

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.018.2:577.175.722

Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНА: ПРЕВРАЩЕНИЕ ПЛОТОЯДНЫХ В ОКЕАНЕ В ТРАВояДНЫХ НА СУШЕ. СТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛОКОМОЦИИ И КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОРГАНИЗМА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия

*Филогенетическая теория общей патологии концентрирует внимание исследователей на следующих аспектах биологического действия инсулина. 1. На ступенях филогенеза инсулин предназначен *in vivo* в первую очередь для регуляции метаболизма жирных кислот (ЖК) и во вторую – для метаболизма глюкозы; клетки начали регулировать метаболизм ЖК на миллионы лет раньше, чем глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз только в поздних инсулинозависимых подкожных адипоцитах, но не в ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках сальника. 2. Биологическая роль инсулина – формирование *in vivo* биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечно-полосатых миоцитов и обеспечения их субстратами (ЖК и глюкоза) для наработки энергии в форме макроэргического аденозинтрифосфата. 3. Биологическое предназначение позднего в филогенезе инсулина – превращение плотоядных (рыбоядных) животных в океане в травоядные на суше; синтез *in vivo* эндогенных ЖК из принятой с пищей глюкозы. 4. Инсулин сформировал *in vivo* высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, менее эффективного пальмитинового. 5. Биологически инсулин предназначен для обеспечения клеток энергией, для совершенствования физической активности и кинетических параметров организма. Согласно филогенетической теории общей патологии, основам эндокринологии, в клинике мы имеем дело с: 1) редкими случаями структурно обусловленного, инсулинодефицитного сахарного диабета 1-го типа; 2) столь же редкими случаями структурно обусловленного (патология рецептора), но гиперинсулинемического диабета 2-го типа и 3) большим числом пациентов с функциональными нарушениями действия гормона, с синдромом ИР, в частности у пациентов с метаболическим синдромом и пациентов с ожирением. Оптимально пища травоядных, мы полагаем, может содержать такое количество пальмитиновой НЖК, которое гепатоциты могут этерифицировать в состав олеиновых ЛПОНП, а клетки поглотить в олеиновых, лигандных ЛПОНП путём apoE/B-100 эндоцитоза без образования ЛПНП.*

Ключевые слова: инсулин; неэтерифицированные жирные кислоты; филогенез; резистентность к инсулину.

Для цитирования: Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Биологическая роль инсулина: превращение плотоядных в океане в травоядные на суше. Становление функции локомоции и кинетические параметры организма. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(3): 132-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-132-141>

V. N. Titov, T. A. Rozhkova, V. A. Kaminnaya

BIOLOGICAL ROLE OF INSULIN: TRANSFORMATION OF CARNIVORES LEAVING IN THE OCEAN INTO HERBIVORES LIVING ON THE DRY LAND. DEVELOPMENT OF THE BIOLOGICAL FUNCTION OF LOCOMOTION AND KINETIC PARAMETERS OF THE BODY

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 121552

*Phylogenetic theory of general pathology draws researchers' attention to the following aspects of the biological effects of insulin. 1. Phylogenetically, *in vivo* insulin is primarily involved in the metabolism of fatty acids (FA) and only in the second turn in glucose metabolism; regulation of FA metabolism in cells started millions of years earlier than that of glucose metabolism. Phylogenetically late insulin blocks lipolysis only in phylogenetically late insulin-dependent subcutaneous adipocytes but not in phylogenetically early visceral fat cells of the omentum. 2. Biological role of insulin consists in the formation of the biological function of locomotion, i.e., movement arising from contraction of striated myocytes provided with substrates (FA and glucose) for energy production as macroergic ATP. 3. Biological destiny of phylogenetically late insulin is transformation of carnivorous (fish-eating) animals living in the ocean into herbivores living on the dry land. 4. Insulin has formed *in vivo* highly efficient oleic variant of FA metabolism instead of phylogenetically early less efficient palmitic variant. 5. Biologically, insulin is destined for providing cells with energy and perfection of physical activity and kinetic parameters of the organism. According to phylogenetic theory of general pathology and basic principles of endocrinology, clinical cases should be regarded as: 1. rare structurally-related insulin-deficient type I diabetes mellitus, 2. rare structurally-related (receptor pathology) hyperinsulinemic type II diabetes mellitus, and 3. a great number of patients with functional disorders in the hormone activity; insulin resistance syndrome, metabolic syndrome and obesity. We believe that the food of herbivores should contain palmitic acid in the amounts that hepatocytes can esterify into oleic very low density lipoproteins and cells can internalize as ligand oleic by apoE/B-100 endocytosis without formation of low density lipoproteins.*

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

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории клин. биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; e-mail: vn_titov@mail.ru

For correspondence: Titov Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn_titov@mail.ru

For citation: Titov V.N., Rozhkova T.A., V.A. Kaminnaya, I.B. Biological role of insulin: transformation of carnivores leaving in the ocean into herbivores living on the dry land. Development of the biological function of locomotion and kinetic parameters of the body. *Kinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63(3): 132-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-132-141>

Acknowledgment. This study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Received 25.08.2017
Accepted 30.08.2017

В 2012 г., через 160 лет после Р. Вирхова и его клеточной теории общей патологии, мы опубликовали иную филогенетическую теорию общей патологии [1]. В её свете на ступенях филогенеза (общего анамнеза всего живого) и в онтогенезе (анамнезе особи) биологическое предназначение инсулина и его роль в регуляции метаболизма, в обеспечении клеток энергией проступает более рельефно. Филогенетическая теория общей патологии концентрирует внимание исследователей на следующих аспектах биологического действия инсулина.

1. На ступенях филогенеза инсулин предназначен *in vivo* в первую очередь для регуляции метаболизма жирных кислот (ЖК) и во вторую – для метаболизма глюкозы; клетки начали регулировать метаболизм ЖК на миллионы лет раньше, чем глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз только в поздних инсулинозависимых подкожных адипоцитах (ИПА), но не в ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника.

2. Биологическая роль инсулина – формирование *in vivo* биологической функции локомоции, движения за счёт сокращения поперечнополосатых миоцитов и обеспечения их субстратами (ЖК и глюкоза) для наработки энергии в форме макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ).

3. Биологическое предназначение позднего в филогенезе инсулина – превращение плотоядных (рыбоядных) животных из океана в травоядные на суше; синтез *in vivo* эндогенных ЖК из принятой с пищей глюкозы.

4. Инсулин сформировал *in vivo* высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, менее эффективного пальмитинового.

5. Биологически инсулин предназначен для обеспечения клеток энергией, для совершенствования кинетических, физических параметров организма.

Становление на ступенях филогенеза биологической функции инсулина. Если в течение 9 нед беременности у собак в динамике методами иммуноморфологии проследить сроки формирования в островках Лангерганса поджелудочной железы α - и β -клеток на основании эндокринной функции можно отметить, что α -клетки начинают функционировать на 2 нед раньше, чем β -клетки. Используем постулат общей биологии Э. Геккеля, согласно которому онтогенез повторяет основные этапы филогенеза: если экстраполировать временные различия в онтогенезе на продолжительность филогенеза (≈ 4 млрд лет), можно полагать, что секрецию глюкагона α -клетки начали на миллионы лет ранее секреции β -клетками инсулина [2].

Первыми живыми организмами на земле были анаэробные гетеротрофы археи; потребности в энергии одноклеточные удовлетворяли за счёт β -окисления в митохондриях активированной уксусной кислоты, ацетил-КоА и образования макроэргических АТФ [3]. Все химические реакции в то время протекали в анаэробной среде, в отсутствие O_2 ; согласно биогеохимической теории В.И. Вернадского; первые глубоководные гетеротрофы окисляли С4 КТ и миллионы лет глюкозу не синтезировали вообще [4]. Для наработки АТФ археи использовали только ацетил-КоА, которые образуют митохондрии при окислении КТ и С6-С10 короткоцепочечных ЖК в анаэробном, биохимическом цикле трикарбоновых кислот и в физико-химических реакциях дыхательной цепи.

Через сотни миллионов лет, когда в океане накопилось достаточное количество биологического субстрата (белков) для формирования новых клеток, в тёплых и солнечных акваториях океана произошло зарождение и становление иных одноклеточных. Они развивались как автотрофы и стали синтезировать глюкозу *in situ de novo* из CO_2 и H_2O . Химическая реализация идеи потребовала создания исполнительных механизмов – формирования хлорофилла в пластидах цитоплазмы и сложных механизмов сочетанной регуляции физико-химических и биохимических процессов, прообраза будущих нейронных цепей.

