

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 577.115.3

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Сажина Н.Н.<sup>2</sup>, Ариповский А.В.<sup>3</sup>, Евтеева Н.М.<sup>2</sup>

### ИНСУЛИН ИНИЦИИРУЕТ «КИНЕТИЧЕСКОЕ СОВЕРШЕНСТВО» БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛОКОМОЦИИ. ГЛЮКОЗА — СУБСТРАТ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫМИ МИОЦИТАМИ $\omega$ -9 ОЛЕИНОВОЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России Москва; <sup>2</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва; <sup>3</sup>ФГУ «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Россанэпиднадзора России, г. Оболensk, Московская обл.

*Из филогенетической теории общей патологии следует. 1. Клетки in vivo не поглощают из межклеточной среды глюкозу, пока есть возможность поглощать полярные жирные кислоты (ЖК) из ассоциатов с альбумином. 2. Поздний в филогенезе гуморальный инсулин не регулирует ни один из этапов метаболизма глюкозы; завершены они на миллионы лет ранее синтеза гормона. 3. Филогенетически поздний инсулин является «заложником» биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии; он не может уменьшить избыточное количество в пище физиологичной пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) с низкими кинетическими параметрами  $\omega$ -окисления в митохондриях. 4. Ранний в филогенезе, резистентный к инсулину пул висцеральных жировых клеток сальника и поздний пул инсулинзависимых адипоцитов по многим функциональным параметрам являются разными. 5. Все «метаболические пандемии»: синдром резистентности к инсулину, атеросклероз, метаболическая артериальная гипертензия, метаболический синдром и ожирение являются патологией, в первую очередь, ЖК. 6. Все «метаболические пандемии» — патология одной биологической функции, функции локомоции, при едином алгоритме формирования их патогенеза. 7. Этиологический фактор «метаболических пандемий» един — воздействие факторов внешней среды в форме нарушения биологической функции трофологии, функции питания; афизиологичное, избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК, афизиологичных транс-форм ЖК и  $\omega$ -7-пальмитолеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). Инсулин активизирует поглощение миоцитами, кардиомиоцитами глюкозы как субстрата синтеза из нее in situ de novo  $\omega$ -9 олеиновой МЖК с такими физико-химическими параметрами, что митохондрии окисляют ее с наиболее высокой константой скорости реакции и высокой эффективностью образования АТФ.*

Ключевые слова: инсулин; глюкоза;  $\omega$ -9 олеиновая кислота; метаболические пандемии; пальмитиновая кислота.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Сажина Н.Н., Ариповский А.В., Евтеева Н.М. Инсулин инициирует «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции. Глюкоза—субстрат для синтеза поперечнополосатыми миоцитами  $\omega$ -9 олеиновой жирной кислоты. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61 (5): 260-270

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-5-260-270

*Titov V.N.<sup>1</sup>, Sazhina N.N.<sup>2</sup>, Aripovskiy A.V.<sup>3</sup>, Evteeva N.M.<sup>2</sup>*

THE INSULIN INITIATES “KINETIC PERFECTION” OF BIOLOGIC FUNCTION OF LOCOMOTION. THE GLUCOSE AS SUBSTRATUM FOR SYNTHESIS OF  $\Omega$ -9 OLEIC FATTY ACID BY BARRED MYOCYTES

<sup>1</sup>The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia; <sup>2</sup>The N.M. Emmanuel institute of biochemical physics, Moscow, Russia; <sup>3</sup>The state research center of applied microbiology and biotechnology of Rossanepidnadzor of Russia, Obolensk, Russia

*The phylogenesis theory affords ground for the following propositions. 1. There is no absorption of glucose from intercellular medium by cells in vivo until there is possibility to absorb polar fatty acids from associates with albumin. 2. The late in phylogenesis humoral insulin regulates no stages of glucose metabolism; they are completed a billion years before hormone synthesis. 3. The phylogenetically late insulin is “hostage” of biological function of trophology, function of nutrition, biological reaction of exotrophy; it has no possibility to decrease in food excessed amount of physiologic palmitic saturated fatty acids with low kinetic parameters of  $\beta$ -oxidation in mitochondria. 4. The early in phylogenesis, resistant organizational to insulin pool of visceral fatty cells of omentum and late pool of insulin-dependent adipocytes are different in many functional parameters. 5. All “metabolic pandemics” such as syndrome of resistance to insulin, atherosclerosis, metabolic arterial hypertension, metabolic syndrome and obesity are primarily pathologies of fatty acids. 6. All “metabolic pandemics” are pathologies of one biological function, function of locomotion under single algorithm of formation of their pathogenesis. 7. The etiological factor of “metabolic pandemics” is uniform - effect of environmental factors in form of disorder of biological function of trophology, function of nutrition; aphysiological excess content in food of palmitic saturated fatty acid, aphysiological trans-forms of fatty acids and  $\omega$ -7-palmitoleic mono unsaturated fatty acid. The insulin activates absorption by myocytes, cardiomyocytes of glucose as substrate of*

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. 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; email: vn\_titov@mail.ru

*synthesis out of it in situ de novo  $\omega$ -9 oleic mono unsaturated fatty acid. With such physical chemical parameters that mitochondria oxidize it with the most high constant of velocity of reaction and high effectiveness of formation of ATP.*

**Key words:** *insulin; glucose;  $\omega$ -9 oleic acid; metabolic pandemics; palmitic acid*

**For citation:** Titov V.N., Sajina N.N., Aripovskii A.V., Evteieva N.M. The insulin initiates “kinetic perfection” of biologic function of locomotion. The glucose as substratum for synthesis of  $\omega$ -9 oleic fatty acid by cross-striated miocytes. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (5): 260-270 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-260-270

**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 01.12.2015  
Accepted 15.12.2015

Согласно филогенетической теории общей патологии, на всех ступенях филогенеза развитие биологических систем (организмов) происходит за счет постоянного нарастания параметров «кинетического совершенства» [1]. Главную роль в этом процессе исполняют: а) действия факторов физической, химической и биологической кинетики; б) отработка способов оценки «кинетического совершенства» при реализации системного подхода общей биологии и в) постоянное действие естественного отбора, определение всего лучшего и закрепление этого в биологических системах. Дивергентная эволюция (вытеснение в филогенезе более совершенными видами менее совершенных) активно формирует виды животных с высокими параметрами кинетики биологической функции локомоции. «Кинетическое совершенство» параметров биологической функции локомоции, движение при реципрокном сокращении скелетных миоцитов, на поздних ступенях филогенеза инициирует гуморальный (гормональный) медиатор инсулин.

При действии инсулина в «кинетическом совершенствовании» видов доминирует не количество образуемого АТФ, а кинетические параметры — синтез АТФ в единицу времени, производительность, эффективность функции митохондрий в наработке биотрансформируемой энергии в форме АТФ. В филогенезе доминируют только те биологические системы обеспечения клеток энергией, которые обладают наиболее высокой производительностью, нарабатывают больше АТФ в единицу времени. При совершенствовании биологической функции локомоции на поздних ступенях филогенеза параллельно с формированием *in vivo* новой, нервной, реципрокной регуляции скелетной мускулатуры гормональный медиатор инсулин стал реализовывать ранний в филогенезе способ гуморальной регуляции метаболизма.

Согласно филогенетической теории общей патологии, если на поздних ступенях филогенеза новый филогенетический фактор начинает реализовывать филогенетически ранний, гуморальный способ регуляции метаболизма, действие которого равно воспринимают и ранние в филогенезе клетки, можно говорить о становлении действительно нового фактора, включая ранние в филогенезе реакции биохимического синтеза [2]. Так происходило: а) при формировании последнего *in vivo* органа — правого предсердия; б) образовании последнего в филогенезе локального пула межклеточной среды (малого круга кровообращения) и в) синтезе *de novo* одного из последних гуморальных медиаторов *in vivo* — предсердного натрийуретического пептида.

В филогенезе *in vivo* произошло последовательное образование трех натрийуретических пептидов.

Определено это становлением на ступенях филогенеза последовательно трех пулов межклеточной среды с локальной регуляцией гидродинамики и стремлением исключать перегрузку их по объему. Этими пулами являются: а) пул спинномозговой жидкости; б) пул большого и в) пул малого круга кровообращения. Мы полагаем, что действие инсулина как филогенетически раннего, гуморального медиатора «кинетического совершенствования» биологической функции локомоции на поздних ступенях филогенеза сопряжено с синтезом нового субстрата для наработки митохондриями энергии. Этого не было до синтеза инсулина при действии инсулиноподобного фактора роста, которое предшествовало инсулину в филогенезе в течение многих миллионов лет.

