

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.153.915-008.9-074

Титов В.Н.¹, Сажина Н.Н.², Ариповский А.В.³, Евтеева Н.М.², Тибилова О.А.¹, Кухарчук В.В.¹

ОЦЕНКА НЕНАСЫЩЕННОСТИ ЛИПИДОВ КРОВИ МЕТОДАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ. РЕГУЛЯЦИЯ ИНСУЛИНОМ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ЧИСЛА ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ И ПОГЛОЩЕНИЯ КЛЕТКАМИ ГЛЮКОЗЫ

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России», Москва; ²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва; ³ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Россанэпиднадзора РФ, Оболенск, Московская обл.

*Основной причиной синтеза инсулина на поздних ступенях филогенеза стало, мы полагаем, несоответствие между увеличением *in vivo* потребности в энергии и физико-химическими параметрами пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (НЖК); перенос ее клеткам в составе липопротеинов (ЛП) в оптимальном количестве (более 15% всех ЖК) стал *in vivo* неисполнимым. Биологическая роль инсулина — обеспечение инсулинзависимых клеток (в первую очередь, скелетных миоцитов) субстратами для выработки энергии. Гормон превращает всю эндогенно синтезированную из глюкозы пальмитиновую НЖК в специфичную для животных клеток ω-9 C_{18:1} олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК). Эндогенную МЖК митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, нарабатывая для клеток оптимальное количество биотрансформируемой энергии в форме АТФ. Инсулин экспрессирует в гепатоцитах синтез олеиновых триглицеридов, формирование олеиновых липопротеинов очень низкой плотности, которые только инсулинзависимые клетки поглощают апоЕ/В-100-эндоцитозом. Инсулин экспрессирует синтез пальмитойл-КоА-элонгазы, стеарил-КоА-десатуразы и глюкозных транспортеров 4, активировав поглощение клетками глюкозы с целью синтеза эндогенной олеиновой НЖК. Инсулин заменяет *in vivo* малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на потенциально более эффективный олеиновый. Инсулин увеличивает ненасыщенность ЖК, число в них двойных связей (ДС): определить это можно путем прямого титрования ДС озоном на основании количественного определения ЖК методом газовой хроматографии и вычисления отношения C_{16:1}/C_{16:0}, C_{18:1}/C_{18:0} и C_{18:1}/C_{16:0}. Сахарный диабет является в первую очередь нарушением метаболизма МЖК и только во вторую — патологией поглощения клетками глюкозы.*

Ключевые слова: инсулин; глюкоза; жирные кислоты; двойные связи; сахарный диабет.

Для цитирования: Титов В.Н., Сажина Н.Н., Ариповский А.В., Евтеева Н.М., Тибилова О.А., Кухарчук В.В. Оценка ненасыщенности липидов крови методами физической химии и клинической биохимии. Регуляция инсулином метаболизма жирных кислот, числа двойных связей и поглощения клетками глюкозы. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2016; 61 (4): 196-204

DOI 10.18821/0869-2084-2016-4-196-204

Titov V.N.I, Sajina N.N.2, Aripovskii A.V.3, Evteieva N.M.2, Tibilova O.A.1, Kukharchuk V.V.1

THE EVALUATION OF UNSATURATION OF BLOOD LIPIDS USING METHODS OF PHYSICAL CHEMISTRY AND CLINICAL BIOCHEMISTRY. THE INSULIN REGULATION OF METABOLISM OF FATTY ACIDS, NUMBER OF DOUBLE BINDS AND CELL ABSORPTION OF GLUCOSE

1 The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

2 The N.M. Emanuel institute of biochemical physics of the Russian academy of sciences, Moscow, Russia

3 The state research center of applied microbiology and biotechnology of Rossanepidnadzor of the Russian Federation, Obolensk of Moscovskaia oblast, Russia

It is supposed that the main cause of insulin synthesis at late stages of phylogenesis became discrepancy between increase in vivo need in energy and physical chemical parameters of palmitic saturated fatty acid; its transportation to cells in composition of lipoproteins in optimal quantity (more than 15% of all fatty acids) became in vivo unfeasible. The biological role of insulin consists in supporting of insulin-dependent cells (skeletal miocytes in the first place) with substrates for gaining energy. The hormone transforms all palmitic saturated fatty acid endogenously synthesized from glucose into specific for animal cells ω-9 C18:1 oleic mono unsaturated fatty acid. The endogenous mono unsaturated fatty acid is oxidized by mitochondria with the highest constant of reaction velocity gaining for cells optimal quantity of biotransforming energy in the form of ATP. The insulin expresses in hepatocytes synthesis of oleic triglycerides and formation of oleic lipoproteins of very low density that only insulin-dependent cells absorb using apoE/B-100-endocytosis. The insulin expresses synthesis of Palmitoyl-KoA-elongase, stearyl-KoA-desaturase and glucose transporters 4, activates glucose absorption by cells with the purpose of synthesis endogenous oleic saturated fatty acid. The insulin substitutes in vivo ineffective palmitic alternative of metabolism of fatty acids for potentially more effective

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а, тел. (495) 414-63-10; e-mail: vn_titov@mail.ru

oleic metabolism of fatty acids. The insulin increases unsaturation of fatty acids and number of double binds in them. This can be established by direct titration of double binds by ozone on the basis of quantitative detection of fatty acids using technique of gas chromatography and calculating ratio C16:1/C16:0, C18:1/C18:0 and C18:1/C16:0. The diabetes mellitus is a disorder of metabolism of mono unsaturated fatty acid in the first place and only in the second place pathology of glucose absorption by cells.

Key words: *insulin; glucose; fatty acids; double binds; diabetes mellitus*

For citation: Titov V.N., Sajina N.N., Aripovskii A.V., Evteieva N.M., Tibilova O.A., Kukharchuk V.V. The evaluation of unsaturation of blood lipids using methods of physical chemistry and clinical biochemistry. The insulin regulation of metabolism of fatty acids, number of double binds and cell absorption of glucose. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (4): 196-204 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-196-204

For correspondence: *Titov V.N.*, doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of institute of clinical cardiology. e-mail: vn_titov@mail.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had no sponsor support*

Received 10.10.2015
Accepted 15.12.2015

Введение. В 2006 г. мы [1] опубликовали статью: содержание спиртов холестерина (ХС) и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей (ДС) жирных кислот (ЖК) в пуле липидов липопротеинов (ЛП). Основу работы составляют эксперименты — измерение кинетических параметров окисления индивидуальных ЖК в липидах ЛП низкой плотности (ЛПНП) на основе: а) регистрации расхода окислителя озона (O_3) и б) прироста продуктов реакции — диеновых конъюгатов [2]. Получены параметры кинетики окисления ЖК в автоматическом режиме при использовании анализатора двойных связей (АДС) и определении числа ДС методом спектрофотометрии в УФ-области (длина волны 234 нм). Позже писали, что высокое содержание в пище пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) — основная причина повышения содержания ХС в составе ЛПНП (ХС-ЛПНП), формирования синдрома атеросклероза и его основного клинического проявления — атероматоза интимы артерий.