Общее уравнение реакции синтеза глюкозы, протекающей в присутствии хлорофилла: $6CO_2 + 6H_2O + h\nu$ (квант света) $\rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6O_2$. Глюкозу – основной продукт фотосинтеза образуют клетки в цикле Кальвина; для получения энергии автотрофы стали использовать химический потенциал глюкозы и её полимера; глюкоза для автотрофов – универсальный субстрат для наработки энергии в реакциях метаболизма. Пути химической утилизации глюкозы, вероятно, были многообразны, начиная от анаэробного гликолиза и кончая более выгодным (на порядок) аэробным окислением. В них и происходит последний этап превращения энергии излучения солнца в химическую энергию макроэргического АТФ. В «темновой» части схемы расщепление макроэргических связей АТФ позволяет осуществить гидролиз воды до электро-нейтрального O_2 , протона и электрона.

Молекулярный O_2 освобождается в окружающую среду, в которой возрастает его концентрация. И протоны H^+ и энергию АТФ используют клетки для синтеза глюкозы в пентозофосфатном цикле Кальвина: итогом становится конденсация 2 С3 метаболитов углеводов с образованием глюкозы – универсального С6-субстрата. Из неё автотрофы образуют фруктозу, сахарозу, многоатомные спирты-полиолы (этиленгликоль, глицерин, ксилит, сорбит) и С4 КТ [5]. Из глюкозы же, переводя её в ацетил-КоА, они синтезируют и ЖК: одноклеточные автотрофы депонируют ЖК в цитоплазме в форме гидрофобных эфиров – ТГ.

Митохондрий у автотрофов нет: для наработки энергии автотрофы задействовали пируватдегидрогеназный (ПДГ) комплекс; в цитоплазме он осуществляет декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА. Каскад биохимических реакций восстановительного синтеза глюкозы из исходных окисленных фрагментов, из CO_2 и H_2O автотрофы совершенствовались в течение миллионов лет. Можно полагать, что создание столь сложной последовательности гармонически сопряжённых физико-химических и биохимических процессов, потребовало от автотрофов создания иных систем регуляции метаболизма, первоначальных нейронных сетей. Они-то, можно полагать, и стали прародителями нейронов, всех клеток и функции нервной системы в целом. Реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты (пирувата), переноса ацетильной группы к коэнзиму А (КоА) и её связывания коферментом осуществлены с участием трех ферментов и коферментов. Предшественниками четырех являются витамины: тиамин, рибофлавин, никотинамид и пантотеновая кислота. При высокой концентрации пирувата в реакционной среде количественное превращение лактата в пировиноградную кислоту останавливается.

Со временем в мировом океане стали доминировать автотрофы; они синтезировали и отладили метаболизм глюкозы: а) из пирувата синтезировали ацетил-КоА и ЖК, усовершенствовали плазматическую мембрану, которая состоит из разных по структуре фосфолипидов, более гидрофобных доменов – рафтов, однослойной (двухслойной) мембраны клеточных органелл. Автотрофы стали запасать глюкозу в форме полимера гликогена в цитоплазме и депонировать ЖК в форме ТГ в каплях липидов. Стараниями автотрофов стало возможно реализовать аэробные биохимические процессы; эпоха анаэробных архей заканчивалась.

Драматичная ситуация в биологии разрешилась путём симбиотического слияния, биологической реакции экзоцитоза: автотрофные одноклеточные фактически поглотили архей, симбиотически «приватизировали» все их субклеточные органеллы, включая митохондрии вместе с геномом и пероксисомы. Симбионты при этом остались анаэробными автотрофами; митохондрии их сохранили способность осуществлять уже аэробные реакции. Это касается, в частности, образование ацетил-КоА из пирувата в ПДГ комплексе цитоплазмы, превращение его в биохимическом цикле Кребса, в физико-химических реакциях «дыхательной цепи» и синтез АТФ. Со временем, часть генов митохондрий переместилась в геном симбионтов; в то же время за экспрессию протеинов дыхательной цепи, а также синтез специфичных ФЛ внутренней мембраны митохондрий – кардиолипидов, продолжают сами митохондрии [6]. Со временем установились тесные субстратные связи ПДК комплекса автотрофов в цитоплазме с матриксом митохондрий.

Биохимические последствия симбиотического слияния следующие: митохондрии как и прежде нарабатывают АТФ, осуществляют метаболизм энергоёмких субстратов (ЖК и глюкозу) после превращения и ЖК и глюкозы в ацетил-КоА. В цитоплазме клетки могут гидролизовать глюкозу в отсутствие O_2 в ходе реакции гликолиза; анаэробные биохимические реакции гликолиза останавливаются на пути гликоген → глюкоза → лактат. Ни скелетные миоциты, ни кардиомиоциты метаболизировать молочную кислоту (лактат) не могут. Превращение лактата в пируват и биохимические реакции восстановления в глюкозу, осуществляют только гепатоциты в цикле Кори. Количество АТФ, которое продуцируют митохондрии при окислении глюкозы, оказывается много больше, когда последовательно клетки реализуют функцию ПДГ комплекса и митохондрии [7].

Гидролиз глюкозы в цитоплазме клеток с образованием двух молекул пирувата является гликолизом (от греч. $\gamma\lambda\upsilon\kappa\acute{o}\varsigma$ — сладкий и $\upsilon\sigma\eta\varsigma$ — расщепление), путём Эмбдена-Мейергофа. Гликолиз включает десять последовательных реакций и сопровождается образованием двух молекул АТФ. Гликолиз является филогенетически ранним, наиболее востребованным путём утилизации клетками глюкозы в отсутствии кислорода в анаэробных условиях. В аэробных условиях происходит много более эффективное декарбоксилирование пирувата в ПДГ комплексе, образование ацетил-КоА и метаболическое превращение его в цикле Кребса и дыхательной цепи митохондрий с образованием много большего числа АТФ.

Становление аэробного варианта метаболизма глюкозы имеет большое значение в эволюции симбионтов. Если энергетика бескислородного (анаэробного) метаболизма глюкозы (гликолиза) составляет всего 200 кДж/моль, то в ходе O_2 - процесса освобождается 2600 кДж/моль, т. е. в 13 раз больше. Анаэробный гликолиз в цитоплазме приводит к образованию двух мол. АТФ, ав аэробных условиях (сочетание функций ПДГ комплекса и митохондрии) АТФ образуется в 18 раз больше. В ходе аэробного окисления глюкозы в клетке более 90% преобразуется в энергию макроэргических связей АТФ. Вне сомнения, АТФ является эффективным переносчиком энергии в биохимических процессах. Однако АТФ запасает эту энергию лишь кратковременно, превращаясь при этом в

аденозиндифосфат (АДФ). Поэтому клетки лишены возможности запастись энергией в форме АТФ; запасают они энергию в цитоплазме только в форме высокоэнергетических субстратов химической природы. Субстратами являются насыщенные ЖК (НЖК), мононенасыщенные ЖК (МЖК) в форме гидрофобных ТГ и глюкоза в форме гидрофильного гликогена.

Это в полной мере относится и к функции цикла Кребса в митохондриях. В них реализован аллостерический (по механизму обратной связи) тип регуляции, при котором активность ключевого фермента реакции аллостерически тормозит накопление конечных продуктов реакции. В это же время произошло становление регуляции, которую именуют циклом Рендла, когда на аутокринном уровне клетки одновременно используют лишь один из субстратов окисления (ЖК или глюкоза). Клетки эффективно переключают процесс окисления ЖК на окисление глюкозы (и наоборот) в зависимости от доступности и реальной концентрации субстратов в цитоплазме. Происходит это только на уровне клетки, только на первом уровне относительного биологического совершенства.

Взаимоотношение ЖК → глюкоза → ЖК на аутокринном уровне регуляции метаболизма. *In vivo* формируются два пула молекул ацетил-КоА (химически они, естественно, неразличимы): в одном случае ацетил-КоА образован при окислении КТ и ЖК, в другом – сформирован по схеме реакций в составе ПДГ комплекса первоначально из глюкозы. Мы полагаем, что все соматические клетки, прародителями которых были археи до слияния с автотрофами, синтезируют в митохондриях АТФ преимущественно из ацетил-КоА. Одновременно все нервные клетки, прародителями которых явились автотрофы до слияния с археями, синтезируют в митохондриях АТФ из глюкозы, из пирувата, из ацетил-КоА. На этом основании все клетки нервной системы, центральной нервной системы (ЦНС) синтезируют в митохондриях АТФ только при метаболизме глюкозы и заменить его кетоновыми телами возможности не представляется.