Согласно филогенетической теории общей патологии, филогенетически поздний гуморальный медиатор биологической функции локомоции инсулин в первую очередь регулирует метаболизм жирных кислот (ЖК) и только во вторую — (опосредованно) метаболические превращения глюкозы. При этом инсулин экспрессирует синтез ферментов для тех биохимических превращений глюкозы, которые вновь сформированы; они не происходили на предшествующих ступенях филогенеза вне действия инсулина. С ранних ступеней филогенеза субстратами для образования *in vivo* ацетил-КоА для цикла Кребса и синтеза АТФ в реакциях дыхательной цепи являются только: а) ЖК и продукты  $\beta$ -окисления их в матриксе митохондрий в форму ацетил-КоА и б) продукты метаболизма глюкозы (гликолиза) в цитозоле клеток с образованием тоже ацетил-КоА.

Филогенетически поздний инсулин не может оказать влияние на основные биохимические реакции метаболизма глюкозы. На миллионы лет ранее синтез инсулина  $\beta$ -клетками панкреатических островков все биологические реакции метаболизма глюкозы были завершены; для инсулина места «не осталось» [2]. Вне действия инсулина происходит: а) поглощение клетками глюкозы через филогенетически ранние глюкозные транспортеры ГЛЮТ1—ГЛЮТ3; б) фосфорилирование экзогенной глюкозы в цитоплазме клеток при действии глюкокиназы; в) реакции гликолиза, образование молочной (лактат) и пировиноградной (пируват) кислот. Вне действия инсулина проходит синтез гидрофильного полимера гликогена, биохимические реакции гликогенолиза и секреция глюкозы гепатоцитами в межклеточную среду в реализации биологических функций гомеостаза и функции адаптации. За миллионы лет до синтеза инсулина завершена регуляция *in vivo* и реакций глюкогенеза (биологическая функция адаптации) из аминокислот (аланин) и из ЖК (кетоновых тел) с образова-

нием промежуточного метаболита метилглиоксаля [3]. Ранее становления функции инсулина сформировалось превращение лактат → пируват в цитоплазме в структуре пируватдегидрогеназного комплекса и регуляция взаимозаменяемости субстратов ЖК ↔ глюкоза в цикле Рендла). Совершено это на аутокринном уровне при образовании ацетил-КоА из ЖК или глюкозы как субстрата для синтеза АТФ.

В обеспечении скелетных миоцитов и кардиомиоцитов субстратами для наработки энергии, в реализации биологической реакции локомоции, синтезе АТФ глюкоза большого значения не имеет: а) энергетическая ценность ее по сравнению с ЖК низкая; б) гликоген выражено гидрофилен, депонирование его происходит по сути, в водной среде, да и запасать гликоген *in vivo* негде; количество запасенного полимера у *Homo sapiens* не превышает 400—500 г, включая цитоплазму гепатоцитов, скелетные миоциты и кардиомиоциты; в) при низком градиенте концентрации глюкозы межклеточная среда → цитоплазма глюкозу клетки через ГЛЮТ1—ГЛЮТ3 поглощают медленно; д) активного поглощения клетками глюкозы так и не сформировано. Если теоретически, эквивалентно заменить всё количество триглицеридов (ТГ) *in vivo* на гликоген, масса тела при нормальном индексе его массы увеличится ≈ на 25 кг.

Всех недостатков, которые свойственны глюкозе как субстрату для запасаения и наработки клетками биотрансформируемой АТФ лишены ЖК. Поэтому объектом регуляции филогенетически позднего инсулина стал метаболизм ЖК. В филогенетически поздней, биологической функции локомоции инсулин регулирует обеспечение поперечнополосатых миоцитов *in vivo* субстратами для наработки энергии, регулируя в первую очередь метаболизм ЖК и только во вторую очередь, опосредованно, метаболические превращения глюкозы и только те, которых до инсулина не было.

Биофизические исследования показали, что энергию *in vivo* наиболее удобно запасать в форме экзогенных (эндогенных) субстратов пищи: липиды и углеводы. Исходя из кинетических параметров, макроэргические соединения служат непосредственным источником энергии для энергозависимых биохимических реакций. Свободную энергию при использовании АТФ удается получить наиболее быстро, однако способов запасаения макроэргических веществ *in vivo* не отработано [1]. Если действительно «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции основано на использовании в качестве субстрата для синтеза АТФ ацетил-КоА, образованного из ЖК, и глюкоза как субстрат для наработки ацетил-КоА реально большого значения не имеет, возникает ряд существенных вопросов.

1. Для каких целей столь поздно в филогенезе инсулин стал экспрессировать синтез новых ГЛЮТ4 и активировать поглощение глюкозы инсулинзависимыми клетками.

2. С какими целями филогенетически поздний инсулин, который призван обеспечить субстратами для наработки энергии все инсулинзависимые клетки в скелетных миоцитах и кардиомиоцитах, стал депонировать глюкозу в форме гликогена. Происходит это при активной секреции инсулина β-клетками островков, в биологической функции трофологии (функции питания) при реализации биологической реакции экзотрофии (внешнего питания после приема пищи) в условиях алиментарной гипергликемии.

3. Если глюкоза не является субстратом для образования ацетил-КоА в биологической функции локомоции, то по какой причине после интенсивной физической нагрузки содержание гликогена в цитоплазме скелетных миоцитов понижается почти на порядок.

4. Какой вклад в «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции на поздних ступенях филогенеза вносит филогенетически ранний способ регуляции метаболизма (медиаторы гуморальной регуляции), который осуществляет инсулин.

5. По какой причине избыточное содержание в пище пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) не дает возможности инсулину проявлять гормональное действие *in vivo* и всегда инициирует формирование синдрома резистентности к инсулину (ИР) [4].

6. По какой причине гормональный медиатор инсулин, по сути, стал «заложником» биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии.

7. Регулирует ли инсулин метаболические превращения экзогенной пальмитиновой ЖК пищи; не инициирует ли гормон синтез *in situ de novo* из глюкозы (из ацетил-КоА) иной эндогенной ЖК, которую митохондрией подвергают β-окислению с более высокой константой скорости реакции.

На основании филогенетической теории общей патологии мы полагаем, что вклад инсулина в «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции, в производительность митохондрий в наработке ими АТФ состоит в том, что гормон экспрессирует эндогенный синтез из глюкозы *in situ de novo* инсулинзависимыми клетками ω-9 олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК). Эту ЖК митохондрии всех, в том числе и инсулинзависимых клеток, окисляют в матриксе с константой скорости реакции более высокой, чем для экзогенной ω-6 олеиновой ЖК [5]. Ею, мы полагаем, является синтезируемая животными клетками при экспрессии инсулином ω-9 олеиновая МЖК. Для понимания важно выяснить все предпосылки, которые можно использовать для обоснования такой возможности и провести физико-химические эксперименты с озоном *in vitro*, определить константы скорости окисления экзогенной для приматов и человека ω-6 олеиновой МЖК и эндогенной ω-9 олеиновой МЖК [6, 7]. Вначале, однако, обоснованно охарактеризовать всех представителей семейства ω-9 ЖК.

*Семейство ω-9 мононенасыщенных ЖК.* Омега-9 МЖК — семейство из шести длинноцепочечных, очень длинноцепочечных ЖК (C<sub>18</sub>—C<sub>24</sub>). Пять из них имеют одну двойную связь (ДС). Располагается ДС в позиции ω-9, между 9-м и 10-м атомами углерода (С), если считать от метильного конца цепи. Пять ω-9 ЖК имеют одну ДС и только мидовая кислота имеет в цепи три ДС. ω-9 ЖК содержатся как в растительных маслах, так и в животных жирах. В отличие от семейств ω-3 и ω-6, которые включают эссенциальные полиеновые ЖК (полиненасыщенные ЖК — ПНЖК), семейство ω-9 ЖК синтезируют как растения, так и животные клетки; эссенциальных (необходимых) ЖК среди них нет. Все они имеют индивидуальные физико-химические параметры, но лишь ω-9 C<sub>18:1</sub> олеиновая МЖК привлекает внимание авторов.

Цис-ω-9 C<sub>18:1</sub> олеиновая МЖК имеет точку плавления 13°C; транс-ω-9 C<sub>18:1</sub> олеиновая (элаидиновая) МЖК плавится при температуре 44°C; только изменение конформации (пространственной формы) молекулы ЖК

столь выражено изменяют физико-химические свойства МЖК. Гондоиновая МЖК —  $\omega$ -9  $C_{20:1}$  имеет точку плавления 23°C; особое внимание авторов она не привлекает. В отличие от гондоиновой цис- $\omega$ -9  $C_{20:3}$ , дигомо- $\gamma$ -линоленовая, мидовая ННЖК интересует исследователей в плане реализации *in vivo* биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Биологическое действие ее проявляется при алиментарном дефиците в пище  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, при нарушении биологической функции трофологии (функции питания, биологической реакции экзотрофии). Происходит это и при гомозиготной форме семейной гиперхолестеринемии в клинике, при мутации апоВ-100 рецептор-нуль, когда клетки *in vivo* лишены возможности поглощать ПНЖК.