В более поздней работе было проведено титрование ДС в составе ЖК плазмы крови у пациентов в тесте толерантности к глюкозе [3]. Сопоставлено содержание ДС в ЖК: а) методом титрования озоном на анализаторе АДС и б) путем расчета числа ДС в ЖК при определении содержания индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии. Однако мы определили содержание ДС в общем пуле неполярных липидов в составе всех классов ЛП сыворотки крови. В настоящей работе мы измерили содержание индивидуальных ЖК и рассчитали число ДС и в пуле неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) плазмы крови.

Согласно сформированной нами филогенетической теории общей патологии [4], чем выше содержание в плазме крови ω -6 $C_{18:1}$ экзогенной + ω -9 $C_{18:1}$ эндогенной олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК), чем меньше пул экзогенной + эндогенной $C_{16:0}$ пальмитиновой НЖК, тем более активен метаболизм ЖК *in vivo*. Высокоэффективное окисление МЖК в матриксе митохондрий с образованием АТФ в дыхательной цепи обеспечивает все биологические функции и биологические реакции *in vivo* биотрансформируемой энергией. Чем больше при диетотерапии ненасыщенность ЖК в липидах ЛП, число в них ДС при снижении пальмитиновой НЖК, тем более успешной является профилактика атеросклероза [5]. Заметим, что всего две ЖК: пальмитиновая НЖК и

олеиновая МЖК составляют в сыворотке крови, во всех ЛП, более 80% ЖК [6]. При этом содержание НЖК + МЖК, ненасыщенных ЖК (ННЖК) и полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в составе липидов ЛП соотносится как 90:10:1 [7].

Для оценки ненасыщенности пула ЖК в плазме крови можно использовать и количественное отношение (в мМ/л) — продукт реакции: субстрат реакции при действии ферментов десатураз [8]. Введение в цепь эндогенно синтезированной МЖК одной ДС является физиологично лимитированным и филогенетически более поздним, чем синтез каждой из клеток *in vivo* пальмитиновой НЖК *in situ de novo* из ацетата. Клетки приматов и Homo sapiens могут ввести в эндогенно синтезированные НЖК ($C_{16:0}$ пальмитиновая и $C_{18:0}$ стеариновая НЖК) только одну ДС [9]. Ввести же в цепь МЖК вторую ДС с образованием $C_{18:2}$ линолевой ННЖК могут только растения. Для определения ненасыщенности пула ЖК в плазме крови измеряют содержание индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии, после чего рассчитывают отношение: а) пальмитолеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК ($C_{16:1}/C_{16:0}$); б) олеиновая МЖК/стеариновая НЖК ($C_{18:1}/C_{18:0}$) и в) олеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК ($C_{18:1}/C_{16:0}$) [10].

Цель работы — на клиническом материале прояснить диагностическое значение отработанного нами метода определения ненасыщенности пула ЖК в плазме крови: а) прямым методом титрования ДС озоном и б) путем расчета числа ДС на основании количественного определения индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии. Определить количество ДС в пуле ЖК липидов суммарно в ЛП и в пуле НЭЖК в сыворотке крови. Обсудить биохимические реакции, которые увеличивают *in vivo* число ДС в цепи атомов углерода и повышают ненасыщенность ЖК, и их возможное диагностическое значение.

Материал и методы. Обследован 31 пациент с отсутствием выраженных клинических проявлений ишемической болезни сердца и гиперлипотеинемии (ГЛП); всех пациентов наблюдали сотрудники 6-го клинического отделения Института кардиологии ФГУ «РКНПК» Минздрава России. В группе 18 мужчин и 13 женщин: средний возраст 44 ± 7 лет. Сухожильные ксантомы выявлены в двух случаях; липидная дуга роговицы как проявление сниженной активности секреторного фер-

мента печени лецитинхолестеринацилтрансферазы — в трех наблюдениях. Повышение АД выявлено в 5 случаях, нарушение толерантности к глюкозе — в одном; наследования семейной патологии сердечно-сосудистой системы имели 6 пациентов. Все пациенты не курили; у 2 — биохимические тесты указывали на проявление ранней недостаточности функции почек.

После взятия крови из локтевой вены сыворотку отделяли от эритроцитов и хранили при температуре -70°C . ЖК определяли на газовом хроматографе модели «Вариан 3900», фирма «Вариан», США. Использовали кварцевую капиллярную колонку ($15\text{ м} \times 0,25\text{ мм} \times 0,3\text{ мкм}$) с неподвижной жидкой фазой «Супелковакс-10», Supelco, Швейцария. Регистрация сигнала — компьютерная, согласно программе Мультихром-1,5х [11]. Для определения концентрации ЖК применили внутренний стандартный образец ($\text{C}_{17:0}$ маргариновая НЖК); вычислили калибровочные коэффициенты для каждой ЖК. Использовали стандартные образцы ЖК и стандартные смеси ЖК фирмы «Супелко», Швейцария. Содержание ЖК выражали в миллиграммах на 1 л плазмы крови. Концентрацию индивидуальных НЭЖК в крови определяли по методу А. Kirgis; сумму липидов, которые получены экстракцией биологического образца по Фолчу, подвергали силанизации действием горячего бис(N, O-триметилсилил) трифторацетамида. Далее триметилсилильные эфиры НЭЖК определяли, как это приведено выше.

Содержание в плазме крови спиртов ХС и глицерина (триглицеридов — ТГ), ХС-ЛПНП и ХС ЛП высокой плотности (ХС-ЛПВП) определено «прямым» ферментативным методом. Все биохимическое обследование пациентов, определение содержания НЭЖК (энзиматический метод) провели на биохимическом анализаторе модели Архитект-800, «Эбботт», США; использовали биохимические наборы фирм «Диасис», ФРГ, и «Эбботт», США.

Для определения суммарного содержания ДС ($\text{C} = \text{C}$) (в мМ) в пуле ЖК плазмы крови использовали метод озонирования, основанный на способности озона (O_3) реагировать с ДС в ЖК с константой скорости реакции порядка 10^5 – $10^6\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}$. [12]. Липидную фракцию из сыворотки крови экстрагировали хлороформом и обрабатывали смесью по Фолчу. Измерения выполнены на анализаторе ДС модели АДС-4М; УФ-спектрофотометр регистрирует концентрацию O_3 на входе и выходе из реактора, а встроенный интегратор рассчитывает суммарный расход озона в реакции пропорционально числу ДС в образце. В качестве стандартного образца использован стильбен с одной ДС. Для контроля работы прибора применили β -каротин, который имеет 11 ДС [13]. Число ДС рассчитывали по формуле:

$$[\text{ДС}] = S_{\text{обр.}} \cdot V_{\text{ст.}} \cdot C_{\text{ст.}} / S_{\text{ст.}} \cdot V_{\text{обр.}}$$
, где $S_{\text{обр.}}$ и $S_{\text{ст.}}$ — показания АДС для образца и раствора стильбена; $C_{\text{ст.}}$ — концентрация стильбена ($2 \cdot 10^{-2}\text{ М}$); $V_{\text{обр.}}$ и $V_{\text{ст.}}$ — объемы образца и стильбена.