При гипогликемии в спинномозговой жидкости компенсаторное увеличение содержания КТ не приводит к активации синтеза АТФ; формируется состояние кетоацидоза с развитием далее гипогликемической мозговой комы при отсутствии АТФ в цитоплазме нейронов, при дефиците энергии. Для наработки АТФ митохондриями нейронов и астроцитов в качестве субстрата необходима только глюкоза, но никак не КТ. КТ – единственная форма С4 ЖК, которую способна переносить выражено гидрофильная спинномозговая жидкость. Не гематоэнцефалический барьер препятствует поступлению в клетки ЦНС средне- и длинноцепочечных ЖК – высокая гидрофильность спинномозговой жидкости. По физико-химическим параметрам спинномозговая жидкость сходна с первичной мочой в канальцах нефрона.

Миллионы лет, с ранних ступеней филогенеза, археи окисляли КТ, ЖК и не окисляли глюкозу; глюкозу археи просто не синтезировали. И в настоящее время, когда содержание КТ и неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в ассоциации с альбумином в межклеточной среде становится сниженным, только тогда митохондрии соматических клеток переключаются на окисление ацетил-КоА, который образован из глюкозы. Циклической конкуренции между субстратами «ЖК ↔ глюкоза» не происходит; клетки начинают поглощать глюкозу только тогда, когда содержание КТ и ЖК в межклеточной среде и плазме крови снижено. Пока для клеток есть возможность поглощать из межклеточной среды КТ и ЖК, поглощать глюкозу они не начнут.

Сколь бы высокую и длительную гипергликемию мы не моделировали *in vivo* путём внутривенных инфузий глюкозы, поглощение клетками НЭЖК из ассоциатов с альбумином никак не уменьшится. Это противоречит мнению о том, что цикл Рендла (цикл ЖК ↔ глюкоза) функционирует на всех 3 уровнях относительного биологического совершенства: а) в клетках; б)

на уровне ПС клеток, органов и систем органов и в) на уровне организма, *in vivo*. На всех ступенях филогенеза, начиная со времени архей, поглощение клетками НЭЖК доминирует над поглощением глюкозы. Пока есть возможность поглощать ЖК (в форме КТ и НЭЖК) из плазмы крови, из межклеточной среды, клетки поглощать глюкозу не начнут. Эта же филогенетическая, биологическая зависимость положена и в основу действия инсулина. Инсулин понижает содержание ЖК (во всех химических формах) в межклеточной среде и в плазме крови с целью усилить поглощение клетками глюкозы [8].

Поглощение ЖК и глюкозы на аутокринном уровне. Градиент концентраций НЭЖК межклеточная среда : цитоплазма всегда высока: цитоплазма содержит только следовые количества НЭЖК. Одновременно физиологичное содержание НЭЖК в плазме крови составляет 0,5–0,8 мМ, возрастая до 1,5 мМ в постпрандиальном периоде, после еды. Если освобождение полярных НЭЖК в плазму крови оказывается чрезмерным, когда альбумин уже не может эффективно связывать НЭЖК, избыток полярных НЭЖК формирует в плазме крови фракцию свободных ЖК, а избыток НЭЖК при физико-химической ассоциации – сферические мицеллы, которые продолжают циркулировать в крови.

Активированное (не активное) поглощение полярных НЭЖК клетками реализует ранняя в филогенезе CD36-транслоказа ЖК с характерной высокой константой скорости реакции. Белки цитоплазмы, связывающие ЖК, быстро доставляют поглощённые клетками полярные НЭЖК к митохондриям (для окисления) или к канальцам эндоплазматической сети для депонирования ЖК в форме капель неполярных ТГ. Митохондрии из цитоплазмы быстро поглощают КТ, С6–С10 короткоцепочечные ЖК и ω-9 С18 : 1 олеиновую МЖК. Пальмитиновую же С16 : 0 НЭЖК митохондрии поглощают много медленнее. Происходит это, несмотря на специфичный транспортёр – карнитинпальмитоил ацилтрансферазу; локализован он во внутренней мембране митохондрий. В процессе позднего в филогенезе, активного поглощения клетками ЖК путём рецепторного эндоцитоза, задействованы уже неполярные ТГ в составе хиломикрон (ХМ), ЛП очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП) [9]. Иными словами, на разных ступенях филогенеза произошло становление разных форм эндоцитоза с участием липидпереносящих молекул белка – аполипопротеинов (апо), включая апоА-I, апоЕ, апоВ-48 и апоВ-100.

Градиент же концентрации глюкозы на границе цитоплазма : межклеточная среда физиологично незначителен, 0,2–0,3 мМ. Наличие интегральных белков-транспортёров ГЛЮТ3 на плазматической мембране инсулиннезависимых клеток и ГЛЮТ4 на мембране зависимых от инсулина клеток усиливают пассивное (активированное) поглощение клетками глюкозы. Механизм активного поглощения глюкозы клетки так и не сформировали. Причина – высокая гидрофильность глюкозы и возможность одновременно неконтролируемого трансмембранного переноса моносахаридов, воды и Na⁺, как это происходит при всасывании глюкозы в энтероцитах тонкого кишечника.

Инсулиннезависимые ГЛЮТ3 и гормонозависимые ГЛЮТ4 активируют пассивное (по градиенту концентрации) поглощение клетками глюкозы. При этом транспортёр-осциллятор ГЛЮТ4 проводит глюкозу через мембрану в обоих направлениях: как в клетку, так и из неё. Чтобы этого не происходило, введённую глюкозу клетка сразу подвергает фосфорилированию при действии гексокиназы (глюкокиназы). Образованный D-глюкозо-6-фосфат покинуть клетку не может. Для того чтобы поглощённую клеткой глюкозу смогли окислить митохондрии, надо: а) в цитоплазме осуществить 10 последовательных ферментативных реакций гликолиза и образования лактат; б) молочную кислоту превратить в пируватноградную и в) в ПДГ комплексе в цитоплазме из пирувата сформировать ацетил-КоА. И лишь тогда осуществить превра-

щение ацетил-КоА в митохондриях с образованием АТФ [10]. Всё это и определяет условия того, что клетки не начинают поглощать глюкозу из межклеточной среды, пока есть возможность поглощать НЭЖК.

Для активации поглощения клетками глюкозы из межклеточной среды инсулин: а) блокирует липолиз (гидролиз ТГ) в ИПА; б) понижает секрецию, содержание в крови НЭЖК в ассоциации с альбумином и в) вынуждает клетки для наработки энергии (АТФ) поглощать глюкозу. И пока содержание в плазме крови НЭЖК не станет физиологично сниженным, клетки поглощать глюкозу не начнут. Это, мы полагаем, и есть этиологический фактор сочетанного поглощения ЖК и глюкозы клетками, отработанный на ранних ступенях филогенеза. Это не цикл ЖК ↔ глюкоза, а реакция Рендла ЖК → глюкоза → ЖК. Это и есть филогенетическая основа формирования синдрома резистентности к инсулину, синдрома ИР.

Биологическая роль инсулина: формирование биологической функции локомоции. Биологическая функция локомоции – это движения за счёт сокращения новых функциональных клеток – поперечнополосатых миоцитов. Инсулин призван обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Для этого он экспрессировал формирование *in vivo* системы инсулина. Гормон инициировал образование *in vivo* новых, функционально разных клеток, это: а) пул поперечнополосатых скелетных миоцитов; б) синцитий кардиомиоцитов; в) перипортальные гепатоциты; г) ИПА; д) оседлые макрофаги в печени – клетки Купфера. Все они формируют и выставляют на плазматическую мембрану: а) рецепторы к инсулину; б) ферментную систему передачи сигнала от рецептора на плазматической мембране к исполнительным органеллам цитоплазмы и в) инсулинозависимые, более производительные глюкозные транспортеры ГЛЮТ4. Более ранний на ступенях филогенеза, чем гуморальный медиатор инсулин, пул висцеральных жировых клеток сальника (ВЖК) остался к действию инсулина нечувствительным. ВЖК сальника активных рецепторов к инсулину не имеют; не имеют они не клеточной мембране и ГЛЮТ4.