При алиментарном дефиците ПНЖК клетки не могут синтезировать филогенетически ранние, биологически активные, гуморальные медиаторы — эйкозаноиды. Эйкоза (по-гречески) двадцать; 20 атомов С в цепи имеют ПНЖК, которые *in vivo* являются субстратами для синтеза  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 эйкозаноидов. Филогенетическое различие между ними состоит в том, что  $\omega$ -3 эйкозаноиды одноклеточные организмы стали синтезировать из  $\omega$ -3  $C_{20:5}$  эйкозапентаеновой ПНЖК на ранних ступенях филогенеза при жизни в океане. Эйкозаноиды  $\omega$ -6 — паракринно регулируемые сообщества клеток многоклеточных животных стали синтезировать из  $\omega$ -6  $C_{20:4}$  арахидоновой ПНЖК на многие миллионы лет позже, после выхода животных на сушу.

Эйкозаноидами являются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, резольвины. Функционально наиболее активными являются эйкозаноиды третьей группы: субстратом синтеза их в клетках является  $\omega$ -3  $C_{20:5}$  эйкозапентаеновая ПНЖК; в структуре они имеют три ДС. Менее активными являются эйкозаноиды второй группы: синтезированы они из  $\omega$ -6  $C_{20:4}$  арахидоновой (тетраеновой) ПНЖК и имеют в структуре две ДС. Если же при отсутствии в пище ПНЖК клетки алиментарно лишены возможности синтезировать эйкозаноиды третьей и второй групп, они вынужденно компенсаторно, афизиологично запускают синтез эйкозаноидов первой группы, которые в структуре имеют только одну ДС. Предшественником их синтеза является эндогенная  $\omega$ -9  $C_{20:3}$  цис-цис-цис-5,9,11—эйкозатриеновая, дигомо- $\gamma$ -линоленовая, мидовая ННЖК.

Физиологичное, регуляторное действие эйкозаноидов третьей группы, которые клетки сформировали при аутокринной регуляции во время жизни в водах океанов, является наиболее активным. Эйкозаноиды второй группы биологически менее активны; синтезируют их паракринные сообщества клеток после выхода животных на сушу из экзогенной  $\omega$ -6  $C_{20:4}$  арахидоновой ПНЖК. Эйкозаноиды первой группы являются афизиологичными: компенсаторный синтез *in vivo* афизиологичных гуморальных медиаторов составляет важную часть синдрома патологической компенсации. Наблюдается выраженное многообразие клинической картины атеросклероза, включая симптомы атероматоза и атеротромбоза, формирование которых во многом обусловлено патологией эйкозаноидов. В то же время основу патогенеза атеросклероза составляет блокада поглощения (биодоступности) для клеток эндогенных ПНЖК, дефицит их в клетках.

Эруковая цис- $\omega$ -9  $C_{22:1}$  МЖК имеет температуру плавления 34°C; высоко содержание ее в рапсовом мас-

ле (canolla oil). Это основная масличная культура, которая произрастает в странах северной Европы. В течение ряда лет много внимания уделено онкологической настороженности, однако эти подозрения оказались необоснованными. Рапсовое масло используют в пище и пищевой промышленности. Последней в семействе  $\omega$ -9 ЖК является очень длинноцепочечная цис- $\omega$ -9  $C_{24:1}$  нервоновая МЖК. Нервоновая (селаховая) МЖК входит в состав сфинголипидов белого вещества мозга; она этерифицирована и в фосфолипидах (ФЛ) миелиновых (швановских) оболочек аксонов. В малом количестве ее содержат жиры рыб (лососёвые); выделить ее можно также из семян технических культур. Практическим источником получения нервоновой МЖК является мясо рыбы (чавыча, нерка), семена горчицы, льна и кунжута.

*Константы скорости окисления индивидуальных ЖК in vitro.* Согласно филогенетической теории общей патологии, до синтеза инсулина и становления биологической функции локомоции основным субстратом окисления в митохондриях являлась пальмитиновая НЖК; при синтезе инсулина основным субстратом окисления стала олеиновая МЖК [8]. До становления биологической функции локомоции гуморальным регулятором метаболизма глюкозы *in vivo*, синтеза глюкозных транспортеров ГЛЮТ1—ГЛЮТ3 и поглощения клетками глюкозы являлся инсулиноподобный фактор роста. При становлении биологической функции локомоции метаболизм ЖК → глюкоза регулирует гуморальный медиатор инсулин. Формирование системы инсулина произошло в рамках формирования поздней в филогенезе биологической функции локомоции при становлении специфичных инсулинзависимых клеток. Ими являются: 1) поперечнополосатые скелетные миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) подкожные адипоциты; 4) перипортальные гепатоциты; 5) макрофаги Купфера и 6)  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, которые синтезируют инсулин. Какие же преимущества имеет окисление в митохондриях экзогенной  $\omega$ -6 олеиновой МЖК по сравнению с пальмитиновой НЖК?

Более десяти лет назад мы опубликовали статью «Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот» [9]. Полученные нами данные во многом изменили представления о метаболизме ЖК и наработке энергии при окислении, в том числе и в митохондриях. Использование сконструированного Д.М. Лисициным автоматического титратора ДС позволило нам впервые установить константы скорости окисления индивидуальных ЖК при действии  $O_3$ . Они оказались выражено разными:

- $C_{16:0}$  пальмитиновая ЖК —  $6,0 \cdot 10^2$  л/моль в 1 с;
- $\omega$ -6  $C_{18:1}$  олеиновая ЖК —  $1,0 \cdot 10^6$  л/моль в 1 с;
- $\omega$ -6  $C_{18:2}$  линолевая ЖК —  $6,1 \cdot 10^4$  л/моль в 1 с;
- $\omega$ -6  $C_{20:4}$  арахидоновая ЖК —  $2,4 \cdot 10^5$  л/моль в 1 с.

И хотя это модельные эксперименты *in vitro*, в которых ЖК, растворенные в  $CCl_4$  (четырёххлористом углеводе), автоматически титровали  $O_3$ , замеряя динамику потребления окислителя и рассчитывая константу скорости реакции. Константа окисления  $\omega$ -9 олеиновой МЖК по сравнению с окислением пальмитиновой НЖК является на несколько порядков выше. Это дает основание полагать, что и в биологических системах, в митохондриях, различие скорости окисления МЖК и НЖК остается существенным [10]. Реально полагать, что  $\beta$ -окисление олеиновой МЖК и в матриксе митохондрий происходит с более высокой константой ско-

рости реакции, чем окисление пальмитиновой НЖК. Столь выраженное различие константы скорости реакции в эксперименте определено особенностями физико-химических параметров ЖК, в частности температуры плавления ЖК; она выражено разная. Для олеиновой МЖК 15°C и для пальмитиновой НЖК 63°C.

Есть ли возможность на основании различия в структуре и физико-химических свойств  $\omega$ -6 и  $\omega$ -9 ЖК сказать что-либо определенное в отношении параметров окисления ЖК при действии озона? Для этого мы воспользовались ранее выполненными работами [11]; из физико-химических экспериментов автора следует, что в цепи ЖК с четным числом атомов С энергия каждой насыщенной связи (С-С) является разной. Наибольшее количество энергии надо затратить на то, чтобы путем  $\beta$ -окисления освободить из цепи один ацетил-КоА с карбоксильного или метильного конца молекулы. Энергия связи между атомами С в цепи является разной, она высока с обоих концов цепи и более низкая в середине молекулы. Далее чем у С8 с обоих концов молекулы ЖК, т.е. в середине цепи НЖК, энергия связи С-С является наиболее низкой и практически одинаковой. На основании физико-химических параметров ЖК можно полагать, что окисление одинарной связи между 9-м и 10-м атомом С в цепи НЖК происходит с меньшими затратами энергии по сравнению с окислением одинарной связи между 6-м и 7-м атомом С в ЖК.

Деструктивное окисление по ДС требует меньших затрат энергии по сравнению с одинарной связью в этом же положении в составе ЖК [12]. При деструктивном окислении ДС в цепи С<sub>16</sub>—С<sub>18</sub> МЖК образуются короткоцепочечные ЖК с длиной цепи С<sub>6</sub>—С<sub>10</sub>. Первой стадией  $\beta$ -окисления НЖК является реакция дегидрирования, отнятие двух протонов (атомов Н<sup>+</sup>) водорода у 2-го и 3-го атомов углерода в цепи ЖК с образованием ДС. Таким образом, первой стадией деструктивного  $\beta$ -окисления ЖК с высвобождением С<sub>2</sub> ацетил-КоА является образование ДС. Когда в цепи ЖК изначально есть ДС,  $\beta$ -окисление начинается сразу со второй стадии, стадии гидратации. При этом происходит присоединение ионов Н<sup>+</sup> и ОН<sup>-</sup> по месту разрыва ДС; реакцию катализирует эноил-КоА-гидратаза.