Определение числа ДС провели с учетом линейной зависимости [ДС] от концентрации образца и стильбена. Погрешность измерения числа ДС в липидном пуле плазмы крови при учете сходимости (повторяемость изо дня в день) результатов составляет $\pm 15\%$. Статистическую обработку результатов провели, используя стандартные алгоритмы программы MS Excel. Достоверность различия величин считали по t-критерию Стьюдента (t-тест). Использовали 95% величину доверительной

вероятности; достоверными считали различия при $p \leq 0,05$ (t-тест $< 0,05$) [14]. Липидами, мы полагаем, являются ЖК и все соединения, в состав которых входят ЖК. И если ХС и глицерин — это спирты, то при образовании ковалентной, эфирной связи с ЖК они становятся липидами.

Методическое обеспечение исследования. Десятки лет диагностику нарушений липидов и ЛП проводили только на основании определения в биологических средах спиртов ХС и глицерина — ТГ. Постепенно пришло понимание того, что разобраться в метаболизме липидов *in vivo* и в патогенезе «метаболических пандемий» можно только на основании метаболизма ЖК, количественного определения и диагностической оценки индивидуальных ЖК. Согласно номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) [15], эфиры, которые образуют спирты со всеми кислотами, именуют по имени спиртов; поэтому глицериды — это неполярные ТГ, полярные фосфолипиды, полярные ди- и моноглицериды. Моно-ЭХС (моно эфиры холестерина) — это неполярная форма спирта ХС; поли-ЭХС — неполярная форма, главным образом ПНЖК, и в меньшей мере ННЖК; ЭХС с НЖК *in vivo* не бывает. Только в неполярной форме ТГ или ЭХС (моно-ЭХС и поли-ЭХС) клетки активно, рецепторно поглощают ЖК, реализуя биологические реакции эндо- и экзоцитоза (транцитоза).

Содержащиеся в плазме крови ХС и ТГ — это, главным образом, эндогенно синтезированные спирты, которые востребованы *in vivo* в переносе в составе ЛП и поглощении клетками ЖК при характере питания, который реализуют пациенты. Если изменить индукцию субстратом, количество и состав ЖК в пище, изменится и содержание в плазме крови спиртов; оно станет оптимальным для новых условий одновременно с изменением содержания апоА-I и апоВ-100. Автоматические биохимические анализаторы измеряют в сыворотке крови энзиматическими способами концентрацию спиртов ХС и глицерина. Содержание спиртов в плазме крови и составе апоА-I и апоВ-100 ЛП зависит от индукции субстратом — от количества индивидуальных ЖК, которые поступили с пищей и которые ЛП переносят к клеткам. Содержание ЖК в сыворотке крови и эритроцитах мы и предлагаем обсудить.

Результаты. Группу пациентов, которая отобрана с целью отработки методических приемов профилактики атеросклероза, характеризует незначительное повышение содержания в сыворотке крови ХС ($6,38 \pm 0,60\text{ мМ/л}$). Содержание ХС в популяции мужчин Москвы, которое мы определили в 1975 г., измеренное по правилам популяционных исследований, равно $6,2\text{ мМ/л}$. Содержание ТГ в сыворотке крови пациентов составило $1,92 \pm 0,56\text{ мМ/л}$; оно превысило верхнюю границу физиологического интервала — $2,0\text{ мМ/л}$. Концентрация ХС-ЛПВП явилась физиологичной, составляя $1,17 \pm 0,15\text{ мМ/л}$; ХС-ЛПНП — $4,29 \pm 0,56\text{ мМ/л}$. Содержание пула ЖК в НЭЖК натошак у пациентов физиологично, составило $0,46 \pm 0,05\text{ мМ/л}$.

Содержание ДС в сыворотке крови определено методом титрования озоном, в среднем составило $17,29 \pm 3,56\text{ мМ/л}$. Рассчитали мы и содержание ДС на основании определения концентрации индивидуальных ЖК — $17,13 \pm 3,08\text{ мМ/л}$. Определение ДС в пуле липидов сыворотки крови достоверно характеризуют такой параметр, как ненасыщенность ЖК. Число ДС в пуле ли-

Содержание индивидуальных ЖК в ЛП плазмы крови, эритроцитах и пуле НЭЖК (в мг/л)

| Биологические среды | Индивидуальные ЖК | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | C _{14:0} | C _{16:1} | C _{16:0} | C _{18:0} | C _{18:1} | C _{18:2} | C _{18:3γ} | C _{18:3α} | C _{20:3γ} | C _{20:4} | C _{20:5} | C _{22:5} | C _{22:6} |
| Сыворотка крови | 49,01 ± 12,33 | 9,71 ± 1,66 | 1143,37 ± 152,66 | 237,49 ± 35,83 | 781,51 ± 111,66 | 10,57 ± 175,33 | 12,64 ± 2,23 | 12,61 ± 2,61 | 47,67 ± 8,66 | 221,61 ± 30,33 | 26,54 ± 12,16 | 17,61 ± 2,83 | 84,38 ± 17,33 |
| Эритроциты | 6,56 ± 2,23 | 13,16 ± 2,33 | 293,30 ± 25,98 | 199,64 ± 22,33 | 179,45 ± 20,16 | 111,64 ± 19,83 | — | — | — | — | — | — | — |
| НЭЖК | — | 5,81 ± 1,90 | 65,81 ± 8,57 | 20,36 ± 1,83 | 51,46 ± 6,16 | 33,53 ± 6,66 | — | — | — | — | — | — | — |

пидов плазмы крови может быть повышено за счет увеличения концентрации как МЖК, ННЖК, так и ПНЖК. Однако, если принять во внимание, что содержание НЖК + МЖК, ННЖК и ПНЖК в сыворотке крови соотносится как 90:10:1, достоверное повышение числа ДС отражает активность эндогенных реакций десатурации ЖК. Увеличение ненасыщенности пула ЖК липидов в плазме крови при физиологичном содержании ТГ происходит при превращении в печени пальмитиновой НЖК, синтезированной из глюкозы, из ацетил-КоА in situ de novo в ω-9 C_{18:1} олеиновую МЖК. Активацию превращения только эндогенная пальмитиновая НЖК → олеиновая МЖК инициирует инсулин; гормон экспрессирует одновременно синтез двух сопряженных ферментов — пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы.

В ранее выполненных работах [16] мы показали, что при незначительной ГЛП: ТГ 2,26 ± 0,20 мМ/л — в контрольной группе 1,21 ± 0,06 мМ/л; ХС 7,84 ± 0,19 и 4,49 ± 0,09 мМ/л, содержание ДС соответствовало 46,60 ± 3,44 мМ/л по сравнению с 24,31 ± 1,12 мМ/л в контрольной группе. При физиологичном поглощении с пищей пальмитиновой НЖК вне выраженной ГЛП увеличение ДС в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) указывает на физиологичное повышение ненасыщенности ЖК в сыворотке крови. При гиперхолестеринемии повышение в плазме крови числа ДС зависит от ХС, от ХС-ЛПНП при позитивной корреляционной зависимости; $r = 0,79$, рис. 1.

Избыток в пище пальмитиновой НЖК блокирует «биодоступность» поглощения клетками ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. В крови возрастает содержание ХС-ЛПНП — происходит ретенционное накопление поли-ЭХС; которые содержат 4—6 ДС в поли-ЭХС в

ПНЖК. При возрастании ХС-ЛПНП [17] диагностическое значение ДС становится неоднозначным: а) увеличено ли содержание вновь образованной олеиновой МЖК и новых ДС в составе МЖК или б) это накопление в плазме крови ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не могут поглотить клетки путем апоВ-100 эндоцитоза.