Прямого отношения к регуляции *in vivo* метаболизма глюкозы, ранней в филогенезе функции гомеостаза, к регуляции эугликемии инсулин не имеет. Миллионы лет до синтеза инсулина активацию поглощения клетками глюкозы инициировала гипергликемия межклеточной среды как фактор регуляции. Состояние же гипогликемии купировала биологическая функция адаптации. Реакция адаптации – секреция глюкагона α-клетками островков и активация гидролиза гликогена (гликогенолиза) в перипортальных гепатоцитах; сформированы эти процессы за миллион лет до синтеза и действия инсулина. Освобождение в кровь глюкозы при компенсации гипогликемии осуществляют более ранние в филогенезе гепатоциты за счёт накопленного ими гликогена, но никак не поздние в филогенезе скелетные миоциты и не кардиомиоциты.

При действии инсулина завершено формирование замкнутой системы кровообращения и проксимального отдела артериального русла, артерий эластического типа. Сформировать биологическую функцию локомоции без замкнутой системы кровообращения, без сердца как центрального насоса в проксимальном отделе артериального русла невозможно. Невозможно сделать это и без миллионов ранних в филогенезе артериол мышечного типа (локальных перистальтических насосов) в дистальном отделе артериального русла в каждом из паракринно регулируемых сообществ (ПС) клеток.

Инсулин и централизованное обеспечение миоцитов, кардиомиоцитов субстратами для наработки энергии. Инсулин сформировал специфичный вариант обеспечения скелетных миоцитов и кардиомиоцитов субстратами для наработки энергии. Все инсулиннезависимые клетки *in vivo* поглощают ЖК в форме ТГ в составе ЛПНП и запасают как ТГ в цитоплазме в форме капель липидов. Далее клетки гидролизуют ТГ и окис-

ляют освобождённые НЭЖК в митохондриях. По сути, ранние в филогенезе клетки самостоятельно запасают и обеспечивают себя субстратами и энергией. Инсулин же инициировал «централизованное» обеспечение субстратами для наработки энергии поперечнополосатые миоциты и кардиомиоциты. Ни скелетные миоциты, ни кардиомиоциты не поглощают МЖК + НЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП и ЛПНП и не депонируют в форме капель липидов. Обычно цитоплазма миоцитов содержит много глыбок гликогена размером 20–30 нм, а вот капель липидов – депонированных ТГ физиологично в цитоплазме нет.

После относительно неселективного поглощения НЭЖК при действии CD36-транслоказы ЖК скелетными миоцитами и кардиомиоцитами, митохондрии активно поглощают олеиновую МЖК, оставляя пальмитиновую НЖК в цитоплазме. Не обладая способностью к синтезу белков из семейства перилипинов, поперечнополосатые миоциты не депонируют ЖК в форме ТГ в составе капель липидов. Следствие этого – формирование специфичного липоидоза в виде опалесценции цитоплазмы миоцитов при микроскопии и цитохимии с липофильными красителями. Сократимость миоцитов при липоидозе снижается и формируются симптомы миопатии.

При реализации функции локомоции, при действии инсулина началось централизованное депонирование ЖК – субстратов в форме ТГ в ИПА. После гидролиза ТГ, при действии гормонозависимой липазы и освобождении в кровотоке ЖК в форме НЭЖК, инсулинозависимые миоциты и кардиомиоциты поглощают только их. Если же активированное поглощение инсулинозависимыми миоцитами пальмитиновой НЖК через CD36-транслоказу ЖК превышает возможности митохондрий их поглощать, окислять, развивается диффузный липоидоз (опалесценция) цитоплазмы миоцитов без образования капель липидов, при котором сократительная способность кардиомиоцитов снижается с развитием явлений дилатационной кардиомиопатии [11].

Инсулин, биологическая функция трофологии и реакция экзотрофии

Обеспечение энергией экзотермических реакций в реализации биологической функции локомоции, биологической реакции экзотрофии на поздних ступенях филогенеза стал регулировать гуморальный медиатор инсулин. Секретция инсулина β -клетками островков Лангерганса происходит только во время реализации *in vivo* биологической реакции экзотрофии, только после еды. Более ранним в филогенезе механизмом активации секреции гуморального медиатора вместо инсулина была алиментарная, постпрандиальная гипергликемия. Действие инсулина в реализации биологической реакции экзотрофии, мы полагаем, происходит в следующей последовательности. 1. Всасывание энтероцитами экзогенного моносахарида глюкозы из пищи и активация секреции инсулина, запасаемого в гранулах β -клеток островков. 2. Связывание инсулина с рецепторами на плазматической мембране клеток, блокада инсулином липолиза в ИПА и выставление на плазматическую мембрану инсулинозависимых клеток дополнительного количества GLUT4. 3. При сниженной концентрации НЭЖК в межклеточной среде и при алиментарной гипергликемии, клетки поглощают глюкозу, а инсулинзависимые гепатоциты в сопряжённых биохимических реакциях синтезируют из неё ЖК: глюкоза \rightarrow ацетил-КоА \rightarrow пальмитиновая НЖК (цикл Кноппа–Линена). 4. В канальцах гепатоцитов глицерин этерифицирует в первую очередь олеиновую эндогенную МЖК в позицию sn-2 спирта глицерина; далее апоВ-100 структурирует ТГ в олеиновые ЛПОНП и секретирует в локальный внутрисосудистый пул межклеточной среды. 5. Инсулинозависимая, постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) в крови быстро гидролизует часть олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП, освобождая при этом олеиновую МЖК в форме НЭЖК. Все клетки активировано поглощают их при действии CD36-транслоказы

ЖК. После оптимального липолиза пальмитиновых ТГ все зависимые от инсулина клетки поглощают лигандные, олеиновые ЛПОНП путём апоЕ/В-100-эндоцитоза. Далее они осуществляют депонирование олеиновых ТГ в ВЖК сальника для реализации всех биологически функций *in vivo* и в ИПА для возможности биологической реакции локомоции. Образования олеиновых ЛПНП при действии инсулина не происходит. В кровотоке физиологично циркулируют главным образом линолевые ЛПНП и оптимальное количество линоленовых ЛПНП; их клетки поглощают путём активного апоВ-100-рецепторного эндоцитоза.

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

Инсулин и превращение плотоядных (рыбоядных) в океане в травоядных на суше. На ступенях филогенеза при жизни на суше инсулин исполнил основное биологическое предназначение – превращение плотоядных (рыбоядных) в океане в травоядные на суше. При плотоядном питании в океане основным экзогенным субстратом для наработки энергии были ЖК; всасывали их энтероциты. Далее в составе ХМ экзогенные ЖК в форме ТГ в лимфо- и кровотоке достигали гепатоцитов. После оптимизации экзогенных ЖК оптимизированные экзогенные ЖК + эндогенно синтезированные ЖК ко всем клеткам в форме ТГ, пальмитиновые ЛПОНП и одноименные ЛПНП переносят секретированные гепатоцитами ЛПОНП и ЛПНП; все клетки поглощают ЛП путём апоВ-100 эндоцитоза [12].

Когда животные (не по своей воле) оказались на суше, где было мало плотоядной пищи, но много растительной, большинство из них вымерло. Однако малая часть особей выжили, освоили растительный вариант питания и в течение миллионов лет стали травоядными со всеми присущими им анатомическими особенностями. В течение последующих миллионов лет потомки их сформировали множество видов травоядных; травоядным в филогенезе является и вид *Homo sapiens*.

Основным субстратом для наработки клетками энергии, синтеза АТФ, стали не ЖК, а углеводы, глюкоза. Однако все живые организмы, все клетки, все митохондрии миллионами лет осуществляли метаболизм, главным образом ЖК, и вполне естественно продолжить на ступенях филогенеза реализацию этих же биохимических реакций метаболизма. Оптимальным вариантом обеспечения организма энергией стало превращение всей экзогенной глюкозы в эндогенно синтезированные ЖК. Основную роль в реализации этого несомненно исполнил инсулин. Гормон активирует поглощение клетками глюкозы для синтеза из них пальмитиновой НЖК согласно реакциям Кноппа–Линена. Инсулин восстанавливает у травоядных (*Herbivores*), *status quo*, гормон, инициируя продолжение метаболизма ЖК, как это происходило миллионами лет ранее у плотоядных.

Это мы рассматриваем как основное в филогенезе биологическое предназначение инсулина одновременно с формированием биологической функции локомоции. Филогенетически ранние плотоядные (рыбоядные) животные, *Carnivores*, при жизни на суше потребности в энергии покрывают за счёт поступления ЖК с пищей; инсулинозависимые адипоциты запасают преимущественно пальмитиновую НЖК в

форме пальмитиновых ТГ. Субстратами для наработки митохондриями АТФ являются в основном олеиновая МЖК и пальмитиновая НЖК; в сумме они составляют более 80% общего количества ЖК *in vivo*, причём последнюю ЖК митохондрии окисляют значительно более эффективно [13].