Исходя из физико-химических особенностей ЖК, константа скорости окисления  $\omega$ -6 олеиновой МЖК *in vitro* должна быть выше, чем пальмитиновой НЖК, по причине наличия ДС в цепи  $\omega$ -6 олеиновой МЖК. В пальмитиновой НЖК двойной связи нет; поэтому для окисления одинарной связи требуется затратить больше энергии. Если же на основании экспериментов оценить константу скорости окисления озоном  $\omega$ -9 олеиновой МЖК по сравнению с  $\omega$ -6 олеиновой МЖК, она обоснованно будет выше окисления  $\omega$ -6 олеиновой МЖК, поскольку энергия окисления ДС между 6-м и 7-м атомом С в цепи МЖК выше, чем ДС между 9-м и 10-м атомом С.

Согласно  $\beta$ -окислению ЖК, которое описал Кнопп в 1904 г., высвобождение ацетил-КоА из С<sub>16:0</sub> пальмитиновой НЖК начинается с карбоксильного конца между 2-м ( $\alpha$ -положение) и 3-м атомом С ( $\beta$ -положение). Этот путь назвали  $\beta$ -окислением, поскольку происходит окисление 3-го атома углерода в ЖК ( $\beta$ -положение) с превращением его в карбоксильную группу. Одновременно с С-конца пальмитиновой НЖК отщепляются молекулы ацетила, ацетил-КоА, который содержит 1-й и 2-й атомы углерода исходной ЖК. Это и дало основание именовать весь процесс окисления ЖК  $\beta$ -окислением.

Согласно теории Кноппа, продуктами первого этапа  $\beta$ -окисления пальмитиновой НЖК является С<sub>14:0</sub> миристиновая среднецепочечная НЖК и ацетил-КоА. Однако, оценивая химическое  $\beta$ -окисление пальмитиновой НЖК *in vitro* в динамике и используя метод тонкослойной хроматографии продуктов окисления [<sup>14</sup>С]пальмитиновой НЖК, показали [13], что в реакционной среде длительное время нет С<sub>2</sub> уксусной кислоты. В среде окисления доминируют С<sub>6</sub>-С<sub>8</sub>-С<sub>10</sub> короткоцепочечные НЖК при наличии С<sub>4</sub> масляной ЖК и только следового содержания С<sub>2</sub> уксусной кислоты. Это достоверно указывает, что  $\beta$ -окисление ЖК не происходит в том порядке, как описал Кнопп.

Согласно филогенетической теории общей патологии, химическое окисление пальмитиновой НЖК (биохимическое тоже) начинается с разрыва одинарной связи между атомами С в середине цепи, энергия взаимодействия между которыми является наиболее низкой. После окисления пальмитиновой НЖК и образования короткоцепочечных ЖК с иной энергией взаимодействия между атомами С  $\beta$ -окисление короткоцепочечных ЖК происходит так, как это описал Кнопп. Активно  $\beta$ -окисление ЖК происходит в митохондриях печени, почек, скелетных миоцитов и кардиомиоцитов, в специализированных, чувствительных к инсулину подкожных адипоцитах и рефрактерных к инсулину, филогенетически ранних висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника. В ткани мозга  $\beta$ -окисление ЖК весьма незначительно; основным источником энергии в ткани мозга служит ацетил-КоА, образованный при метаболизме глюкозы.

В результате  $\beta$ -окисления от ЖК последовательно высвобождаются С<sub>2</sub>-фрагменты в форме ацетил-КоА с С-конца, со стороны карбоксильной группы; фактически  $\beta$ -окисление пальмитиновой НЖК происходит как бы 7 раз; при окислении же С<sub>4</sub> масляной ЖК одновременно образуются 2 молекулы ацетил-КоА. Каждый раз величина энергии разрыва связи между атомами С является разной. ЖК, которые входят в состав жиров животных и растений, имеют четное число атомов С. Каждая физиологичная ЖК проходит через стадию масляной кислоты. После последнего  $\beta$ -окисления С<sub>4</sub> масляной кислоты образуются две молекулы уксусной кислоты [14].

В то же время теория  $\beta$ -окисления ЖК по Кноппу ничего не говорит о затратах энергии при окислении более коротких ЖК, которые образуются из пальмитиновой НЖК. Теория не объясняет, почему наиболее затратным этапом  $\beta$ -окисления ЖК является окислительное превращение С<sub>4</sub> масляной ЖК в две С<sub>2</sub> уксусной кислоты, две молекулы ацетил-КоА. Не объяснено и то, по какой причине при нарушении биологической функции трофологии (функции питания), при голодании, в плазме крови накапливаются кетоновые тела — метаболиты С<sub>4</sub> масляной ЖК, а не более длинных (С<sub>6</sub>—С<sub>8</sub>) ЖК. Мы полагаем, что для понимания механизмов действия *in vivo* филогенетически позднего инсулина крайне важно, используя возможности АДС, показать, что константа скорости окисления озоном эндогенной для приматов и человека  $\omega$ -9 олеиновой МЖК является более высокой по сравнению с окислением экзогенной  $\omega$ -6 олеиновой МЖК. На основании различия физико-химических параметров двух олеиновых МЖК это предположение может стать реальным с большой мерой вероятности. Точка плавления  $\omega$ -9 олеиновой МЖК на несколько градусов ниже, чем температура плавления  $\omega$ -6 олеиновой МЖК.

При окислении пальмитиновой НЖК образуется 5 • 7 = 35 молекул АТФ. В процессе  $\beta$ -окисления пальмитино-

вой кислоты образуется 8 молекул ацетил-КоА, каждая из которых при метаболизме в цикле трикарбоновых кислот дает 12 молекул АТФ. Восемь молекул ацетил-КоА дают  $12 \times 8 = 96$  молекул АТФ. При полном окислении молекулы пальмитиновой кислоты в условиях *in vivo* образуются 130 (146) молекул АТФ. Скорость  $\beta$ -окисления *in vivo* регулирована в каждой клетке на аутокринном уровне, на уровне паракринных сообществ клеток и органов и уровне организма при действии гуморального (гормонального) медиатора (гормона) инсулина. Потребность клетки в энергии отражает отношение АТФ/АДФ и NADH/NAD<sup>+</sup>. Параметры же биохимического, энзиматического  $\beta$ -окисления ЖК *in vivo* зависят от доступности субстрата, т. е. от количества МЖК и НЖК, которые поступают в митохондрии [15].

*Инсулин и доставка ЖК к месту окисления — к митохондрии.* Различие скорости проведения митохондриями экзогенной пальмитиновой НЖК и  $\omega$ -6 олеиновой МЖК через наружную мембрану (поглощение митохондриями) можно объяснить разными факторами: выраженным различием гидрофобности ЖК и особенностями конформации (пространственная форма молекулы) пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК в бислоидной мембране из ФЛ. Во внутренней мембране митохондрий содержится много филогенетически ранних ФЛ — кардиолипинов; синтезированы они еще древними одноклеточными экзотрофами Археями. В большинстве молекул глицерофосфолипидов с трехатомным спиртом глицерином этерифицированы две НЖК (редко), чаще НЖК + МЖК, столь же часто НЖК + ННЖК и намного реже НЖК + ПНЖК.

Мембраны митохондрий содержат интегральные белки. Во внешнюю бислоидную мембрану встроены поры; они образуют поры и делают мембраны проницаемыми для веществ с мол. массой до 10 кДа. Внутренняя же мембрана митохондрий непроницаема для большинства молекул; исключение составляют только O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O. Внутреннюю мембрану митохондрий характеризует необычно высокое содержание белков (75%). Это транспортные белки, ферменты, компоненты дыхательной цепи и АТФ-синтаза. Кроме того, во внутренней мембране митохондрий содержится специфичный ФЛ кардиолипин. Матрикс также богат белками, особенно ферментами цитратного цикла.

Каждая молекула ФЛ *in vivo* бислоидной клеточной мембраны в sn-1 содержит пальмитиновую НЖК. Кардиолипин — это дифосфатидилглицерол: в нем 2 фосфатидилглицерола соединены 3-й молекулой глицерина, формируя димер. Кардиолипин имеет 4 цепи ЖК и 2 остатка ортофосфорной кислоты. В большинстве животных тканей кардиолипин содержит C<sub>18</sub> ЖК с двумя ДС в каждой. Возможно такая конфигурация является структурным требованием для высокой аффинности кардиолипина к белкам внутренней мембраны митохондрий и для функции протеинов дыхательной цепи, в реакциях которой и происходит синтез АТФ.