В пуле НЭЖК в сыворотке крови содержание ДС составило 0,439 ± 0,13 мМ/л; число ДС в пуле НЭЖК ≈ в 40 раз ниже, чем в пуле всех липидов ЛП. Физиологично пул ЖК в НЭЖК в реализации биологической реакции эндотрофии (внутреннее питание) не может быть большим. Высокий градиент концентрации ЖК плазма крови → цитоплазма клеток является причиной быстрого поглощения НЭЖК клетками. Полученные данные указывают, что количество индивидуальных ЖК и расчет числа ДС в них более информативны, чем определение числа ДС в общем пуле ЖК ad mass.

Среди 13 физиологичных ЖК с четным числом атомов углерода в цепи ЖК в составе липидов ЛП сыворотки крови мы определили концентрацию средне- и длинноцепочечных ЖК, биологическое и диагностическое значение которых можно использовать. Как следует из таблицы, в ЛП сыворотки крови определено количество следующих ЖК: C_{16:0} пальмитиновая НЖК, ω-6 C_{18:2} линолевая ННЖК, ω-6 и ω-9 (суммарно) C_{18:1} олеиновая МЖК, C_{18:0} стеариновая НЖК, ω-6 C_{20:4} арахидоновая ПНЖК, ω-3 C_{20:5} эйкозапентаеновая и ω-3 C_{22:6} докозагексаеновая ПНЖК. На один-два порядка более низка концентрация C_{14:0} миристиновой НЖК, ω-7 C_{16:1} пальмитолеиновой МЖК, ω-6 C_{18:3} γ-линоленовой ННЖК, ω-3 C_{18:3} α-линоленовой ННЖК, а также афизиологичной ω-9 C_{20:3} дигомо-γ-линоленовой (мидовой) эндогенной ННЖК и C_{22:5} тимнодоновой экзогенной ПНЖК.

В мембране эритроцитов количественно (по нисходящей) выявлена пальмитиновая НЖК, стеариновая НЖК и олеиновая МЖК. Почти в 3 раза меньше, чем пальмитиновой НЖК, эритроциты содержат линолевую ННЖК, небольшое количество пальмитолеиновой МЖК и миристиновой НЖК. В НЭЖК плазмы крови выявлены те же ЖК, что и в составе эритроцитов, за исключением миристиновой НЖК. В НЭЖК, как и в сыворотке крови, доминирует пальмитиновая НЖК, несколько меньше олеиновой МЖК, еще меньше линолевой и линоленовой ННЖК. Количество пальмитиновой, олеиновой, линолевой и стеариновой ЖК в НЭЖК соотносится как 6: 5: 3: 2 [18].

Обсуждение. Определение ЖК в мембране эритроцитов предпочитают измерению их содержания в плазме крови потому, что эритроциты — это клетки, которые ЖК не синтезируют и не метаболизируют [19]. Кроме того, пребывание эритроцитов в кровотоке в течение

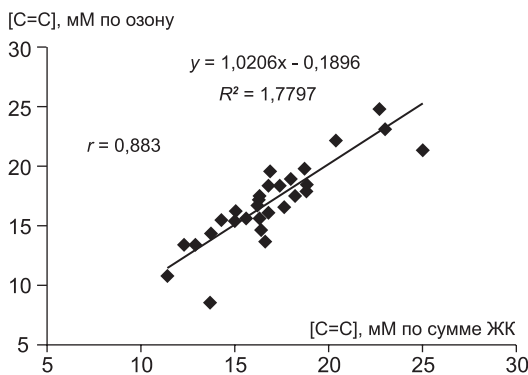


Рис. 1. Корреляционная зависимость суммарного содержания ДС в ЛП сыворотки крови, определенная двумя способами. r — коэффициент корреляции.

120 дней придает определению большую стабильность по сравнению с ЖК в ЛП. Из таблицы следует, что пул индивидуальных НЭЖК в ассоциации с липидпереносщим белком альбумином в крови на два порядка ниже, чем в ЛП. Содержание ω -7 пальмитолеиновой НЖК в липидах ЛП, в эритроцитах и в НЭЖК сыворотки крови является небольшим [20].

Каковы же биохимические реакции, пути метаболизма, которые регулируют синтез *in situ de novo* эндогенных НЖК и инициируют введение одной ДС? Какие гуморальные медиаторы, биохимические реакции регулируют ненасыщенность пула ЖК сыворотки крови в биологической реакции экзотрофии и небольшой пул НЭЖК в реализации биологической реакции эндотрофии?

In vivo повышение ненасыщенности ЖК в плазме крови обеспечивают ферментные системы: активность пальмитоил-КоА-десатуразы и стеарил-КоА-десатуразы [21]. Для непрямой оценки активности реакций ненасыщенности ЖК мы рассчитали отношение индивидуальных ЖК по принципу продукт реакции/субстрат реакции. Это 1) отношение пальмитолеиновая НЖК/пальмитиновая МЖК — $C_{16:1}/C_{16:0}$; 2) отношение пальмитиновая НЖК/олеиновая МЖК $C_{18:1}/C_{16:0}$; 3) отношение стеариновая НЖК/пальмитиновая НЖК $C_{18:0}/C_{16:0}$ и 4) отношение олеиновая МЖК/стеариновая НЖК — $C_{18:1}/C_{18:0}$.

Мы в общем пуле ЖК в липидах ЛП плазмы крови и в пуле НЭЖК получили следующие отношения:

- 1) $C_{16:1}/C_{16:0}$ — $0,102 \pm 0,027$ (ЛП) и $0,088 \pm 0,036$ (НЭЖК);
- 2) $C_{18:1}/C_{16:0}$ — $0,845 \pm 0,103$ (ЛП) и $0,834 \pm 0,188$ (НЭЖК);
- 3) $C_{18:0}/C_{16:0}$ — $0,252 \pm 0,037$ (ЛП) и $0,324 \pm 0,057$ (НЭЖК);
- 4) $C_{18:1}/C_{18:0}$ — $3,314 \pm 0,601$ (ЛП) и $2,611 \pm 0,769$ (НЭЖК).

Первое отношение отражает активность филогенетически ранней реакции десатурации: превращение пальмитиновая экзогенная НЖК @ ω -7 $C_{16:1}$ пальмитолеиновая МЖК. Второе отношение характеризует филогенетически позднее, двухэтапное превращения пальмитиновой ЖК, которое экспрессирует инсулин: эндогенно синтезированная из глюкозы $C_{16:0}$ пальмитиновая НЖК @ $C_{18:0}$ стеариновая НЖК @ $C_{18:1}$ ω -9 олеиновая МЖК. Реакция введения в цепь ДС состоит из двух реакций: первую реакцию элонгации характеризует третье отношение; вторую реакцию десатурации — четвертое.

