсулином олеинового варианта метаболизма ЖК. При этом не бывает образования олеиновых ЛПНП, тем более, в отличие от плотоядных, не образуются пальмитиновые ЛПНП [26]. Происходит это в ситуации, когда травоядный в филогенезе человек потребляет растительную пищу и поедает рыбу.

С позиций физиологии и термодинамики депонировать в клетки ЖК в форме ТГ в биологической реакции экзотрофии, путем активного эндоцитоза олеиновых ЛПОНП много проще, чем потом освободить ЖК из ВЖК сальника или ИПА в межклеточную среду, кровоток. Депонировать ЖК в клетках в биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии можно в форме полярных НЭЖК и неполярных ТГ в составе, главным образом, олеиновых ЛПОНП. Освободить же ЖК в межклеточную среду как из ВЖК, так и из ИПА можно только в форме НЭЖК и преимущественно из олеиновых ТГ.

Избыточное поедание травоядным *Homo sapiens* плотоядной пищи всегда формирует синдром ИР, что происходит как нарушение биологической функции питания при реализации только биологической функции экзотрофии. Из экзогенной глюкозы гепатоциты при физиологичном действии

инсулина синтезируют в итоге олеиновую МЖК. Далее ее с высокой скоростью реакции окисляют митохондрии, эффективно нарабатывая максимальное количество АТФ.

При переедании пациентом мясной пищи, говядины, сливочного масла (насыщенного, пальмитинового, животного, молочного жира), после переноса в составе хиломикронов гепатоциты формируют пальмитиновые ТГ и секретируют их в кровоток в составе одноименных ЛПОП. Повышение уровня ХС ЛПОП является тестом того, что одновременно с малым содержанием в крови физиологических линолевых и линоленовых ЛПОП происходит увеличение содержания афизиологических пальмитиновых ЛПОП → ЛПНП. И если при физиологичном переносе к клеткам олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОП образования олеиновых ЛПНП не происходит, то при переносе к клеткам пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОП пальмитиновые ЛПНП образуются всегда. И, если у пациента физиологичные уровни ТГ и ХС ЛПОП становятся выше, основная причина этого – поедание избыточного количества мясной пищи и пальмитиновой НЖК.

Употребление пациентами афизиологичного количества мясной пищи вызывает необходимость в апоВ-100 ЛП переносить большие количества пальмитиновой НЖК, это приводит к формированию в крови малых плотных пальмитиновых ЛПНП. Пул физиологичных больших ЛПОП с более низкой плотностью это, главным образом, линоленовые ЛПОП, они переносят этерифицированные спиртом ХС полиеновые ЖК (омега-3 эйкозапентаеновая, докозагексаеновая и омега-6 арахидоновая полиеновая ЖК) в форме полиэфиров ХС; они-то и повышают содержание ХС ЛПОП. Если в апоВ-100 возрастает содержание спирта ХС, это начало ретенционного накопления в плазме крови пальмитиновых ЛПОП → ЛПНП и проявление такой метаболической пандемии, как атеросклероз и атероматоз [27].

Для поздней в филогенезе физиологичной постгепариновой липопротеинлипазы пальмитиновые ТГ – не оптимальный субстрат; гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОП происходит медленно, апоВ-100 не принимает активной конформации, не формирует апоЕ/В-100-лиганд. В крови осуществляется накопление пальмитиновых ЛПОП → ЛПНП; они-то и содержат тот неэтерифицированный ХС, который мы и определяем как ХС ЛПНП. Индукция иным субстратом (пальмитиновыми ЛПОП) активирует синтез печеночной глицеролгидролазы и ее кофактора апоС-III [28].

Синдром ИР (начало становления атеросклероза) компенсаторно формируется, когда травоядный человек начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей. Первопричиной синдрома ИР являются низкая химическая активность пальмитиновой НЖК, формирование *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма ЖК, для которого характерен хронический дефицит энергии при медленной наработке митохондриями АТФ. Метаболизм пальмитиновой НЖК сформирован в филогенезе на миллионы ранее синтеза инсулина. Формирование синдрома ИР в биологической реакции экзотрофии при пальмитиновом, медленном варианте метаболизма, наиболее часто определено недостатком энергии: не хватает АТФ для депонирования субстратов плотоядной (мясной) пищи.