В биологических системах, в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток *in vivo* по сравнению с *in vitro* условий, которые определяют параметры  $\beta$ -окисления ЖК, намного больше. В переносе (транспорте) к митохондриям МЖК + НЖК задействованы: а) белки — переносчики ЖК в гидрофильной межклеточной среде; б) транспортеры ЖК через клеточную мембрану; в) белки — переносчики ЖК в цитоплазме клеток; г) транспортеры ЖК через мембрану митохон-

дрий; д) белок гемоглобин, который доставляет оптимальное количество молекулярного O<sub>2</sub> как окислителя и е) системы образования в митохондриях ацетил-КоА, который дикарбоновый оксалацетат в форме трикарбоновых кислот (лимонной кислоты) вводит в цикл Кребса как ж) субстрат для синтеза макроэргического АТФ в физико-химических реакциях «дыхательной цепи».

Кинетически быстрое поглощение митохондриями олеиновой МЖК из цитоплазмы инсулинзависимых клеток и медленное поглощение органеллами пальмитиновой НЖК, особенно при избыточном транспорте ее в клетки, определяют то, что клетки афизиологично накапливают пальмитиновую НЖК, этерифицируют ее со спиртом глицерином и образуют пальмитиновые ТГ. Далее образованные клетками олеиновые ТГ они сами же не могут гидролизовать. Липоидоз при накоплении в цитоплазме пальмитиновых ТГ формируют все инсулинзависимые клетки: скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, перипортальные гепатоциты, макрофаги Купфера и  $\beta$ -клетки панкреатических островков. Липоидоз формирует эндоплазматический стресс, при котором нарушен фолдинг (формирование третичной и четвертичной структур) всех специфичных белков, которые синтезируют микросомы шероховатых мембран эндоплазматической сети инсулинзависимых клеток. Это нарушает специфичные функции зависимых от инсулина клеток, особенно сокращения миофибрилл скелетных миоцитов и синцития кардиомиоцитов [16].

Мы полагаем, что наружная мембрана ранних в филогенезе митохондрий по сути является, физико-химическим, биологическим, кинетическим фильтром. Митохондрии быстро фильтруют в матрикс олеиновую МЖК и окисляют ее с высокой константой скорости реакции. Эта же мембрана медленно вводит в матрикс митохондрий тоже физиологичную пальмитиновую НЖК, константа окисления которой на порядки ниже, чем олеиновой МЖК. На ступенях филогенеза это вынудило клетки сформировать транспортер — карнитин-пальмитоилацилтрансферазу (систему активированного транспорта) только для C<sub>16:0</sub> пальмитиновой НЖК. Не скрыты ли здесь противоречия? Для чего каждая клетка из ацетил-КоА синтезирует *in situ de novo* (без промежуточных продуктов) пальмитиновую НЖК, которую далее с трудом поглощают митохондрии, окисляя ее с низкой константой скорости реакции [17]. Понять, что происходит в филогенезе, может помочь только филогенетическая теория общей патологии; системный, а не редуцированный подход общей биологии и итоги длительного естественного отбора.

*Инсулин и «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции при синтезе оптимального субстрата  $\beta$ -окисления.* Почему же поздний в филогенезе инсулин стал реализовывать филогенетически раннюю гуморальную, гормональную регуляцию метаболизма, когда, более вероятно, уже функционировала *in vivo* вегетативная, нейрогуморальная симпатическая и парасимпатическая регуляция. Вероятно, произошло это в силу того, что только гуморальная регуляция, руководствуясь принципом биологической преемственности, единой технологией становления в филогенезе функциональных систем, может обеспечить синтез чего-то нового, осуществить экспрессию новых ферментов метаболизма ЖК и, вероятно, синтез новых субстратов для  $\beta$ -окисления — ЖК с высокой константой скорости  $\beta$ -окисления в митохондриях.

Биологическая роль инсулина — «кинетическое совершенствование» биологической функции локомоции. Это биологическая функция миграций, сезонных перелетов: а) функция догонять, чтобы добыть пищу и б) биологическая функция убежать, чтобы этой пищей не стать, а также в) способность *in vivo* концентрировать наработку биологически трансформируемой энергии в форме АТФ в короткие интервалы времени. Биологические «пиковые нагрузки» требуют не просто наработки *in vivo* большего количества АТФ, а высокого синтеза АТФ в единицу времени, высокой эффективности митохондрий, высокой наработки АТФ в единицу времени [18]. Невозможно заранее синтезировать и накапливать АТФ, а потом быстро израсходовать в краткий период времени; в биологических системах трата энергии в единицу времени не может быть больше способности митохондрий АТФ нарабатывать.

Филогенетически поздний гуморальный медиатор инсулин не в силах оказать какое-либо влияние на раннюю в филогенезе биологическую функцию трофологии, функцию питания. Вместе с тем эта функция определяет все количественные и качественные физико-химические параметры поступающих с пищей субстратов, все параметры ЖК, которые инсулин — регулятор метаболизма призван использовать и обеспечивать при этом высокие параметры «кинетического совершенства», эффективности биологической функции локомоции. Действие инсулина и биологическая функция локомоции изначально на всех ступенях филогенеза являются «заложниками» биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии — внешнего питания. Не может инсулин обеспечить «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции, если его биологическая функция трофологии «снабжает» пальмитиновой НЖК, которую митохондрии медленно поглощают и подвергают  $\beta$ -окислению с низкими параметрами скорости реакции. Что же делать инсулину, ну хоть иницируй *in vivo* синтез нового субстрата, иную ЖК, которую митохондрии будут окислять с более высокой константой скорости реакции; так инсулин и поступает.

Если в пище содержание пальмитиновой НЖК превышает 15% пула всех ЖК, при условии, что физико-химически обусловленные параметры  $\beta$ -окисления ее являются низкими, инсулин выправить ситуацию на поздних ступенях филогенеза не может. Гормон не в силах: а) понизить в пище содержание пальмитиновой НЖК; б) «заставить» инсулинзависимые липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) переносить к клеткам афизиологично высокое содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, тем более в) повлиять на низкие параметры  $\beta$ -окисления пальмитиновой НЖК в матриксе митохондрий. Инсулин не может изменить сформированный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, для которого характерен постоянный дефицит *in vivo* энергии при низком уровне наработки АТФ. Потенциальная опасность для пациента при избытке животной пищи, пальмитиновой НЖК и синдроме ИР состоит не только в гипертриглицеридемии, гипергликемии, гиперинсулинемии, но и в постоянном пальмитиновом варианте метаболизма *in vivo* ЖК, который формирует хронический дефицит *in vivo* энергии при низком уровне наработки митохондриями АТФ [19].

Экспрессированные инсулином, филогенетически поздние ЛПОНП призваны переносить МЖК + НЖК

главным образом к инсулинзависимым, подкожным адипоцитам; клетки поглощают их путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Пальмитиновая НЖК является физиологичным, но с позиций «кинетического совершенства» крайне неоптимальным субстратом для  $\beta$ -окисления в митохондриях. Одновременно формируемые в инсулинзависимых гепатоцитах пальмитиновые ТГ являются столь же неоптимальным субстратом для липолиза (гидролиза) в составе пальмитиновых ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы и освобождения из неполярных ТГ полярных ЖК в форме незетицированных ЖК (НЭЖК) [20].

При избытке в пище пальмитиновой НЖК формируется афизиологичный комплекс нарушений метаболизма.

1. Пальмитиновую НЖК с трудностями медленно поглощают митохондрии и с низкой константой скорости реакции подвергают ее  $\beta$ -окислению в матриксе митохондрий при наработке биотрансформируемой энергии в форме АТФ.

2. Пальмитиновые неполярные ТГ (эфирные с трехатомным спиртом глицерином) депонированные в резистентных к инсулину ВЖК сальника и в инсулинзависимых подкожных адипоцитах, трудно гидролизуются при действии внутриклеточной гормонзависимой липазы, трудно вывести в кровоток освобожденные при липолизе МЖК + НЖК в форме полярных НЭЖК.

3. Филогенетически ранние, не чувствительные к инсулину ВЖК сальника и филогенетически поздние инсулинзависимые адипоциты одинаково трудно высвобождаются от избытка пальмитиновых ТГ, желая не довести избыточное депонирование до формирования эндоплазматического стресса и активации биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления.

4. Инсулинзависимые, филогенетически поздние адипоциты с большим трудом поглощают ЛПОНП, поскольку при низкой активности липолиза пальмитиновых ТГ в составе ЛПОНП избыток неполярных ТГ не позволяет аполипопротеину В-100 (апоВ-100) принять активную конформацию и выставить на поверхность ЛП кооперативный апоЕ/В-100 лиганд.

5. Накопление в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП формирует последовательно гипертриглицеридемию, гипергликемию, гиперинсулинемию, синдром ИР, при длительной циркуляции в крови пальмитиновые ЛПОНП превращаются в малые, плотные пальмитиновые липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Последние выражены повышают в плазме крови уровень спирта холестерина в составе ЛПНП; при продолжительной гиперинсулинемии возможно истощение (срыв) функции  $\beta$ -клеток островков и формирование сахарного диабета 1-го типа.