Отношение $C_{16:1}/C_{16:0}$ характеризует увеличение ненасыщенности ЖК на ранних ступенях филогенеза: ω -7 $C_{16:1}$ пальмитолеиновая МЖК для приматов и человека не является физиологичной: ее не поглощают и не окисляют митохондрии. В процессе оптимизации экзогенных ЖК в гепатоцитах пальмитолеиновую МЖК окисляют пероксисомы с образованием калорий тепла, но не АТФ. В то же время пальмитоил-КоА-десатураза увеличивает ненасыщенность пула ЖК липидов. Отношение $C_{16:1}/C_{16:0}$ у человека низко; в пуле ЖК в ЛП, в мембране эритроцитов и в НЭЖК оно составило 0,01; 0,04; 0,07.

Отношение $C_{18:1}/C_{16:0}$ в липидах плазмы крови, мембранах эритроцитов и в липидах пула НЭЖК составляет 0,68; 0,61; 0,78. Это результаты активности пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. При этом ненасыщенность НЭЖК в биологической реакции эндотрофии более высока по сравнению с менее зависимой от изменений биологической реакции экзотрофии

(питания) — ненасыщенностью ЖК в мембране эритроцитов [22]. Отношение $C_{18:1}/C_{18:0}$ в липидах ЛП крови, в мембране эритроцитов и в пуле НЭЖК соотносится как 3,29; 0,89; 2,5. Это означает, что основное превращение эндогенной стеариновой НЖК в олеиновую МЖК происходит в гепатоцитах и формирует оно физиологично оптимальные олеиновые ТГ и одноименные ЛПОНП.

Полагаем, что пул НЭЖК в биологической реакции эндотрофии (вне приема пищи) формируется из ЖК, которые освобождают филогенетически ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника при действии гормонзависимой липазы, реализуя биологическую функцию гомеостаза [23]. Одновременно НЭЖК содержит ЖК освобожденные из ВЖК, которые поглотили гепатоциты, включили в олеиновые ЛПОНП и секретировали в кровоток. Далее постгепариновая ЛПЛ гидролизует часть ТГ с освобождением НЭЖК из ЛПОНП [24]. Лигандные пальмитиновые ЛПОНП далее поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Три отношения, которые позволяют оценить биохимические реакции ненасыщенности ЖК, — $C_{18:1}/C_{16:0}$, $C_{16:1}/C_{16:0}$ и $C_{18:1}/C_{18:0}$ составляют в сыворотке крови величины 0,68:0,01:3,29. В мембране эритроцитов это соотношение равно 0,61:0,04:0,89. В пуле НЭЖК оно соответствует величинам 0,78:0,07:2,51. Эти данные показывают, что основным этапом превращения пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК является реакция десатурации стеариновой НЖК в олеиновую МЖК при действии стеарил-КоА-десатуразы. Это основной фермент, экспрессия которого, мы полагаем, и является основой биологического действия инсулина.

Отношения $C_{18:0}/C_{16:0}$ и $C_{18:1}/C_{18:0}$ позволяют отдельно оценить активность пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Является ли сопряженной активность двух ферментов, повышается ли она одновременно и в равной мере? Возможно, что синтез стеариновой НЖК происходит более активно, чем превращение в олеиновую МЖК и в составе ЛП, в том числе и в НЭЖК; возможно и афизиологичное увеличение содержания стеариновой НЖК *in vivo*.

При освобождении в кровь из жировых клеток большого количества НЭЖК и столь же активном поглощении их всеми клетками, повышение концентрации НЭЖК в плазме крови, при определении спектрофотометрическим методом, составляет 0,5—1,5 мМ/л. Это не означает, что содержание НЭЖК в сыворотке крови не бывает выше; просто при более высокой концентрации ЖК формируют новый пул — пул свободных ЖК (СЖК) в форме прямых мицелл. Содержание в сыворотке крови альбумина, переносящего НЖК + МЖК составляет 0,5—0,8 мМ/л. Это количество альбумина физиологично связывает и переносит в межклеточной среде ≈ 1 мМ НЭЖК. Содержание альбумина в сыворотке крови не возрастает. При освобождении в кровоток большого количества НЭЖК, которое не может связать альбумин, ЖК формируют афизиологичный пул СЖК. СЖК это не ассоциаты с альбумином, а прямые гомогенные (гетерогенные) мицеллы [25].

Содержание НЭЖК в сыворотке крови физиологично отражает реализацию *in vivo* биологической функции питания, биологической реакции эндотрофии [26]. Нарушение же параметров содержания в межклеточной среде НЭЖК в форме СЖК — проявление биологической (физико-химической) функции адаптации. Длительное и

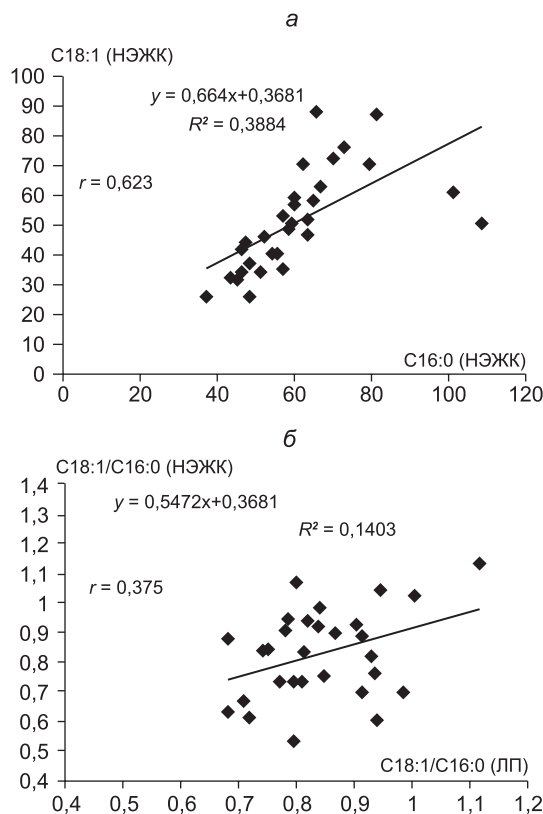


Рис. 2. Корреляционные поля и зависимости отношений между концентрациями ЖК как продуктов реакций (а) и ЖК как субстратов реакций (б).

Объяснения в тексте.

высокое содержание СЖК является основной причиной афизиологичного пассивного липоидоза клеток тканей, которые физиологично ЖК не запасают.

На рис. 2 представлены поля и коэффициенты корреляции (R^2), которые мы получили при количественном определении индивидуальных ЖК. Рис. 2, а показывает, что в зависимости от содержания пальмитиновой НЖК в НЭЖК, активности пальмитоил-КоА-элонгазы и старил-КоА-десатуразы содержание ω -9 олеиновой МЖК тоже возрастает; активность реакции является субстратзависимой. На рис. 2, б подобные данные, отношение $C_{18:1}/C_{16:0}$, приведены в пуле ЛП в отношении пальмитиновой НЖК как субстрата и ω -9 олеиновой МЖК как продукта реакции.

Регуляция инсулином метаболизма ЖК и поглощения клетками глюкозы. Биологическая роль инсулина на поздних ступенях филогенеза, мы полагаем, сформировалась при становлении новой биологической функции, функции локомоции; это первые в филогенезе движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Инсулин призван обеспечить энергией биологическую функцию локомоции, в первую очередь скелетные миоциты и кардиомиоциты, субстратами для окисления в митохондриях с высокими кинетическими параметрами. Инсулин экспрессировал *in vivo* поздние в филогенезе инсулинзависимые клетки: это поперечнополосатые митоциты, синцитий кардиомиоцитов, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и резидентные макрофаги Купфера в печени [27].