Инсулин заместил in vivo пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на более эффективный олеиновый. На суше в ходе питания животной пищей в филогенезе произошло формирование пальмитинового варианта метаболизма ЖК: при плотоядной пище пальмитиновая НЖК всегда доминирует над олеиновой НЖК. Для пальмитинового варианта метаболизма ЖК характерно следующее.

1. Митохондрии медленно поглощают пальмитиновую НЖК из цитоплазмы, с трудом проводят её сквозь внутреннюю мембрану в матрикс, где и происходит β -окисление, наработка ацетил-КоА и синтез АТФ. Сложности транспорта в матрикс митохондрий пальмитиновой НЖК инициировали на ступенях филогенеза формирование специфичного транспортера, карнитинпальмитоил ацилтрансферазы во внутренней мембране митохондрий. Поскольку гидролиз С16 : 0 пальмитиновую НЖК во внутренней мембране митохондрий на две короткоцепочечные ЖК С6 – С10 происходит с трудом и медленно, транспортёр стал переносить пальмитиновую НЖК через внутреннюю мембрану целиком и потом её гидролизовать. Однако и в матриксе митохондрий гидролиз пальмитиновой НЖК происходит медленно; пальмитиновая НЖК химически является выражено инертной.

2. Константа скорости β -окисления олеиновой кислоты во внутренней мембране митохондрий оказывается на порядок выше аналогичной величины для кислоты пальмитиновой; мы показали это в модельных экспериментах с кинетикой окисления индивидуальных ЖК при автоматическом титровании ДС озоном *in vitro* [14].

3. Гидролиз пальмитиновых ТГ после депонирования в адипоцитах при действии гормонозависимой липазы и последующее освобождение в кровоток в форме НЭЖК происходит существенно медленнее, нежели аналогичные процессы с участием олеиновой МЖК и олеиновых ТГ.

4. Гидролиз пальмитиновых ТГ в сформированных и секретируемых гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП при действии постгепариновой ЛППЛ протекает медленно. Содержание ТГ в пальмитиновых ЛПОНП при этом практически не уменьшается, апоВ-100 не принимает активной конформации и не формирует апоЕ/В-100-лиганд. В результате инсулинозависимые адипоциты не могут активно поглощать пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП.

5. Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛППП становятся в крови эндогенными, афизиологичными флогогенами – инициаторами биологической реакции воспаления. После переноса через монослой эндотелия путём биологической реакции транцитоза в интиму артерий их утилизируют оседлые макрофаги в интиму артерий эластического типа, формируя атероматоз и деструктивное поражение артерий.

Пальмитиновый вариант метаболизма ЖК в результате низких скоростей химических реакций функционально ограничен и недостаточно эффективен. В то же время у филогенетически поздних травоядных, которые по числу особей доминируют на суше, поступление ЖК с пищей ограничено. Глюкоза, образованная растениями при фотосинтезе, стала практически единственным «энергоемким» субстратом пищи для всех клеток травоядных. Роль основного субстрата для синтеза ЖК *in vivo* глюкоза стала исполнять на сравнительно поздних ступенях филогенеза. Как и в случае с ЖК, реакции окислительного метаболизма глюкозы приводят к образованию исходных продуктов – CO_2 и H_2O : функциональный цикл окислительно-восстановительных превращений субстратов *in vivo* при этом замыкается. Предприняты ли на ступенях

филогенеза попытки конвертировать пальмитиновую кислоту в химически иной, более удобный субстрат, устранив химические её особенности, которые не позволяют митохондриям осуществить более эффективное β -окисление? Таковой, мы полагаем, стала экспрессия в гепатоцитах пальмитоил-КоА-десатуразы: фермент превращает С16 : 0 пальмитиновую НЖК в С16 : 1 ω -9 (n-7) пальмитолеиновую МЖК. При этом двойная связь (ДС) в молекулу НЖК введена в силу стереохимических особенностей процесса десатурации в положение ω -9. Образующуюся при этом n-7 (ω -9) пальмитолеиновую кислоту, в отличие от ω -9 С18 : 1 олеиновой кислоты, которая возникает при эндогенном введении ДС в положение тоже ω -9, митохондрии окисляют значительно медленнее. Единственным доступным экзогенным субстратом для получения энергии клетками *Herbivores* оказались потребляемые с пищей углеводы. Вместе с тем депонирование глюкозы в форме гликогена едва ли целесообразно для реализации биологической функции локомоции, хотя бы по причине сравнительно низкой «теплотворности» углеводов. Теплоту полного окисления жиров и углеводов *in vivo* принимают обычно равными 40 и 17 кДж/г соответственно. Эквивалентная замена гликогеном всех депонированных *in vivo* ЖК в форме ТГ увеличила бы массу тела человека на 20–25 кг.

В то же время каждая животная клетка может превращать глюкозу в ацетил-КоА, после чего *in situ*, в цикле Кноопа-Линена, синтезировать *de novo* и пальмитиновую кислоту. Можно обоснованно полагать, что почти все ЖК травоядные синтезируют из глюкозы. При формальном подходе пальмитиновую кислоту можно именовать «гидрофобной формой глюкозы»; она выгодно отличается от исходной гидрофильной формы степенью концентрации химической энергии в единице массы. Полагаем, что на ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции гуморальному медиатору гормону инсулину отведена, согласно филогенетической теории общей патологии, роль фактора совершенствования кинетических параметров организма [15]. Инсулин – анаболический гормон, активизирует реакции химического восстановления и синтез энергоёмких субстратов, обеспечивает оптимальные условия для последующей реализации окислительных метаболических процессов.

На ступенях филогенеза инсулин регулирует: а) активацию поглощения клетками глюкозы и последующее депонирование в форме полимера гликогена, формируя депо углеводов; б) синтез эндогенной пальмитиновой НЖК из ацетил-КоА в цикле Кноопа-Линена; в) экспрессию пальмитоил-КоА-элонгазы и конверсию эндогенной пальмитиновой НЖК в более энергоёмкую, более гидрофобную стеариновую С18 : 0 кислоту; г) экспрессию стеарил-КоА-десатуразы и синтез из стеариновой НЖК ω -9 С18 : 1 олеиновой МЖК.

Олеиновая кислота – привлекательный субстрат с точки зрения кинетики β -окисления в матриксе митохондрий. Не углубляясь в биохимические механизмы окисления ненасыщенных ЖК, важно констатировать, что биохимические превращения С16 : 0 → С18 : 0 → С18 : 1 на порядок повышает скорость окисления конечного продукта – олеиновой МЖК в митохондриях. Формирование олеинового варианта метаболизма ЖК привело к увеличению производительности β -окисления и, соответственно, к повышению количества образованных митохондриями АТФ в единицу времени [16]. Это особенно важно при острых нарушениях биологической функции адаптации, в условиях биологических реакций стресса и функции адаптации. Ведь в условиях критической ситуации *in vivo* в ходе реализации биологических функций адаптации и компенсации можно истратить лишь то количество АТФ, которое за это же время нарабатывали митохондрии: даже кратковременного депонирования энергии *in vivo* в форме АТФ не происходит.

В состоянии ли инсулин повысить производительность реакции β -окисления в митохондриях? Безусловно, с помо-

щью биохимического синтеза субстрата, который утилизируют органеллы с существенно большей константой скорости реакции. С этой целью инсулин инициирует превращение всей эндогенно синтезированной гепатоцитами пальмитиновой НЖК из экзогенной глюкозы в олеиновую МЖК: константа скорости реакции β -окисления МЖК в митохондриях значительно увеличивается. В то же время поздний в филогенезе инсулин не активирует превращение в олеиновую МЖК экзогенной пальмитиновой НЖК, которая поступает с плотоядной, мясной пищей. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы с целью синтеза олеиновой МЖК.

Инсулин и высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК. Формирование и эволюционное оформление в филогенезе системы инсулина преследует цель максимально повысить производительность митохондрий и, возможно, более эффективно обеспечить физическую, локомоторную активность организма путём замены субстратов, пальмитиновой НЖК на олеиновую МЖК. Теперь стали реально востребованными и все экспрессированные инсулином функционально новые клетки – поперечнополосатые скелетные миоциты и инсулинозависимые подкожные адипоциты [17]. На плазматической мембране инсулинозависимых поперечнополосатых миоцитов и кардиомиоцитов функционируют ГЛЮТ4 и рецепторы к инсулину, но они не имеют ни более ранних в филогенезе апоВ-100 рецепторов, ни филогенетически поздних апоЕ/В-100-рецепторов. Функцией активного поглощения ЖК в форме неполярных ТГ скелетные миоциты и кардиомиоциты не владеют, но активировано поглощают ЖК в форме полярных НЭЖК.