Дефицит АТФ в реакции экзотрофии (внешнего питания) компенсирован *in vivo* за счет активации биологической реакции эндотрофии. Казалось бы, активация физиологичных механизмов биологической реакции экзотрофии за счет активации реакции эндотрофии привела все параметры метаболизма в рамки физиологии, нормализовала все процессы депонирования субстратов. В то же время активация мобилизации ЖК из ВЖК сальника повысила в межклеточной среде содержание НЭЖК. Согласно этиологическим факторам повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК блокирует поглощение клетками

глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин не может блокировать компенсаторное усиление липолиза в независимых от инсулина ВЖК, к тому же при активности более раннего в филогенезе адреналина; в этих условиях всегда формируется синдром ИР. Какими бы ни были механизмы повышения содержания НЭЖК в межклеточной среде, они на основе этиологических факторов филогенеза блокируют поглощение клетками глюкозы, формируя вначале гиперлипидемию и далее гипергликемию.

Сходство и различие в биологической функции трофологии двух биологических реакций – экзотрофии и эндотрофии

Во всех случаях повышенного содержания в плазме крови ЖК в форме НЭЖК все клетки, используя постоянно высокую активность CD36-транслоказы, поглощают ЖК, на это время клетки останавливают пассивное поглощение глюкозы через GLUT-1–3. Синдром ИР по сути формируется только при реализации биологической функции экзотрофии, только в это время происходит секреция инсулина. В биологической реакции эндотрофии синтез инсулина β-клетками островков поджелудочной железы происходит, как и депонирование гормона, в форме комплексов с Zn^{++} . Секретируют же инсулин β-клетки только в биологической реакции экзотрофии. У травоядных и *Homo sapiens* инсулин инициирует поглощение клетками глюкозы только в условиях сниженного содержания НЭЖК в межклеточной среде. Блокируя липолиз в ИПА, инсулин:

- а) понижает содержание в плазме крови НЭЖК;
- б) инициирует выставление на плазматическую мембрану дополнительное число пассивных GLUT-4;
- в) активирует поглощение инсулинзависимыми гепатоцитами экзотрофной глюкозы;
- г) синтезирует из нее олеиновую МЖК [29].

Физико-химические и биологические параметры ВЖК сальника и ИПА подкожной жировой клетчатки существенно различаются [30]:

1. Ранние на ступенях филогенеза ВЖК мало зависят от инсулина; на плазматической мембране они не имеют активных рецепторов к инсулину и GLUT-4.
 2. ВЖК ограничены в числе, они не пролиферируют, и увеличенное депонирование ЖК в форме ТГ происходит за счет гипертрофии; чем больше в цитоплазме мелких капель ТГ, тем активность ВЖК сальника выше; при афизиологичной перегрузке клеток ЖК, формируется одна большая капля липидов, занимая практически всю цитоплазму [31].
 3. ИПА – активно пролиферируют, число их практически неограниченно, инсулин активно блокирует в них липолиз (гидролиз ЖК), понижая секрецию ЖК в форме НЭЖК в межклеточную среду, активирует поглощение клетками экзотрофной глюкозы.
 4. Биологическая роль ВЖК – обеспечение субстратами для наработки энергии, синтеза АТФ при реализации всех биологических функций с ранних ступеней филогенеза; роль поздних в филогенезе ИПА ограничена биологической функцией локомоции.
 5. При перегрузке депонированными ТГ и регуляции метаболизма на уровне организма при вовлечении в механизмы обратной связи нейросекреторных ядер гипоталамической области ВЖК секретируют гуморальный медиатор лептин, а ИПА в тех же условиях секретирует иной медиатор – адипонектин. Однако функциональная активность как лептина, так и адипонектина в реализации механизмов обратной связи является малоэффективной.
- Формирование синдрома ИР происходит при нарушении как биологической реакции экзотрофии, так и реакции эндотрофии, если содержание НЭЖК в плазме крови длительно остается повышенным. Различие реакции экзотрофии и эндотрофии в биологической функции питания

у травоядных состоит в том, что в биологической реакции экзотрофии все потребности клеток в энергии за счет метаболизма только экзогенных субстратов, а в реакции эндотрофии – только за счет эндогенно накопленных. Этими субстратами являются депонированные ЖК в форме ТГ и запасенная глюкоза в форме гликогена. Происходит это за счет поглощения глюкозы и синтеза из нее гепатоцитами олеиновой МЖК при малом содержании *in vivo* пальмитиновой экзогенной и эндогенной ЖК.