6. «Замусоривание» межклеточной среды *in vivo* безлигандными, малыми, плотными пальмитиновыми ЛПНП при сборе и утилизации флогогенов (эндогенных инициаторов воспаления) высокоспециализированными, оседлыми макрофагами Купфера и слабоспециализированными «моноцитами → макрофагами» приводит к тому, что в интима артерий эластического типа формируется отложение не до конца катаболизированных липидов из афизиологичных пальмитиновых ЛПНП с формированием атероматоза и атеротромбоза [21].

За миллионы лет до инсулина влияние на экзогенную пальмитиновую НЖК осуществил предшественник инсулина — инсулиноподобный фактор роста. Можно по-

лагать, что фактор экспрессировал синтез гепатоцитами фермента пальмитоил-КоА-десатуразы. Фермент превращает экзогенную  $C_{16:0}$  пальмитиновую НЖК в эндогенную  $C_{16:1}$  пальмитолеиновую МЖК. Казалось бы, все произошло функционально, желаемо и физиологично; однако десатураза ввела ДС в позицию  $\omega$ -7; при этом пальмитолеиновая МЖК, как и все ЖК семейства  $\omega$ -7 ЖК, стали афизиологичными; митохондрии приматов их не окисляют. И если пальмитиновая НЖК является физиологичной, выражено гидрофобной, но с низкими параметрами  $\beta$ -окисления, то пальмитолеиновая МЖК просто афизиологична [22]. «Дать бы волю» инсулину на более ранних ступенях филогенеза, гормон по-иному бы выстроил метаболические превращения ЖК и глюкозы — двух субстратов для выработки клетками энергии, для синтеза АТФ. И все-таки часть «желаемого» инсулин смог реализовать и на поздних ступенях филогенеза.

В плане «кинетического совершенства» биологической функции локомоции, инсулин на поздних ступенях филогенеза сформировал следующее.

1. Филогенетически поздний инсулин сформировал функционально новый, не ограниченный в числе клеток пул подкожных инсулинзависимых адипоцитов. Предназначены они для запасаения субстратов и выработки АТФ клетками, которые призваны реализовать одну биологическую функцию локомоции, функцию движения за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов.

2. Инсулин экспрессировал специфичную систему липопротеинов для векторного переноса экзогенных МЖК + НЖК пищи только к подкожным инсулинзависимым адипоцитам в форме олеиновых, пальмитиновых ТГ в составе одноименных олеиновых, пальмитиновых ЛПОИП путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза.

3. Для реализации биологической функции локомоции инсулин экспрессировал формирование пулов специализированных инсулинзависимых клеток: а) поперечнополосатые, скелетные миоциты; б) кардиомиоциты; в) подкожные адипоциты; г) макрофаги Купфера в печени; г) перипортальные гепатоциты и д)  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы.

4. Из всех инсулинзависимых клеток только подкожные адипоциты активно поглощают экзогенные МЖК + НЖК в форме неполярных олеиновых и пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОИП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Все остальные инсулинзависимые клетки *in vivo* поглощают МЖК+НЖК в форме полярных НЭЖК при действии CD36 транслоказы. В этих клетках инсулин вместе с устранением апоЕ/В-100-рецепторов заблокировал и реакции гидролиза ТГ, которые они в составе ЛПОИП фактически перестали поглощать.

5. Пул подкожных адипоцитов, специализированных жировых клеток, при действии инсулина существенно отличается от пула ВЖК сальника:

а) он является филогенетически поздним пулом; клетки его, в отличие от пула ВЖК, свободно реализуют биологическую реакцию как гипертрофии (увеличение размеров клеток), так и гиперплазии (увеличение числа клеток); для ВЖК сальника реакция гиперплазии нехарактерна; компенсаторно они синтезируют гуморальный медиатор адипонектин;

б) филогенетически поздний пул подкожных адипоцитов предназначен для реализации одной поздней биологической функции локомоции, в то время как пул филогенетически ранних ВЖК обеспечивает субстратами энергии реализацию всех семи биологических функций;

в) пул поздних, инсулинзависимых адипоцитов имеет на плазматической мембране рецепторы к инсулину и глюкозные транспортеры ГЛЮТ4; ВЖК сальника не имеют глюкозных транспортеров и на мембране функционируют только ГЛЮТ3;

г) поздние в филогенезе инсулинзависимые адипоциты поглощают МЖК + НЖК в форме олеиновых, пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОИП путем филогенетически позднего апоЕ/В-100-эндоцитоза, в то время как ранние в филогенезе ВЖК поглощают МЖК + НЖК + ННЖК в составе ЛПОИП путем апоВ-100-эндоцитоза;

д) для реализации биологической функции локомоции инсулин сформировал централизованную систему снабжения инсулинзависимых клеток субстратами для выработки энергии: экзогенные МЖК+НЖК в форме неполярных ТГ в составе олеиновых и пальмитиновых ЛПОИП поглощают только адипоциты; они освобождают МЖК + НЖК в форме полярных НЭЖК, которые альбумин в межклеточной среде переносит к клеткам; все инсулинзависимые клетки *in vivo* поглощают МЖК + НЖК только в форме НЭЖК и физиологично ЖК в форме ТГ не депонируют.

*Инсулин экспрессирует синтез in vivo  $\omega$ -9 олеиновой ЖК, константа скорости  $\beta$ -окисления которой наиболее высока.* Не имея возможности оказать влияние на количество и качество поступающих с пищей экзогенных ЖК и по сути являясь «заложником» биологической функции трофологии, функции питания, филогенетически поздний инсулин продолжил «кинетическое совершенствование» биологической функции локомоции. Инсулин, регулируя метаболизм ЖК, стал *in vivo* экспрессировать, мы полагаем, эндогенный синтез ЖК с такими физико-химическими параметрами, с которыми митохондрии быстро ее поглощают и окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции. Изложенные выше физико-химические данные и проведенные нами ранее физико-химические эксперименты дают основание полагать, что этой эндогенной ЖК является  $\omega$ -9 олеиновая НЖК. Синтез ее активирует инсулин *in vivo* в инсулинзависимых гепатоцитах, скелетных миоцитах и кардиомиоцитах из экзогенной глюкозы, которую клетки поглощают при действии ГЛЮТ4.

Не имея возможности хоть как-то повлиять на биологическую функцию трофологии в плане более качественного состава и физиологичного количества экзогенных ЖК, инсулин начал экспрессировать синтез  $\omega$ -9 олеиновой МЖК из экзогенной глюкозы в зависимых от гормона перипортальных гепатоцитах, поперечнополосатых миоцитах и кардиомиоцитах. Используя методологический прием филогенетической преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, инсулин в течение миллионов лет сформировал из экзогенной глюкозы синтез эндогенной  $\omega$ -9 олеиновой ЖК. Именно для синтеза  $\omega$ -9 ЖК филогенетически поздний инсулин активирует поглощение клетками глюкозы и депонирование ее в цитоплазме инсулинзависимых клеток в форме гликогена. Именно для синтеза  $\omega$ -9 олеиновой МЖК гормон экспрессировал синтез *de novo* ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы.

Используя цикл Линена — активности синтазы ЖК, в котором происходит филогенетически рано сформированный синтез пальмитиновой НЖК без образования промежуточных продуктов реакции (среднецепочечных

НЖК), инсулин стал использовать для этого ацетил-КоА, который образован из экзогенной глюкозы. Для этого инсулин экспрессировал синтез пальмитоил-КоА-элонгазы, которая превращает  $C_{16:0}$  пальмитиновую НЖК в  $C_{18:0}$  стеариновую НЖК путем удлинения цепи ЖК на длину одного ацетил-КоА ( $C_2$ ). Стеариновая НЖК по сравнению с пальмитиновой НЖК является еще менее физиологичной, более гидрофобной с точкой плавления  $73^\circ\text{C}$ ; температура плавления пальмитиновой НЖК составляет  $63^\circ\text{C}$ . Стеариновая НЖК является еще более гидрофобной, но физико-химически, вероятно, она менее активно вступает в химические и биохимические реакции.

Вероятно, в локальном физиологичном компартменте в цитоплазме зависимых от инсулина клеток, локально там же, где происходит синтез стеариновой МЖК при действии пальмитоил-КоА-элонгазы, происходит превращение стеариновой НЖК в  $\omega$ -9 олеиновую МЖК при действии стеарил-КоА-десатуразы [23]. Напомним, что клетки приматов и человека могут в цепь атомов углерода ввести в ЖК только одну ДС и только в позицию  $\omega$ -9. Реально полагать, что позднее в филогенезе, экспрессированные инсулином на мембранах эндоплазматической сети ферменты функционально являются сопряженными. Сопряженными биохимическими реакциями являются две реакции, вторая из которых образует продукты реакции лишь в условиях, если активно протекает первая. Подобное химическое взаимодействие обусловлено химической индукцией.