Основное предназначение инсулина — превращение *in vivo* всей синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую, специфичную для функции митохондрий ω -9 $C_{18:1}$ МЖК. Эту МЖК митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, нарабатывая *in vivo* максимальное количество биотрансформируемой энергии в форме АТФ. Основным стимулом синтеза и функциональной активности инсулина стало, мы полагаем, сформированное на поздних ступенях филогенеза функциональное несоответствие между увеличением *in vivo* потребности органов, тканей и клеток в энергии и физико-химическими параметрами окисления митохондриями пальмитиновой НЖК. Перенос ее в составе ЛП в необходимом количестве стал практически неисполнимым.

Инсулин при становлении биологической функции локомоции сформировал высокоэффективный, векторный перенос к инсулинзависимым клеткам НЖК + МЖК в форме ТГ в новом классе ЛП — ЛПОНП. При этом клетки, которые имеют на мембране рецепторы к инсулину поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза. Несмотря на наличие во внутренней мембране митохондрий специфичного транспортера — карнитинпальмитоилацилтрансферазы, перенос пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий существенно увеличить не удастся [28]. Поздний в филогенезе инсулин не может влиять на превращения *in vivo* глюкозы, регуляция метаболизма которой завершена за миллионы лет до экспрессии синтеза гуморального, гормонального медиатора. Инсулин регулирует поглощение клетками глюкозы только путем ингибирования освобождения НЭЖК из подкожных адипоцитов.

При измерении на АДС мы показали, что константа окисления O_3 экзогенной ω -6 $C_{18:1}$ олеиновой МЖК на несколько порядков выше параметров окисления пальмитиновой НЖК [12]. Физико-химические расчеты энергии одинарной связи между атомами углерода в разных позициях алифатической цепи дают основание полагать, что константа скорости окисления митохондриями эндогенной ω -9 $C_{18:1}$ олеиновой МЖК выше, чем всех иных $C_{18:1}$ ЖК. Мы полагаем, что основное биологическое предназначение инсулина состоит в превращении всей синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в эндогенную олеиновую МЖК. И если филогенетически ранний предшественник инсулина — инсулиноподобный фактор роста экспрессировал синтез пальмитоил-КоА-десатуразы и активировал синтез пальмитолеиновой МЖК, то инсулин стал экспрессировать синтез иных ферментов — пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы [29].

Инсулин экспрессирует и выставление на плазматическую мембрану глюкозных транспортеров GLUT4, активируя поглощение клетками глюкозы; происходит это с целью использования глюкозы как субстрата в синтезе эндогенной олеиновой МЖК. Чем более активно действие инсулина, тем больше ДС имеет пул ЖК в липидах ЛП, в НЭЖК и выше ненасыщенность ЖК и липидов в ЛП. Мы полагаем: регуляторное действие инсулина определяет такой параметр липидологии, как ненасыщенность ЖК; это и есть основное условие, которое обеспечивает максимальную производительность митохондрий и наработку ими большего количества АТФ в единицу времени.

При доминировании в липидах пальмитиновой НЖК,

пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОИП над олеиновыми, формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При этом *in vivo* постоянно имеет место дефицит энергии, потенциально недостаточное образование АТФ по причине дефицита субстрата. Инсулин стал фактором: а) совершенствования системы ЛП, переноса и поглощения скелетными миоцитами НЖК + МЖК в форме неполярных ТГ в составе новых, инсулинзависимых ЛПОИП и б) формирования *in vivo* энергетически наиболее высоко эффективного олеинового варианта метаболизма ЖК.

Если мы расположим позиционные изомеры пальмитиновых и олеиновых ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) в крови, получится следующая последовательность:

ППП → ППО → ОПП → ОПО → ПОП → ОПП → ООП → ООО.

С наиболее высокой константой скорости реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует позиционные изомеры ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО) и липаза практически не гидролизует изомеры ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП). ЛПЛ обладает позиционной специфичностью и гидролизует в ТГ одну эфирную связь ЖК ↔ глицерин, предпочтительно в позиции sn-1 и sn-3 трехатомного спирта глицерина.

Точка плавления медленно гидролизуемых липазой позиционного изомера ТГ, как ППП, составляет 49°C; точка плавления оптимального для гидролиза ЛПЛ позиционного изомера ТГ, как ООО, на 150°C ниже. Различия температуры плавления между каждым членом изомеров ТГ составляет ≈ 10°C. При сдвиге «спектра» ТГ влево: а) возрастает длительность ГЛП после приема пищи; б) повышается ХС-ЛПНП (свободный ХС поверхностного монослоя в ЛПОИП + поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП); в) активно формируется атероматоз интимы артерий. Точка плавления изомера ТГ как стеарил-стеарил-стеарат (ССС) составляет 63°C; гидролиз их *in vivo* практически невозможен; проблему представляет и гидролиз ТГ как ППП с температурой плавления 49°C [30].

Мы полагаем, что на поздних ступенях филогенеза инсулин преодолел несоответствия между физико-химическими параметрами пальмитиновой ЖК и потребностями организма в энергии. Инсулин решил все физико-химические и энергетические несоответствия как: а) повысил кинетическое совершенство организма, высокоэффективное обеспечение клеток энергией — АТФ [31]; б) сформировал биологическую функцию локомоции; в) преодолел сложности физико-химического переноса в составе ЛП пальмитиновых ТГ.

Обоснованно говорить, что эндогенная олеиновая МЖК является оптимальной, функциональной, лабильной формой депонирования глюкозы в зависимых от инсулина клетках, которые запасены для реализации биологической функции локомоции. По мере активации инсулином синтеза олеиновой МЖК в цитозоле клеток формируется гликопения; она вместе с увеличением числа ГЛЮТ4 на мембране является стимулом поглощения клетками глюкозы по градиенту концентрации межклеточная среда → цитоплазма. Инсулин: а) активизирует потребление клетками глюкозы в синтезе олеиновой МЖК; б) понижает содержание глюкозы в цитоплазме миоцитов (гликопению) и в) активизирует пассивное поглощение клетками глюкозы по градиенту концентрации.

Филогенез и субстраты окисления в митохондриях. На ступенях филогенеза дважды реализовано стремление гуморальных медиаторов *in vivo* превратить пальмитиновую НЖК в МЖК. Первым филогенетически ранним вариантом является действие инсулиноподобного фактора роста [32], экспрессия пальмитоил-КоА-элонгазы и синтез C_{16:1} пальмитолеиновой НЖК. Физико-химически вариант позитивен, однако с позиций энергетики это не совсем так; ω-7 пальмитолеиновую МЖК митохондрии не поглощают и не окисляют. Окисляют ее пероксисомы гепатоцитов с наработкой не АТФ, а только калорий тепла. Однако физико-химически система продолжает функцию у приматов и человека.