На новом энергетическом уровне *in vivo* инсулин реализовал и векторный перенос олеиновой МЖК, пальмитиновой НЖК в форме ТГ, из гепатоцитов (места их синтеза) в депо, в ИПА при реализации инсулинозависимого апоЕ/В-100 эндцитоза. Гидролиз олеиновых и пальмитиновых ТГ в адипоцитах с последующим освобождением в кровь полярных НЭЖК формирует реальную возможность эффективного поглощения их скелетными миоцитами и кардиомиоцитами [18]. Современные методы хроматографии позволяют определить спектр этерифицированных со спиртами ЖК и спектр НЭЖК [19, 20]. Согласно филогенетической теории общей патологии, мы, в зависимости от того, какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой глицерина в позиции sn-2, разделяем ТГ на пальмитиновые, олеиновые и линолевые, выделяя одновременно и одноименные ЛПОНП.

Гидролиз ТГ, депонированных в адипоцитах, активирует гормонозависимая липаза, для которой характерна низкая субстратная специфичность; фермент гидролизует позиционные изоформы ТГ с разными константами скорости реакции [21]. Позиционные изоформы пальмитиновых ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат глицерол (ППО), пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) гормонозависимая липаза в ВЖК сальника и в ИПА гидролизует медленно. ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), постгепариновая липаза в пальмитиновых ЛПОНП в крови не гидролизует вообще. Позиционные изомеры ТГ как олеил-олеил-пальмитат глицерол (ООП), олеил-пальмитоил-олеат (ОПО) и особенно олеил-олеил-олеат (ООО) постгепариновая ЛПН гидролизует существенно быстрее. Чем выше содержание пальмитиновой ЖК в ТГ подкожных адипоцитов, тем медленнее ВЖК и ИПА освобождают ЖК в форме НЭЖК из ТГ в жировых депо и в крови в олеиновых ЛПОНП [22].

Согласно филогенетической теории общей патологии, принципу биологической субординации, более поздний, более совершенный регулятор на ступенях филогенеза не в силах отменить действие более раннего гуморального медиатора. И если гормоны с активным липолитическим действием активируют в ВЖК сальника гидролиз ТГ, увеличивая в межклеточной среде содержание НЭЖК, инсулин блокировать

это процесс не может. Ранние в филогенезе ВЖК не имеют на клеточной мембране активных рецепторов к инсулину. Инсулин выраженно блокирует липолиз в инсулинозависимых ИПА, и это (вместе с выставлением на мембрану дополнительного числа ГЛЮТ4) формирует механизм активации поглощения клетками глюкозы.

Гуморальные медиаторы, которые активируют как биохимические процессы окисления субстратов (катехоламины, глюкокортикоиды), так и процессы деполимеризации или расщепления сложных молекул до сравнительно простых фрагментов (гликогенолиз, липолиз), проявляют катаболическую, химически деструктивную, окислительную активность [23]. Инсулин же является гормоном преимущественно анаболическим; он регулирует синтез биомолекул и восстанавливает высокий уровень их химической организации. Можно полагать, что на какой-то из ступеней эволюции сформировались и механизмы регуляции синтеза инсулина.

Мы предлагаем адипоцитами именовать только филогенетически поздние инсулинозависимые клетки подкожной жировой клетчатки (ИПА); общего с регуляцией ВЖК сальника они имеют не много. Висцеральная жировая ткань в филогенезе – более ранний пул инсулинозависимых клеток; подкожные адипоциты – филогенетически поздний; регуляция метаболизма ЖК и ТГ в клетках двух пулов имеет существенные различия. С позиций филогенетической теории общей патологии, мы считаем, что метаболический синдром является локальной патологией пула ВЖК сальника со всеми присущими ей особенностями регуляции и процессами компенсации, с нарушением в афизиологичном процессе и иных биологических функций. В свою очередь, согласно филогенетической теории общей патологии, синдром ожирения можно рассматривать как патологию позднего на ступенях филогенеза пула инсулинозависимых подкожных адипоцитов.

Поздний в филогенезе инсулин не может инициировать в гепатоцитах синтез олеиновой МЖК из экзогенной, пальмитиновой НЖК, из плотоядной пищи. Возможным субстратом для инсулинозависимого синтеза олеиновой МЖК может быть только эндогенная пальмитиновая НЖК, синтезированная *in situ de novo* из экзогенной глюкозы. И если *in vivo* длительно доминирует экзогенная пальмитиновая НЖК плотоядной (мясной пищи), пропорционально её количеству будет реализован пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, хронический дефицит энергии, макроэргического АТФ; б) состояние нормолипидемии постепенно заменит гиперлипотеинемия (ГЛП) последовательно типа IV → тип II б → тип V; в крови вместо физиологичной циркуляции только олеиновых ЛПОНП начнут накапливаться пальмитиновые ЛПОНП и одноименные ЛПНП; они-то и повысят содержание в плазме крови ХС-ЛПНП; увеличится содержание НЭЖК в ассоциации с альбумином, и сформируется синдром ИР. Далее в плазме крови компенсаторно произойдёт повышение содержания апоС-III и увеличение уровня апоВ-48 одновременно с выявлением полосы ХМ на электрофореграмме ЛП в геле агарозы.

Все это служит проявлением нарушения *in vivo* биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Компенсаторную реакцию организма на нарушение биологической функции питания мы именуем атеросклерозом. Со временем атеросклероз как афизиологичная, компенсаторная реакция и накопление в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП становится причиной нарушения иной биологической функции – «чистоты» межклеточной среды, биологической функции эндоэкологии. «Замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами активирует *in vivo* биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. Последняя призвана вывести из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды в пул сбора и утилизации все эндогенно образованные флогогены (инициаторы биологической реак-

ции воспаления) в пул сбора и утилизации биологического «мусора». Сформирован этот пул на поздних ступенях филогенеза при замыкании системы кровообращения; располагается он в интима артерий эластического и смешанного типа.

Афизиологичное исполнение биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления и формирует атероматозные массы липидов. Это те массы физиологично переносимых линолевыми ЛПНП полиеновых ЖК (ЛПНЖК) в форме эфиров со спиртом ХС, которые клетки не смогли поглотить в составе лигандных ЛПНП путём апоВ-100-рецепторного эндозитоа. Этот второй компенсаторный, но тоже афизиологично реализованный процесс, обоснованно именовать атероматозом. Удаленные из кровотока безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП формируют атероматозные массы, морфологическую и структурную основу ишемической болезни сердца. Таким образом, потребление травоядными, согласно филогенетической теории общей патологии, осознанное нарушение пациентами биологической функции трофологии, злоупотребление плотоядной (мясной) пищей является причиной формирования *in vivo* компенсаторной реакции, именуемой атеросклерозом. Таким образом, поедание травоядным *Homo sapiens* избыточного количества плотоядной пищи последовательно приводит *in vivo* к нарушению биологической функции трофологии, функции адаптации и функции эндозекологии.

Синдром ИР и современное понятие диабета 2-го типа. Специалистам, которые освоили азы эндокринологии 50 годами ранее, трудно избавиться от своих взглядов. Они (и я) чётко усвоили, что диабет – это невосполнимые нарушения структуры в системе регуляторного действия инсулина. Диабет 1-го типа – это чаще приобретённые (реже наследуемые) нарушения структуры β -клеток островков Лангерганса, которые утрачивают способность синтезировать инсулин; возможны мутации и в молекуле инсулина [24, 25] это инсулинодефицитный сахарный диабет. Диабет 2-го типа – это структурные нарушения рецепторов к инсулину, врождённая блокада передачи в клетки регуляторного сигнала гормона. Диабет 2-го типа – это единственная форма структурно обусловленной резистентности к инсулину – гиперинсулинемическая форма сахарного диабета.

Одновременно инсулин не может ингибировать активность более ранних в филогенезе гормонов и предотвратить нарушения регуляции метаболизма *in vivo* при активации медиаторами липолиза в ВЖК сальника. Инсулин лишён в филогенезе возможности активировать поглощение клетками глюкозы, если в межклеточной среде увеличено содержание полярных НЭЖК + альбумин. Иницировано оно при действии более ранних в филогенезе гуморальных медиаторов, которые призваны регулировать *in vivo* иные биологические функции, в частности биологическую функцию эндозекологии, реакцию воспаления при действии первичных и вторичных гуморальных медиаторов биологической реакции воспаления [26]. Это же относится к действию более ранних в филогенезе гормонов с выраженной активацией липолиза в ВЖК сальника [27]. Равным образом активация *in vivo* биологической функции адаптации с реакциями компенсации и стресса, индивидуальные комбинации нарушения функций у пациентов облигатно являются причинами формирования *in vivo* синдрома ИР. Полагают, что нарушение функции микробиоты (пул специфичных, факультативных анаэробов толстого кишечника) имеет отношение к формированию синдрома ИР [28] и метаболическому синдрому [29].