Сопряженными являются только сложные реакции; простые (элементарные) реакции протекают независимо друг от друга; кинетические параметры их разные и определены количеством субстратов, продуктов реакции и состоянием реакционной среды. Одновременно с удлинением  $C_{16:0}$  пальмитиновой НЖК (элонгация), синтезом из нее  $C_{18:0}$  стеариновой НЖК происходит и десатурация стеариновой НЖК (введение ДС) с образованием  $\omega$ -9  $C_{18:1}$ ; обе биохимические реакции происходят сопряженно. Что же может быть, если в силу афизиологичных условия *in vivo* сопряженность, единение параметров кинетики двух реакций — образование стеариновой НЖК и ее превращение в  $\omega$ -9 олеиновую МЖК будет нарушено? Что будет, если в мембранах эндоплазматической сети начнет накапливаться выраженно гидрофобная  $C_{18:0}$  стеариновая НЖК? Каковы могут быть последствия того, что, этерифицируя стеариновую НЖК со спиртом глицерином, клетки станут синтезировать выраженно гидрофобные стеариновые ТГ как стеарил-стеарил-стеарат или стеарил-пальмитоил-стеарат, точка плавления которых афизиологично высока? Что с ними делать далее *in vivo*? Пальмитиновые/стеариновые ТГ — прозрачные, белесоватые гранулы с температурой плавления  $\approx 70^\circ\text{C}$ ; гидролиз их при температуре тела является выраженно медленным [24].

Большого числа статей, которые были бы посвящены пальмитоил-КоА-элонгазе нет [25]; вероятно, образование стеариновой НЖК является первой из двух сопряженных реакций, когда функционально значимыми *in vivo* становятся продукты только второй реакции — десатурации стеариновой НЖК с образованием  $C_{18:1}$  олеиновой МЖК. Пул статей, которые посвящены стеарил-КоА-десатуразе, реально велик [26], вместе с тем авторы не увязывают синтез олеиновой МЖК со специфичным действием инсулина; в работах не сказано, что две реакции синтеза являются сопряженными и в результате

происходит синтез характерной для приматов и человека  $\omega$ -9 олеиновой МЖК, а не  $\omega$ -6 олеиновой НЖК.

Поскольку инсулин *in vivo* филогенетически реально является «заложником» биологической функции трофологии, функции питания, можно понять желание гормона изначально *de novo* сформировать пул ЖК, который позволит гормону приумножить «кинетическое совершенство» биологической функции локомоции. Инсулин «нацелен» сформировать *in vivo* такой субстрат, такую ЖК,  $\beta$ -окисляя которую в биологических реакциях матрикса, митохондрии смогут выраженно увеличить эффективность функции, нарабатывая больше биотранформируемой энергии в форме АТФ в единицу времени. Это крайне необходимо для покрытия пиковых потребностей в энергии в критические моменты реализации биологической функции локомоции в условиях погони, когда результат является критичным для обеих особей: остаться без пищи или погибнуть. Напомним, наибольшее число митохондрий содержат зависимые от инсулина поперечнополосатые, скелетные миоциты и кардиомиоциты; митохондрии в них составляют до 20% массы клеток; в этих клетках внутренняя мембрана митохондрий формирует большее количество крист (гребешков), формируя условия и для активной функции компонентов «дыхательной цепи».

Теперь, мы полагаем, можно обоснованно ответить на все поставленные выше вопросы. Реальными являются положения филогенетической теории общей патологии:

1. Ни одна из клеток *in vivo* не поглощает из межклеточной среды глюкозу, пока есть возможность поглощать ЖК из ассоциатов с альбумином в форме полярных НЭЖК.

2. Филогенетически поздний инсулин не регулирует ни один из этапов метаболизма глюкозы; они завершены на миллионы лет ранее синтеза гормона.

3. Поздний в филогенезе инсулин является «заложником» биологической функции питания; он не может уменьшить избыточное количество поступающей с пищей реально физиологичной пальмитиновой НЖК, но с медленным поглощением ее митохондриями и низкими кинетическими параметрами  $\beta$ -окисления.

4. Ранний в филогенезе, резистентный к инсулину пул ВЖК сальника, и поздний пул инсулинзависимых адипоцитов функционально являются разными.

5. Все «метаболические пандемии»: синдром ИР, атеросклероз, метаболическая (эссенциальная) артериальная гипертензия, метаболический синдром и ожирение являются патологией, в первую очередь ЖК.

6. Все «метаболические пандемии», все болезни цивилизации — патология одной биологической функции, функции локомоции при едином алгоритме формирования патогенеза.

7. Этиологический фактор болезней цивилизации тоже один — воздействие факторов внешней среды в форме афизиологичной реализации биологической функции трофологии, функции питания. Происходит это, главным образом, при афизиологичном, избыточном содержании в пище в первую очередь пальмитиновой НЖК, транс-форм (элаидиновая транс- $\omega$ -6  $C_{18:1}$  МЖК) [27] и пальмитолеиновой МЖК [28, 29]. Одновременно приведены и позитивные данные о  $\omega$ -7 пальмитолеиновой МЖК, однако только при действии ее *in vitro* [30].

Инсулин экспрессирует ГЛЮТ4 для активации поглощения зависимыми от инсулина клетками глюкозы;

запасания ее в форме гликогена как субстрата для синтеза  $\omega$ -9 олеиновой МЖК, которую в силу индивидуальных физико-химических параметров митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции [31], эффективно нарабатывая АТФ. При микроскопии глыбки гликогена в цитоплазме скелетных миоцитов в спокойном состоянии могут занимать до 40% площади цитоплазмы. При интенсивной физической нагрузке быстро происходит реализация сопряженных реакций: гликогенолиз  $\rightarrow$  гликолиз  $\rightarrow$  образование ацетил-КоА  $\rightarrow$  синтез  $\omega$ -9 олеиновой МЖК  $\rightarrow$   $\beta$ -окисление ее в митохондриях  $\rightarrow$  максимальная наработка АТФ  $\rightarrow$  сокращение миофибрилл и реализация биологической функции локомоции. Критическая ситуация при реализации биологической функции локомоции наступает, когда запасы гликогена в миоцитах уменьшаются более чем на порядок. Трудно привести все механизмы, однако инсулин, реализуя ранний в филогенезе способ гуморальной регуляции, активизирует весь комплекс приведенных нами реакций. Основная цель гормона — осуществить синтез ЖК, которая позволит существенно увеличить «кинетическое совершенство», максимальную эффективность биологической функции локомоции; это  $\omega$ -9 олеиновая МЖК, синтез которой активизирует филогенетически поздний инсулин.

На существенно более ранних ступенях филогенеза при действии иного стероидного гормона коры надпочечников — дегидроэпиандростерона (ДГЭА) происходит синтез тоже  $\omega$ -9 олеиновой МЖК [32]. Это определено тем, что за некоторым исключением (мыши, крысы, собаки) клетки млекопитающих не могут ввести ДС в позицию  $\omega$ -6 и синтезировать  $\omega$ -6 олеиновую МЖК. Еще не было биологической функции локомоции, не было синтеза инсулина и зависимых от него клеток, однако биологическое предназначение олеиновой МЖК позволяет полагать, что это эндогенный, активированный синтез тоже  $\omega$ -9 олеиновой МЖК.

При участии в реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, при реальном состоянии активного окислительного стресса, в частности в условиях действия ионизирующей радиации, стероидный гормон ДГЭА активизирует синтез  $\omega$ -9 олеиновой МЖК с целью действия ее как акцептора активных форм кислорода. Филогенетическая теория общей патологии не использует метод редукционизма (разложение более сложного на более простые составляющие); используя системный подход и биологический принцип преемственности, филогенетическая теория позволяет осознать возможность физиологического синтеза одного и того же субстрата *in vivo* —  $\omega$ -9 олеиновой МЖК для реализации разных биологических функций на ранних и поздних ступенях филогенеза.