Второй вариант превращения выражено гидрофобной пальмитиновой НЖК в менее гидрофобную, более реакционную МЖК сформировался при действии филогенетически позднего инсулина. При этом продуктом реакции стала иная — эндогенная ω-9 олеиновая МЖК. В клинических наблюдениях первично гиполлипидемические и вторично гипогликемические препараты, производные фиброевой кислоты (фибраты) [33], как и действие препаратов группы глитазонов [34], активируют как пальмитоил-КоА-элонгазу, так и стеарил-КоА-десатуразу. Нормализуя метаболизм ЖК как фибраты, так и глитазоны вторично активируют поглощение клетками глюкозы; ее клетки используют в синтезе эндогенной олеиновой МЖК. В пище пациентов с синдромом резистентности к инсулину (ИР) обязательно содержание углеводов — субстратов для синтеза эндогенной олеиновой МЖК, а также рыбы как источника ННЖК + ПНЖК. В пище не должно быть пальмитиновой НЖК выше допустимых 15%. По сути, описанная в Библии диета святого Петра является оптимальной для пациентов с синдромом ИР.

Синтез стеариновой НЖК сформировался последовательно, отдельно в два этапа, между которыми, вероятно, прошли миллионы лет. Стеариновая еще более гидрофобная НЖК, чем пальмитиновая; точка плавления ее оставляет 73°C. Если по какой-то причине *in vivo* нарушается превращение стеариновой НЖК в олеиновую МЖК, формируется выраженная патология переноса и депонирования ЖК [35]. Мы полагаем, что отношение стеариновая C_{18:0}/пальмитиновая C_{16:0} тоже может иметь диагностическое значение при формировании столь выраженного осложнения ГЛП, как эруптивный ксантомаз.

На втором этапе происходит превращение стеариновой НЖК в ω-9 олеиновую МЖК животных. Ее с наиболее высокой эффективностью окисляют митохондрии, нарабатывая максимально возможное количество биотранформируемой энергии в форме АТФ. Именно ω-9 олеиновая МЖК позволила реализовать уникальные кинетические параметры в реализации функции локомоции *in vivo*. Столь же значимым в диагностике является и определение ненасыщенности ЖК при определении числа ДС в ЖК в составе ТГ в плазме крови. Пройдет время и определение концентрации индивидуальных ЖК, а позже и состава ТГ станет диагностическим тестом в клинике при оценке нарушения метаболизма и патогенеза «метаболических пандемий». Придет понимание и того, что синдром ИР, гипергликемия, ГЛП и гиперинсулинемия это, в первую очередь, нарушение регуляции инсулином метаболизма ЖК и только во вторую — нарушение поглощения клетками глюкозы.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5—10, 15, 18, 20—24, 26—30, 33—35 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 142 (11): 521—4.
2. Титов В.Н., Коновалова Г.Г., Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Нежданова И.Б., Кухарчук В.В. Кинетика окисления жирных кислот в липидах липопротеинов низкой плотности на основании регистрации расхода окислителя и прироста продукта реакции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005; 140 (7): 45—7.
3. Титов В.Н., Сажина Н.Н., Евтеева Н.М., Ариповский А.В., Тхагалижокова Э.М. Титрование двойных связей в жирных кислотах плазмы крови у пациентов в тесте толерантности к глюкозе. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; (1): 12—5.
4. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2014.
11. Ариповский А.В., Колесник П.О., Вездел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; (1): 3—8.
12. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 138 (11): 517—9.
13. Гагарина А.Б., Евтеева Н.М. Кинетические закономерности расходования ненасыщенных связей в процессе окисления бета-каротина. Химическая физика. 2002; 21 (7): 41—9.
14. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. М.: Мир; 1994.
16. Волкова Т.Ю., Творогова М.Г., Титов В.Н., Лисицын Д.М., Долгов В.В. Содержание двойных связей и липидов сыворотки крови у здоровых людей и пациентов с гиперлипидемией. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; (11): 10—3.
17. Рожкова Т.А., Малышев П.П., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б., Чепетова Т.В. и др. Оценка комплекса генетически зависимых показателей аполипопротеинов А-I, В, С-III, Е и липопротеина (а) у пациентов с гипертриглицеридемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; (2): 40—5.
19. Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А., Якимович И.Ю., Терешина Д.С., Котловский Ю.В. и др. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; (3): 42—7.
25. Титов В.Н. Физико-химические, биохимические, функциональные различия пальмитиновой и олеиновой жирных кислот. Патогенез атеросклероза, биологические основы профилактики и инсулин. Кардиологический вестник. 2015; (1): 68—76.
31. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Издательство «Наука»; 1979.
32. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука; 2008.

Поступила 19.10.15

REFERENCES

1. Titov V.N., Lisitsyn D.M. Cholesterol alcohols and glycerol in plasma depends on the number of double bonds in the fatty acid pool lipoprotein lipids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2006; 142 (11): 521—4. (in Russian)
2. Titov V.N., Konovalova G.G., Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Nezhdanova I.B., Kukharchuk V.V. The kinetics of oxidation of fatty acids in the lipids of low density lipoprotein based on the registration flow rate of oxidant and reaction product growth. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2005; 140 (7): 45—7. (in Russian)
3. Titov V.N., Sazhina N.N., Evteeva N.M., Aripovskiy A.V., Tkhalizhokova E.M. Titration of double bonds in fatty acids in the blood

- plasma of patients in the glucose tolerance test. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; (1): 12—5. (in Russian)
4. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharный diabet]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
5. Odia O.J., Ofori S., Maduka O. Palm oil and the heart: A review. *World. J. Cardiol*. 2015; 7 (3): 144—9.
6. Fattore E., Fanelli R. Palm oil and palmitic acid: a review on cardiovascular effects and carcinogenicity. *Int. J. Food. Sci. Nutr*. 2013; 64 (5): 648—59.
7. Motoyama M. Structure and phase characterization of triacylglycerols by raman spectroscopy. *Bull. NARO. Inst. Livest. Crassl. Sci*. 2012; 12: 19—68.
8. Yee J.K., Mao C.S., Ross M.G., Lee W.N., Desai M., Toda A. et al. High oleic/stearic fatty-acid desaturation index in cord plasma from infants of mothers with gestational diabetes. *J. Perinatol*. 2014; 34 (5): 357—63.
9. Klavitter J., Bek S., Zakaria M., Zeng C., Hornberger A., Gilbert R. et al. Fatty acid desaturation index in human plasma: comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014; 406 (25): 6399—408.
10. Liu J., Cinar R., Xiong K., Godlewski G., Jourdan T., Lin Y., Ntambi J.M. et al. Monounsaturated fatty acids generated via stearoyl CoA desaturase-1 are endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (47): 18832—7.
11. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. The method of sample preparation for gas chromatographic determination of fatty acids without prior lipid extraction. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (1): 3—8. (in Russian)
12. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138 (11): 517—9. (in Russian)
13. Gagarina A.B., Evteeva N.M. Kinetic regularities of expenditure of unsaturated bonds in the process of beta-carotene oxidation. *Khimicheskaya fizika*. 2002; 21 (7): 41—9. (in Russian)
14. Derffel' K. *Statistics in Analytical Chemistry [Statistika v analiticheskoy khimii]*. Moscow: Mir; 1994. (in Russian)
15. Beare-Rogers J., Dieffenbacher A., Holm J.V. Lexicon of lipid nutrition. *Pure. Appl. Chem*. 2001; 73 (4): 685—744.
16. Volkova T.Yu., Tvorogova M.G., Titov V.N., Lisitsyn D.M., Dolgov V.V. The content of double bonds, and serum lipids in healthy subjects and patients with hyperlipidemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; (11): 10—3. (in Russian)
17. Rozhkova T.A., Malyshev P.P., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Yarovaya E.B., Chepetova T.V. et al. Evaluation of genetically complex dependence of apolipoprotein A-I, B, C-III, E and lipoprotein (a) in patients with hypertriglyceridemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2013; (2): 40—5. (in Russian)
18. Peter A., Weigert C., Staiger H., Machicao F., Schick F., Machann J. et al. Individual stearoyl-coa desaturase 1 expression modulates endoplasmic reticulum stress and inflammation in human myotubes and is associated with skeletal muscle lipid storage and insulin sensitivity in vivo. *Diabetes*. 2009; 58 (8): 1757—65.
19. Dygay A.M., Kotlovskiy M.Yu., Kirichenko D.A., Yakimovich I.Yu., Tereshina D.S., Kotlovskiy Yu.V. et al. Fatty acids of erythrocyte membranes in women with coronary heart disease by the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; (3): 42—7. (in Russian)
20. Dobrzyn P., Sampath H., Dobrzyn A., Miyazaki M., Ntambi J.M. Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 inhibits fatty acid oxidation and increases glucose utilization in the heart. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2008; 294 (2): E357—64.
21. Jeyakumar S.M., Lopamudra P., Padmini S., Balakrishna N., Giridharan N.V., Vajreswari A. Fatty acid desaturation index correlates with body mass and adiposity indices of obesity in Wistar NIN obese mutant rat strains WNIN/Ob and WNIN/GR-Ob. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2009; 6: 27—35.
22. Jacobs S., Schiller K., Jansen E., Fritsche A., Weikert C., di Giuseppe R. et al. Association between erythrocyte membrane fatty acids and