Причиной формирования синдрома ИР в биологической реакции экзотрофии является, наиболее часто, поедание травоядным в филогенезе человеком избыточного количества плотоядной (мясной) пищи, в которой высоко содержание экзогенной пальмитиновой НЖК. Много реже – недостаточный синтез инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Согласно фактору этиологии синдрома ИР в филогенезе поздний инсулин не может *in vivo* превратить раннюю в филогенезе экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; метаболизм экзогенной пальмитиновой НЖК всегда происходит по пальмитиновому варианту метаболизма ЖК.

ИР – симптом метаболического синдрома

Мы представляем афизиологичный метаболический синдром как следствие переизбытка физиологичной по всем параметрам пищи, кроме ее количества. Метаболический синдром можно инициировать и при переизбытке оливкового масла. В странах Средиземноморья низка частота в популяции таких метаболических пандемий, как атеросклероз и атероматоз, но частота метаболического синдрома сопоставима со странами Центральной Европы. Основа патогенеза метаболического синдрома – афизиологичное состояние стресса эндоплазматического ретикулума.

Суть стресса эндоплазматического ретикулума, стресса эндоплазматической сети состоит в том, что, чем больше размеры капель липидов в цитоплазме, тем биохимически они менее активны; в еще большей мере это относится к одной капле. Капля ТГ выраженно нарушает топологию всех органелл, включая функцию шероховатого эндоплазматического ретикулума. Это повреждает синтез, точнее формирование третичной и четвертичной структуры белков, которые активируют, в частности, гидролиз ТГ и освобождение ЖК в форме НЭЖК в межклеточную среду. Синтезированный ВЖК гуморальный медиатор обладает выраженной липолитической активностью, постоянно повышая содержание НЭЖК в плазме крови. И в этих условиях всегда формируется синдром ИР.

Литература/References

1. Тейлор Д. Здоровье по Дарвину. Почему мы боимся и как это связано с эволюцией. М.: Альпина Паблишер, 2016. / Tejlor D. Zdorov'e po Darvinu. Pochemu my boim i kak eto svyazano s evolyuciej. M.: Al'pina Publisher, 2016. [in Russian]
2. Irawati D, Mamo JC, Dhaliwal SS et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol are poor surrogate markers of pro-atherogenic chylomicron remnant homeostasis in subjects with the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 2016; 15 (1): 169. <https://search.crossref.org/funding?q=501100001797...4>
3. Титов В.Н. Клиническая биохимия. Курс лекций. М.: ИНФРА-М, 2017. / Titov V.N. Klinicheskaya biohimiya. Kurs lekciy. M.: INFRA-M, 2017. [in Russian]
4. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog Lipid Res* 2013; 52 (4): 446–64.
5. Zakiev ER, Nikiforov NG, Orekhov AN. Cell-Based models for development of antiatherosclerotic therapies. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5198723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286766>
6. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987. / Ugolev A.M. Estestvennyye tekhnologii biologicheskikh sistem. L.: Nauka, 1987. [in Russian]
7. Scheithauer TP, Dallinger-Thie GM, de Vos WM et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metab* 2016; 5 (9): 759–70.
8. Bullon P, Marin-Aguilar F, Roman-Malo L. AMPK/Mitochondria in metabolic diseases. *EXS* 2016; 107: 129–52.

9. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1027–36.
10. Garg SG, Martin WF. Mitochondria, the cell cycle, and the origin of sex via a syncytial eukaryote common ancestor. *Genome Biol Evol* 2016; 8 (6): 1950–70.
11. Jin ES, Beddow SA, Malloy CR, Samuel VT. Hepatic glucose production pathways after three days of a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62 (1): 152–62.
12. Buldak L, Dulava-Bulda A, Labuzek K, Okopien B. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50 (11): 805–13.
13. Okuyama H, Langsjoen PH, Ohara N et al. Medicines and vegetable oils as hidden causes of cardiovascular disease and diabetes. *Pharmacology* 2016; 98 (3–4): 134–70.
14. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологической функции трофологии и локомоции. *Клин. лабораторная диагностика*. 2013; 11: 16–26. / Titov V.N. Izofermenty stearyl-koenzim A-desaturazy i dejstvie insulina v svete filogeneticheskoy teorii patologii. Oleinovaya zhirnaya kislota v realizacii biologicheskoy funkcii trofologii i lokomocii. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2013; 11: 16–26. [in Russian]
15. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишинин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9. / Lisitsyn D.M., Razumovskij S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kineticheskie parametry okisleniya ozonom individual'nyh zhirnyh kislot. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2004; 138 (11): 517–9. [in Russian]
16. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012; 57 (2–4): 91–7.
17. Jeschke MG, Boehning D. Endoplasmic reticulum stress and insulin resistance post-trauma: similarities to type 2 diabetes. *J Cell Mol Med* 2012; 16 (3): 437–44.
18. Салтыкова М.М. Адаптация к холоду как средство усиления антиоксидантной защиты. *Рос. физиологич. журн.* 2017; 103 (7): 712–26. / Saltykova M.M. Adaptatsiya k holodu kak sredstvo usileniya antioksidantnoj zashchity. *Ros. fiziologich. zhurn.* 2017; 103 (7): 712–26. [in Russian]
19. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance – hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (4): S516–S526.
20. Valera LM, Ortega A, Bermudez B et al. A high-fat meal promotes lipid-load and apolipoprotein B-48 receptor transcriptional activity in circulating monocytes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (5): 918–25.
21. Filippou A, Teng KT, Berry SE, Sanders TA. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (9): 1036–41.
22. Connor WE, Lin DS, Colvis C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. *J Lipid Res* 1996; 37: 290–8.
23. Longo G, Soto AM. Why do we need theories? *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 122 (1): 4–10.
24. Li LO, Grevenko TJ, Paul DS et al. Compartmentalized acyl-CoA metabolism in skeletal muscle regulates systemic glucose homeostasis. *Diabetes* 2015; 64 (1): 23–35.
25. Agren JJ, Ravandi A, Kuksis A, Steiner G. Structural and compositional changes in very low density lipoprotein triacylglycerols during basal lipolysis. *Eur J Biochem* 2002; 269 (24): 6223–32.
26. Bei F, Jia J, Jia YQ et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 96–109.
27. Титов В.Н., Малышев П.П., Амелюшкина В.А. и др. Действие статинов: активация липолиза и поглощения инсулинозависимыми клетками липопротеинов очень низкой плотности, повышение биодоступности полиеновых жирных кислот и понижение холестерина липопротеинов низкой плотности. *Клин. лабораторная диагностика*. 2015; 10: 4–12. / Titov V.N., Malyshev P.P., Amelyushkina V.A. i dr. Dejstvie statinov: aktivatsiya lipoliza i pogloshcheniya insulinozavisimymi kletkami lipoproteinov ochen' nizkoj plotnosti, povyshenie biodostupnosti polienovyh zhirnyh kislot i ponizhenie holesterina lipoproteinov nizkoj plotnosti. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2015; 10: 4–12. [in Russian]
28. Van Capalleve JC, Bernelot Moens SJ, Yang X et al. Apolipoprotein C-III levels and incident coronary artery disease risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37 (6): 1206–12.
29. Drouin-Chartier JP, Tremblay AJ, Hogue JC et al. C-reactive protein levels are inversely correlated with the apolipoprotein B-48-containing triglyceride-rich lipoprotein production rate in insulin resistant men. *Metabolism* 2017; 68: 163–72.
30. Титов В.Н., Салтыкова М.М. Становление филогенеза функции метаболизма подкожных инсулинзависимых адипоцитов. Этиологический фактор и патогенез ожирения как метаболической пандемии. *Клин. лабораторная диагностика*. 2017; 62 (1): 4–12. / Titov V.N., Saltykova M.M. Stanovlenie filogeneza funktsii metabolizma podkozhnyh insulinzavisimyyh adipocitov. Etiologicheskij faktor i patogenez ozhireniya kak metabolicheskoy pandemii. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (1): 4–12. [in Russian]
31. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg* 2012; 255 (2): 370–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической биохимии липидного обмена ФГБУ «НИИ кардиологии». E-mail: vn_titov@mail.ru