В последнее время опубликованы работы, которые указывают на повышение активность стеарил-КоА-десатуразы в плазме крови пациентов с синдромом ИР при лечении фибратами (производными фиброевой кислоты, а по сути эфирами синтетических ЖК с циклическими радикалами в цепи атомов углерода) [33]. Подобные данные получены и при действии агонистов рецепторов активации пролиферации пероксисом у крыс с ожирением линии Zucker [34], так и в клинике [35]. Одновременно приведены данные, что ограничение углеводов в пище пациентов с синдромом ИР не является желательным [36]. Результатом этого является нарушение функции эндотелийзависимой вазодилатации, функции филогенетически раннего дистального отдела

артериального русла с нарушением биологической реакции «метаболизм  $\leftrightarrow$  локальная гидродинамика» [37]. Все это является основой для будущих размышлений и самое главное принятия решений, которые нормализуют принципы диетотерапии при синдроме ИР.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4, 7, 15—31, 33—37  
см. REFERENCES)

1. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Издательство «Наука»; 1979.
2. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин*. М.: ИНФРА; 2016.
3. Дмитриев Л.Ф. С3-альдегиды и нарушение клеточного метаболизма: возможные способы нормализации углеводного обмена. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(2): 13—8.
5. Титов В.Н. Инсулин: инициирование пула инсулинзависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(4): 27—38.
6. Разумовский С.Д., Раковский С.К., Шопов Д.М., Зенков Г.Е. *Озон и его реакции с органическими соединениями*. София; 1983.
8. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100 липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот — субстратов наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(1): 22—43.
9. 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.
10. 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 реакции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 140(7): 45—7.
11. Воеводский В.В. Эмпирические уравнения для вычисления энергий диссоциации СН- и СС-связей в молекулах насыщенных углеводородов и в свободных алифатических радикалах. *Доклады Академии наук СССР*. 1951; 79(3): 455—8.
12. Иванов К.И. *Промежуточные продукты и промежуточные реакции автоокисления углеводородов*. М.: АН СССР; 1954.
13. Сергиенко С.Р. *Проблемы окисления углеводородов*. М.: АН СССР; 1954.
14. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике  $\beta$ -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005; (3): 3—9.
32. Титов В.Н. Эндогенная система противостояния окислительному стрессу. Роль дегидроэпиандростерона и олеиновой жирной кислоты. *Успехи современной биологии*. 2009; 129(1): 10—26.

Поступила 01.12.15

## REFERENCES

1. Shnol' S.E. *Physical and Chemical Factors of Biological Evolution [Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii]*. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1979. (in Russian)
2. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. *Fatty Acids, Triglycerides, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia, and Insulin (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment foundations) [Zhirnyye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperqlikemiya i insulin]*. Moscow: INFRA; 2016. (in Russian)
3. Dmitriev L.F. C3 aldehydes and violation of cellular metabolism: the possible ways of normalizing glucose metabolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(2): 13—8. (in Russian)

4. Kien C.L., Bunn J.Y., Ugrasbul F. Increasing dietary palmitic acid decreases fat oxidation and daily energy expenditure. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82(2): 320—6.
5. Titov V.N. Insulin: insulin-dependent initiation of pooling cells targeting triglycerides and increasing the kinetic parameters of the oxidation of fatty acids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 59(4): 27—38. (in Russian)
6. Razumovskiy S.D., Rakovskiy S.K., Shopov D.M., Zenkov G.E. *Ozone and its Reaction with Organic Compounds [Ozon i ego reaktivnost' s organicheskimi soedineniyami]*. Sofiya; 1983. (in Russian)
7. Pfrang C., Sebastiani F., Lucas C.O., King M.D., Hoare I.D., Chang D. et al. Ozonolysis of methyl oleate monolayers at the air-water interface: oxidation kinetics, reaction products and atmospheric implications. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014; 16(26): 13220—8.
8. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers triglyceride oils, fats and lipoproteins apoB-100. Palmitic and oleic variants of fatty acid metabolism — developments energy substrates. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 59(1): 22—43. (in Russian)
9. 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)
10. 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)
11. Voevodskiy V.V. Empirical equations for calculation of dissociation energies and SS-CH bonds in the molecules of saturated hydrocarbons and aliphatic free radicals. *Doklady Akademii nauk SSSR.* 1951; 79(3): 455—8. (in Russian)
12. Ivanov K.I. *Intermediates and Intermediate Reaction of Auto-Oxidation of Hydrocarbons [Promezhutochnye produkty i promezhutochnye reaktivnosti avtookisleniya uglevodorodov]*. Moscow: AN SSSR; 1954. (in Russian)
13. Sergienko S.R. *Problems of Oxidation of Hydrocarbons [Problemy oksisleniya uglevodorodov]*. Moscow: AN SSSR; 1954. (in Russian)
14. Titov V.N., Lisitsyn D.M. Some ideas about the formation of ketone bodies, the kinetics of  $\beta$ -oxidation of fatty acids and the pathogenesis of ketoacidosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2005; (3): 3—9. (in Russian)
15. Hirabara S.M., Curi R., Maechler P. Saturated fatty acid-induced insulin resistance is associated with mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 2010; 222(1): 187—94.
16. Kien C.L., Bunn J.Y., Stevens R., Bain J., Ikayeva O., Crain K. et al. Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99(3): 436—45.
17. Ahn J.H., Kim M.H., Kwon H.J., Choi S.Y., Kwon H.Y. Protective Effects of Oleic Acid Against Palmitic Acid-Induced Apoptosis in Pancreatic AR42J Cells and Its Mechanisms. *Korean. J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 17(1): 43—50.
18. Nakamura M.T., Yudell B.E., Loor J.J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 2014; 53: 124—44.
19. Landau Z., Forti E., Alcaly M., Sirk R.Z. Palmitate induced lipopapoptosis of exocrine pancreas AR42J cells. *Apoptosis.* 2006; 11(5): 717—24.
20. Vafeiadou K., Weech M., Altowajiri H., Todd S., Yaqoob P., Jackson K.G. et al. Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102(1): 40—8.
21. Lim J.H., Lim J.H., Gerhart-Hines Z., Dominy J.E., Lee Y., Kim S. et al. Oleic acid stimulates complete oxidation of fatty acids through protein kinase A-dependent activation of SIRT1-PGC1 $\alpha$  complex. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(10): 7117—26.
22. Lee J.J., Lambert J.E., Hovhannisyany Y., Ramos-Roman M.A., Trombold J.R., Wagner D.A. et al. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(1): 34—43.
23. Matsui H., Yokoyama T., Sekiguchi K., Iijima D., Sunaga H., Maniwa M. et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) augments saturated fatty acid-induced lipid accumulation and inhibits apoptosis in cardiac myocytes. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33283.
24. Lutton E.S. Binary systems from palmitic-stearic triglycerides. *J. Am. Chem. Soc.* 1966; 44: 303—4.
25. Toyama T., Kudo N., Mitsumoto A., Kawashima Y. Regulation of palmitoyl-CoA chain elongation by clofibrate in the liver of Zucker fa/fa rats. *Lipids.* 2005; 40(5): 463—70.
26. Poloni S., Blom H.J., Schwartz I.V. Stearoyl-CoA Desaturase-1: Is It the Link between Sulfur Amino Acids and Lipid Metabolism? *Biology. (Basel).* 2015; 4(2): 383—96.
27. Okla M., Kang I., Kang I., Kim da M., Gourineni V., Shay N. et al. Ellagic acid modulates lipid accumulation in primary human adipocytes and human hepatoma Huh7 cells via discrete mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2015; 26(1): 82—90.
28. Kris-Etherton P.M., Fleming J.A. Emerging nutrition science on fatty acids and cardiovascular disease: nutritionists' perspectives. *Adv. Nutr.* 2015; 6(3): 326S—70S.
29. Yang C., Aye C.C., Li X., Diaz Ramos A., Zorzano A., Mora S. Mitochondrial dysfunction in insulin resistance: differential contributions of chronic insulin and saturated fatty acid exposure in muscle cells. *Biosci. Rep.* 2012; 32(5): 465—78.
30. Bolsoni-Lopes A., Festuccia W.T., Chimin P., Farias T.S., Torres-Leal F.L., Cruz M.M. et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation. *Lipids. Health. Dis.* 2014; 13: 199—205.
31. Rambold A.S., Cohen S., Lippincott-Schwartz J. Fatty acid trafficking in starved cells: regulation by lipid droplet lipolysis, autophagy, and mitochondrial fusion dynamics. *Dev. Cell.* 2015; 32(6): 678—92.
32. Titov V.N. Endogenous oxidative stress confrontation system. The role of DHEA and oleic fatty acid. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2009; 129(1): 10—26. (in Russian)
33. Hirose A., Yamazaki T., Sakamoto T., Sunaga K., Tsuda T., Mitsumoto A. et al. Clofibrate increases the formation of oleic acid in endoplasmic reticulum of the liver of rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 116(4): 362—72.
34. Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR $\alpha$ . *Mol. Metab.* 2014; 3(4): 354—71.
35. Pinnamaneni S.K., Southgate R.J., Febbraio M.A., Watt M.J. Stearoyl CoA desaturase 1 is elevated in obesity but protects against fatty acid-induced skeletal muscle insulin resistance in vitro. *Diabetologia.* 2006; 49(12): 3027—37.
36. Merino J., Kones R., Ferré R., Plana N., Girona J., Aragonés G. et al. Negative effect of a low-carbohydrate, high-protein, high-fat diet on small peripheral artery reactivity in patients with increased cardiovascular risk. *Br. J. Nutr.* 2013; 109(7): 1241—7.
37. Jovanovski E., Zurbau A., Vuksan V. Carbohydrates and endothelial function: is a low-carbohydrate diet or a low-glycemic index diet favourable for vascular health? *Clin. Nutr. Res.* 2015; 4(2): 69—75.