В то же время, в подавляющем числе наблюдения в клинике, синдром ИР – это только функциональные нарушения, и во многих случаях они, при стремлении пациента к выздоровлению, могут быть устранены. Создается ощущение, что при синдроме ИР действием инсулина *in vivo* что-то мешает и, если это что-то устранить, здоровье может быть восстановлено.

Согласно филогенетической теории общей патологии, основам эндокринологии, в клинике мы имеем дело с: 1) редкими случаями структурно обусловленного, инсулинодефицитного сахарного диабета 1-го типа; 2) столь же редкими случаями структурно обусловленного, но гиперинсулинемического диабета 2-го типа и 3) большим числом пациентов не со структурными, а только с функциональными нарушениями действия гормона, с синдромом ИР, в частности у пациентов с метаболическим синдромом и пациентов с ожирением. Мы полагаем, что важной особенностью сахарного диабета является и то, что этот диагноз порождает ощущение фатальности; в то время как все функциональные расстройств синдрома ИР, пусть нелегко, с большими усилиями со стороны пациентов, но в большинстве случаев можно улучшить или устранить.

Что же в настоящее время считают диабетом 2-го типа (который выставляют сотням миллионов человек во всех странах мира [30])? Согласно комитету по классификации и диагностики критериев сахарного диабета Японии, «сахарный диабет 2-го типа – это группа заболеваний, ассоциированных с разными нарушениями метаболизма, для которых характерны хроническая гипергликемия в результате нарушенного действия инсулина» [31]. Эти нарушения имеют в основе своей как генетические факторы, так и факторы внешней среды. Длительно существующие нарушения метаболизма могут привести к специфичным осложнениям, формированию атеросклероза, атероматоза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [32].

Нарушение действия инсулина служит центральным звеном в патогенезе метаболического синдрома и способствует формированию патологии сердечно-сосудистой системы [33]. Происходит это путём нарушения метаболизма глюкозы и ЖК при метаболической (эссенциальной) артериальной гипертензии и биологической реакции воспаления, при синдроме системного воспалительного ответа [34]. Кроме того, инсулин воздействует на эндотелийзависимую вазодилатацию, функцию дистальной части артериального русла, на функцию миокарда, почек и сетчатки глаза [35]. Диабет типа – это хроническое, прогрессирующее заболевание с разными патофизиологичными механизмами формирования синдрома ИР, повышением продукции глюкозы гепатоцитами, следствием чего становится гипергликемия [36]. Метаболический синдром рассматривают как кластер симптомов нарушенного метаболизма, включая в первую очередь РИ, гиперлипидемию, метаболическую артериальную гипертензию, ожирение и низкий уровень ХС-ЛПВП [37]. Метаболический синдром, ожирение и резистентность к инсулину сопровождается активацией биологической реакции воспаления [38]; она всегда требует большого количества энергии. И только в малом числе работ изложившую патологию именуют синдромом резистентности к инсулину, имея в виду функциональную основу патологии, а не новое сформулированное понятие сахарного диабета 2-го типа [39].

Мы полагаем, что в популяциях всех развитых стран мира высока частота функционального синдрома ИР; формирование синдрома ИР в большинстве случаев функционально и вторично. В первую очередь следует понять, что вид *Homo sapiens* филогенетически травояден и переядание мясной пищи всегда, исходя из становления биологических функций в филогенезе, приведёт к формированию синдрома ИР. Основным условием возникновения нарушений и осложнений при синдроме ИР является хроническое, потенциальное состояние дефицита энергии, малое формирование АТФ митохондриями в единицу времени, низкая эффективность пальмитинового варианта наработки клетками энергии. Пять этологических факторов становления синдрома ИР необходимо постоянно принимать во внимание при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, оценке количества и состава, травоядной пищи.

При поедании травоядным человеком оптимального коли-

чества (мясной) пищи среди ЖК *in vivo* продолжает преобладать олеиновая МЖК и олеиновый вариант метаболизма ЖК. Оптимально для травоядных, мы полагаем, такое количество пальмитиновой НЖК, которое гепатоциты могут этерифицировать в состав олеиновых ЛПОНП, а клетки поглотить в составе олеиновых ЛПОНП путём апоЕ/В-100 эндоцитоза. Физиологично гепатоциты этерифицируют пальмитиновую НЖК в такие олеиновые позиционные формы ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) [40]. При этом в кровотоке циркулируют только олеиновые ЛПОНП, нет олеиновых ЛПНП и поэтому низки цифры ХС-ЛПНП. Примером максимальной упаковки пальмитиновой НЖК в олеиновых ТГ демонстрирует растительное пальмовое масло [41].

Если количество пальмитиновой НЖК в пище возрастает, этерифицировать всю её в олеиновые ТГ невозможно, гепатоциты начинают синтезировать пальмитиновые ТГ и секретировать в кровь пальмитиновые ЛПОНП. С этого и начинается повышение в плазме крови ХС в пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП (ХС-ЛПНП), доминирование *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма *in vivo* ЖК и инициирование вначале атеросклероза как нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии, а далее нарушение биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления и формирования атероматоза. Основу профилактики атеросклероза и атероматоза составляет нормализация биологической функции питания, исходя из того, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный, *Herbivores*.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6-11, 13, 18, 21, 26-38, 40-41 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет.* М.: ИНФРА-М.; 2014.
2. Кольчев А.П. Различия динамики интернализации рецепторов инсулина и инсулинподобного фактора роста-I (ИФР-I) в изолированных гепатоцитах крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2013; 49(6): 433 – 42.
3. Мазунин И.О., Володько Н.В., Митохондрии: жизнь в клетке и её последствия. *Природа.* 2014; 14(3): 3 – 16.
4. Кольчев А.П. Особенности распределения {125} I-инсулинподобного фактора роста (ИФР-I) при интернализации в изолированных гепатоцитах крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2014; 5(1): 51 – 8.
5. Дмитриев Л.Ф., Дугин С.Ф. Механизмы развития гипергликемии и возможные способы нормализации углеводного обмена. *Терапевтический архив.* 2005; 10: 24 – 9.
12. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 3: 6 – 13.
14. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138(11): 517 – 9.
15. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции.* М.: «Наука»; 1979.
16. Постнов Ю.В. Об энергозависимом звене патогенеза хронической гипертензии. *Архив патологии.* 2009; 71(4): 3 – 11.
17. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный орган. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2008; 1: 32 – 42.
19. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 1: 3 – 8.
20. Орлова Т.И., Уколов А.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. *Аналитика и контроль.* 2015; 19(2): 183 – 98.
22. Титов В.Н. *Метаболический синдром – переделение физиологич-*