- biomarkers of dyslipidemia in the EPIC-Potsdam study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69 (5): 642—6.
23. Green C., Olson L.K. Modulation of palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in pancreatic β -cells by stearoyl-CoA desaturase and Elovl6. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300 (4): E640—9.
24. Yee J.K., Phillips S.A., Allamehzadeh K., Herbst K.L. Subcutaneous adipose tissue fatty acid desaturation in adults with and without rare adipose disorders. *Lipids. Health. Dis.* 2012; 11: 19—30.
25. Titov V.N. The physico-chemical, biochemical and functional differences palmitic and oleic fatty acids. The pathogenesis of atherosclerosis, the biological basis of prevention and insulin. *Kardiologicheskii vestnik.* 2015; (1): 68—76. (in Russian)
26. Chong M., Hodson L., Bickerton A.S., Roberts R., Neville M., Karpe F. et al. Parallel activation of de novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase activity after 3 d of high-carbohydrate feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (4): 817—23.
27. Flowers M.T., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase and its relation to high-carbohydrate diets and obesity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1791 (2): 85—91.
28. Sampath H., Ntambi J.M. The role of stearoyl-CoA desaturase in obesity, insulin resistance, and inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1243: 47—53.
29. Miyazaki M., Sampath H., Liu X., Flowers M.T., Chu K., Dobrzyn A. et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency attenuates obesity and insulin resistance in leptin-resistant obese mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380 (4): 818—22.
30. Lopez S., Bermúdez B., Pacheco Y.M., López-Lluch G., Moreda W., Villar J. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137 (9): 1999—2005.
31. Shnol' S.E. *Physical and Chemical Factors of Biological Evolution [Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii]*. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1979. (in Russian)
32. Anisimov V.N. *Molecular and Physiological Mechanisms of Aging [Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya]*. St. Petersburg: Nauka; 2008. (in Russian)
33. Toyama T., Kudo N., Hibino Y., Mitsumoto A., Nishikawa M., Kawashima Y. Effects of pioglitazone on stearoyl-CoA desaturase in obese Zucker fa/fa rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2007; 104 (2): 137—45.
34. Ochai M., Matsuo T. Pioglitazone-induced increase in the stearoyl-CoA desaturation index and fat accumulation in rat muscles are not related to lipoprotein lipase activity. *J. Oleo. Sci.* 2013; 62 (9): 745—54.
35. Da Silva E., Bresson S., Rousseau D. Characterization of the three major polymorphic forms and liquid state of tristearin by Raman spectroscopy. *Chem. Phys. Lipids.* 2009; 157 (2): 113—9.

Received 19.10.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.015.3.06:613.11.084

Власова О.С.¹, Бичкаева Ф.А.^{1,2}, Третьякова Т.В.¹

РОЛЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ, КАЛЬЦИЯ, ФОСФОРА В ОБЕСПЕЧЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЮНОШЕСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ДВУХ РАЗНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ

¹ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций Уральского Отделения РАН, 163061, Архангельск, Российская Федерация; ²ФГАОУ ВПО Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, 163002, Архангельск, Российская Федерация

Обследовано юношеское население в возрасте от 16 лет до 21 года северного (Архангельская область) и южного (Южная Осетия) регионов. Определены показатели углеводного и жирового обмена, обеспеченность организма кальцием, фосфором, тиаминном, рибофлавином. В южном регионе выявлено снижение уровня глюкозы, кальция и повышение лактата, пирувата, жирных кислот при сниженной обеспеченности организма тиаминном. С использованием корреляционного анализа подтверждена зависимость параметров углеводного обмена у лиц северного региона от уровня кальция и тиамина, у обследованных обоих регионов — от рибофлавина. При этом в северном регионе жирные кислоты вносили наибольший вклад в изменение уровня глюкозы, пирувата и величин отношения лактат/пируват, а в южном насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты оказывали влияние на снижение активности анаэробных процессов.

Ключевые слова: углеводный обмен; жирные кислоты; водорастворимые витамины; элементы; Север; Южная Осетия; юноши.

Для цитирования: Власова О.С., Бичкаева Ф.А., Третьякова Т.В. Роль жирных кислот, водорастворимых витаминов, кальция, фосфора в обеспечении углеводного обмена у юношеского населения двух разных климатогеографических регионов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (4):204-209. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-4-204-209

Vlasova O.S.¹, Bichkaeva F.A.^{1,2}, Tretyakova T.F.¹

THE ROLE OF FATTY ACIDS, WATER-SOLUBLE VITAMINS, CALCIUM, PHOSPHORUS IN MAINTAINING CARBOHYDRATE METABOLISM IN YOUTH POPULATION OF TWO DIFFERENT CLIMATIC GEOGRAPHIC REGIONS

¹The institute of physiology of natural adaptations of the Uralskii Branch of the Russian academy of sciences, 163061 Arkhangelsk, Russia; ²The M.V. Lomonosov northern (arctic) federal university, 163002 Arkhangelsk, Russia

The sampling of youth population aged 16-21 years was examined in the northern (the Arkhangelskaia oblast) and the southern (the Southern Osetia) regions. The indicators of carbohydrate and lipid metabolism, provision of organism with calcium, phosphorus, thiamine, riboflavin were established. In the southern region decreasing of level of glucose, calcium and increasing of lactate,