- ной пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты.* М.: ИНФРА-М.; 2017.
23. Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину. *Биомедицинская химия.* 2016; 62(1): 14 – 21.
24. Прозоровский В.Н., Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Ипатова О.М. Структурно-функциональные особенности инсулина и механизма его действия. *Биомедицинская химия.* 2003; 49(1) 46 – 62.
25. Ксенофонтова О.И. Введение мутаций в молекулу инсулина: «положительные» и «отрицательные» мутации. *Биомедицинская химия.* 2014; 60(4): 430 – 437.
39. Один В.И. Клиническая риторика в высшей школе. *Клиническая медицина.* 2016; 94(6): 474 – 9.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Saharnyy diabet.]*. Moscow: INFRA-M.; 2014. (in Russian)
2. Kolychev A.P. Differences in the dynamics of internalization of insulin receptors and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in isolated hepatocytes of rats. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2013; 49(6): 433 – 42. (in Russian)
3. Mazunin I.O., Volod'ko N.V. Mitochondria: life in a cell and its consequences. *Priroda.* 2014; 14: 3 - 16. (in Russian)
4. Kolychev A.P. Peculiarities of the distribution of {125} I-insulin-like growth factor (IGF) when internalized in isolated rat hepatocytes. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2014; 5(1): 51 – 58. (in Russian)
5. Dmitriev L.F., Dugin S.F. Mechanisms for the development of hyperglycemia and possible ways of normalizing carbohydrate metabolism. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2005; 10: 24 – 9. (in Russian)
6. Hoye A.T., Davoren J.E., Wipf P., Fink M.P., Kagan V.E. Targeting mitochondria. *Acc. Chem. Res.* 2008; 41(1): 87 - 97.
7. Pagel-Langenickel I., Bao J., Pang L., Sack M.N. The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Endocr. Rev.* 2010; 31(1): 25 - 51.
8. Black P.H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med. Hypotheses.* 2006; 67(4): 879 - 91.
9. Vecis J., Zeljkovic A., Jelic-Ivanovic Z., Spasojevic-Kalimanovska V. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size. *Atherosclerosis.* 2009; 207: 496 – 501.
10. Jensen B.A., Nielsen T.S., Fritzen A.M., Holm J.B., Fjære E., Serup A.K., Borkowski K. Dietary fat drives whole-body insulin resistance and promotes intestinal inflammation independent of body weight gain. *Metabolism.* 2016; 65(12): 1706 - 19.
11. Lim S., Meigs J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169(3): 166 - 76.
12. Yur'eva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya Ye.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 3: 6 – 13. (in Russian)
13. Fontes-Villalba M., Lindeberg S., Granfeldt Y., Knop F.K., Memon A.A., Carrera-Bastos P., Picazo O. Palaeolithic diet decreases fasting plasma leptin concentrations more than a diabetes diet in patients with type 2 diabetes: a randomised cross-over trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 80 - 90.
14. Lisizin D.M., Razumovskiy S.D., Tischenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulliten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2004; 138(11): 517 – 9. (in Russian)
15. Shnol S.E. *Physicochemical factors of biological evolution. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evolyuzii]*. Moscow: "Nauka"; 1979. (in Russian)
16. Postnov Yu.V. On the energy-dependent link of the pathogenesis of chronic hypotension. *Arkhiv patologii.* 2009; 71(4): 3 – 11. (in Russian)
17. Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V., Zaichik A.M. Adipose tissue as an endocrine organ. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2008; 1: 32 – 42. (in Russian)
18. Xu C., Xu G.H. Adipose triglyceride lipase regulates adipocyte lipolysis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2008; 39(1): 10 - 4.
19. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. Method of preparation of samples for gas chromatographic determination of fatty acids without preliminary extraction of lipids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 1: 3 – 8. (in Russian)
20. Orlova T.I., Ukolov A.I., Savel'eva E.I., Radilov A.S. Determination of free and esterified fatty acids in blood plasma by gas chromatography with mass-selective detection. *Analitika i kontrol'.* 2015; 19(2): 183 – 98. (in Russian)

21. Nielsen T.S., Jessen N., Jørgensen J.O., Møller N., Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52(3): R199 - 222.
22. Titov V.N. *Metabolic syndrome - overeating physiological food. Visceral fat cells, and non-esterified free fatty acids. [Metabolicheskiy sindrom - pereedanie fiziologichnoy pishi. Viskeral'nye ghirovye kletki, neeterifizirovannye i svobodnye ghirovye kisloty]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
23. Kuz'menko D.I., Udinzhev S.N., Kliment'eva T., Serebrov V.Yu. Oxidative stress of adipose tissue as the primary link in the pathogenesis of insulin resistance. *Biomedizinskaya khimiya.* 2016; 62(1): 14 - 21. (in Russian)
24. Prozorovskiy V.N., Lokhov P.G., Maslov D.L., Ipatova O.M. Structural and functional features of insulin and the mechanism of its action. *Biomedezinskaya khimiya.* 2003; 49(1) 46 - 62. (in Russian)
25. Ksenofontova O.I. Introduction of mutations in the insulin molecule: "positive" and "negative" mutations. *Biomedezinskaya khimiya.* 2014; 60(4): 430 - 7. (in Russian)
26. Phosat C., Panprathip P., Chumpathat N., Prangthip P., Chantratita N. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2017; 17(1): 44 - 9.
27. Protzek A.O., Rezende L.F., Costa-Júnior J.M., Ferreira S.M., Cappelli A.P., de Paula F.M. Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity of insulin-degrading enzyme. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155(Pt A): 1 - 8.
28. Wen L., Duffy A. Factors Influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J. Nutr.* 2017; 147(7): 1468S - 75S.
29. de Groot P.F., Frissen M.N., de Clercq N.C., Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut. Microbes.* 2017; 8(3): 253 - 67.
30. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383(9922): 1068 - 83.
31. Kuzuya T., Nakagawa S., Satoh J., Kanazawa Y., Iwamoto Y., Kobayashi M., Nanjo K., Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2002; 55(1): 65 - 85.
32. Cometty of Japan Diabetes Society. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J. Diabet. Invest.* 2010; 1(5): 212 - 28.
33. Li Y., Hryby A., Bernstein A.M., Ley S.H., Wang D.D., Chiuev S.E. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(14): 1538 - 48.
34. Rask-Madsen C., Kahn C.R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(9): 2052 - 9.
35. Domanski M.J., Fuster V., Diaz-Mitoma F., Grundy S., Lloyd-Jones D., Mamdani M. Next Steps in Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Rationale for and Design of the ECAD Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(16): 1828 - 36.
36. Balijepalli C., Druyts E., Siliman G., Joffres M., Thorlund K., Mills E.J. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin. Epidemiol.* 2017; 9: 291 - 6.
37. Shin J.A., Lee J.H., Lim S.Y., Ha H.S., Kwon H.S., Park Y.M. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J. Diabetes. Investig.* 2013; 4(4): 334 - 43.
38. Odegaard J.I., Ricardo-Gonzales R.R., Goforth M.H., Morel C.R., Subramanian V., Mukundan L., Red Eagle A. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007; 447(7148): 1116 - 20.
39. Odin V.I. Clinical rhetoric in high school. *Клиническая медицина.* 2016; 94(6): 474 - 9. (in Russian)
40. Yoshinaga K., Obi J., Nagai T., Iioka H., Yoshida A., Beppu F., Gotoh N. Quantification of triacylglycerol molecular species in edible fats and oils by gas chromatography-flame Ionization detector using correction factors. *J. Oleo. Sci.* 2017; 66(3): 259 - 68.
41. May C.Y., Nesaretnam K. Research advancements in palm oil nutrition. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 2014; 116(10): 1301 - 15.

Поступила 25.08.17

Принята к печати 30.08.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.31:547.2951-074:543.544

Ариповский А.В.¹, Колесник П.О.², Кулагина Т. П.³, Титов В. Н.⁴

ПОДГОТОВКА ПРОБ ДЛЯ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: ПРЕИМУЩЕСТВА БЕЗЭКСТРАКЦИОННОГО МЕТОДА С ПРЯМОЙ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЕЙ ЛИПИДОВ ВЫСУШЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Госсанэпиднадзора РФ, 142279, г. Оболенск Московской области, Россия;

²Ужгородский Национальный Университет, 88000, г. Ужгород Закарпатской области, Украина;

³ФГУН «Институт биофизики клетки» РАН. 142290, г. Пущино Московской области, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», 121552, Москва, Россия

Проведено сравнение методов подготовки проб жидких и твердых биологических материалов для последующего газохроматографического определения содержания жирных кислот. Классический метод (с предварительной экстракцией липидов из биологической матрицы методами Фолча или Хара—Рэдина) не обеспечивает каких-либо оптимальных преимуществ в сравнении с безэкстракционным методом, т. е. прямой дериватизацией высушенной биологической пробы в ходе её последовательной обработки растворами метоксида натрия и трёхфтористого бора в метаноле. Последний универсальный метод гарантирует не меньшую, а достоверно большую степень извлечения определяемых веществ, принципиально упрощает и ускоряет процедуру подготовки проб. Вариант метода сухой капли (на пористых дисках из целлюлозной или, предпочтительно, фторопластовой фильтрующей бумаги) оказывается удобным и для лабораторного анализа жидких биологических проб, позволяя исключить не только операцию их жидко-жидкостной экстракции, но и стадию вакуумной сушки. В отличие от методов Фолча и Хара—Рэдина, безэкстракционный метод не требует обязательной «гомогенизации» биологического материала, т. е. его измельчения до частиц микронного размера. Применение безэкстракционной дериватизации – даже при работе с крупными частицами биологического материала размером 0,2–1,0 мм – обеспечивает заметно большую степень извлечения определяемых веществ (по сравнению с таковой при экстракции микронных гомогенизатов в различных вариантах классического метода Фолча).

Для корреспонденции: Ариповский Александр Викторович, канд. хим. наук., вед. науч. сотр.; e-mail: aripovsky@rambler.ru