

ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2016

УДК 613.2:616.379-008.64

Титов В.Н.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФУНКЦИИ ПИТАНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ, НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ПОГЛОЩЕНИЯ КЛЕТКАМИ ГЛЮКОЗЫ (ЛЕКЦИЯ)

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

Филогенетические процессы продолжают активно протекать у Homo sapiens. На самых ранних ступенях филогенеза древние археи, которые сформировали митохондрии, при симбиотическом взаимодействии с более поздними бактериальными клетками совместно сформировали систему, при которой клетки не поглощают глюкозу, если из межклеточной среды можно поглощать жирные кислоты (ЖК) в форме неэтерифицированных ЖК или кетоновые тела – метаболиты ЖК. Это обусловлено объективно существовавшими условиями и последовательной доступностью субстратов на ступенях филогенеза: ацетата, кетонных тел, ЖК и только позже глюкозы. Филогенетически поздний инсулин через миллионы лет использовал эти же зависимости при становлении регуляции метаболизма ЖК и поглощения клетками глюкозы. Чтобы синдром резистентности к инсулину (ИР) перестал существовать как основание метаболической пандемии, Homo sapiens необходимо после успешной функции археи + бактериальные клетки и продуманного биологией действия инсулина в третий раз в филогенезе, используя биологическую функцию интеллекта, понять, что содержание в пище филогенетически ранней пальмитиновой насыщенной ЖК не может превышать возможности филогенетически поздних липопротеинов переносить ее в межклеточной среде и крови, а клеток – ее поглощать. Мы полагаем, что на ранних ступенях филогенеза биологическая функция интеллекта первично сформирована для приведения в соответствие «несогласованностей» регуляции метаболизма на фоне кажущегося относительного биологического «совершенства». Эти несогласованности последовательно, отдельно сформировались на уровне клеток, в паракринно регулируемых сообществах клеток и органах и на уровне организма. В профилактике синдрома ИР основное значение имеют биологическая функция интеллекта, принцип самоограничения, приведение многочисленных желаний Homo sapiens в соответствие с его не столь обширными биологическими возможностями. «Несогласованности» регуляции метаболизма in vivo являются этиологическими факторами всех метаболических пандемий, включая атеросклероз, ожирение, метаболическую артериальную гипертензию, ожирение и метаболический синдром. Tertianndatum.

Ключевые слова: инсулин; жирные кислоты; триглицериды; неэтерифицированные жирные кислоты; глюкоза; резистентность к инсулину; интеллект.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (1): 27–38.

Titov V.N.

THE OPTIMIZATION OF NUTRITION FUNCTION UNDER SYNDROME OF RESISTANCE TO INSULIN, DISORDER OF FATTY ACIDS' METABOLISM AND ABSORPTION OF GLUCOSE BY CELLS (A LECTURE)

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

The phylogenetic processes continue to proceed in Homo Sapiens. At the very early stages of phylogenesis, the ancient Archaea that formed mitochondria under symbiotic interaction with later bacterial cells conjointly formed yet another system. In this system, there are no cells' absorption of glucose if it is possible to absorb fatty acids from intercellular medium in the form of unesterified fatty acids or ketonic bodies - metabolites of fatty acids. This is caused by objectively existed conditions and subsequent availability of substrates at the stages of phylogenesis: acetate, ketonic bodies, fatty acids and only later glucose. The phylogenetically late insulin used after billions years the same dependencies at formation of regulation of metabolism of fatty acids and cells' absorption of glucose. In order that syndrome of resistance ceased to exist as a foundation of metabolic pandemic Homo Sapiens has to understand the following. After successful function of Archaea+bacterial cells and considered by biology action of insulin for the third time in phylogenesis and using biological function of intelligence the content of phylogenetically earlier palmitic saturated fatty acid in food can't to exceed possibilities of phylogenetically late lipoproteins to transfer it in intercellular medium and blood and cells to absorb it. It is supposed that at early stages of phylogenesis biological function of intelligence is primarily formed to bring into line "unconformities" of regulation of metabolism against the background of seeming relative biological "perfection". These unconformities were subsequently and separately formed at the level of cells in paracrin regulated cenosises of cells and organs and at the level of organism. The prevention of resistance to insulin basically requires biological function of intelligence, principle of self-restraint, bringing into line multiple desires of Homo Sapiens with much less extensive biological possibilities. The "unconformities" of regulation of metabolism in vivo are etiological factors of all metabolic pandemics including atherosclerosis, metabolic arterial hypertension, obesity and metabolic syndrome Tertianndatum.

Key words: insulin; fatty acids; triglycerides; unesterified fatty acids; glucose; resistance to insulin; intelligence.

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2016; 61 (1): 27–38. (in Russ.)

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn_titov@mail.ru



Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, становление биологической функции трофологии (питания) и биологической функции гомеостаза на самых ранних ступенях филогенеза произошло таким образом, что клетки из межклеточной среды не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглотить жирные кислоты (ЖК). Когда содержание незтерифицированных ЖК (НЭЖК) в плазме крови в связи с липидпереносимым белком альбумином выражено понижается, клетки в соответствии с внутриклеточным циклом Рендла начинают поглощать глюкозу. Эту зависимость, сформированную на самых ранних ступенях филогенеза, еще от архей стал использовать в регуляции метаболизма и поздний в филогенезе гуморальный (гормональный) медиатор инсулин. Чтобы эндокринолог у пациента с синдромом резистентности к инсулину (ИР) смог снизить гипертриглицеридемию, высокий уровень НЭЖК, гипергликемию и гиперинсулинемию, необходимо уменьшить в плазме крови содержание НЭЖК.

Формирование инсулина произошло при становлении поздней в филогенезе биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов. Блокируя липолиз, гидролиз триглицеридов (ТГ) в инсулинзависимых подкожных адипоцитах, инсулин инициирует снижение в межклеточной среде содержания НЭЖК при постоянно высоком градиенте концентрации ЖК межклеточная среда → цитоплазма; инициирует гликопению в инсулинзависимых клетках путем активации потребления глюкозы в синтезе *in situ de novo* ω -9 C18:1 олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК), выражено повышает градиент концентрации глюкозы межклеточная среда → цитоплазма клеток; экспрессирует синтез, инициирует выставление на плазматическую мембрану дополнительного числа инсулинзависимых глюкозных транспортеров ГЛЮТ4, усиливая активированное (неактивное) поглощение клетками глюкозы.

Действие гормона реализовано только в филогенетически поздних клетках, которые имеют на плазматической мембране рецепторы к инсулину. Это поперечнополосатые, скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и оседлые макрофаги Купфера в печени. Если в течение

миллионов лет филогенетически ранний предшественник инсулина – инсулиноподобный фактор роста (ИФР) экспрессировал синтез всеми клетками ГЛЮТ1–ГЛЮТ3, активировал депонирование глюкозы в цитоплазме клеток в форме «глыбок» гидрофильного гликогена *in vivo* в относительно небольшом количестве, филогенетически поздний инсулин, обеспечивая субстратами для выработки энергии все клетки в реализации биологической функции локомоции, начал превращать всю синтезированную гепатоцитами из глюкозы C16:0 пальмитиновую НЖК в цикле Линнена в ω -9 олеиновую МЖК, которую синтезируют только животные клетки в форме неполярных триглицеридов (ТГ). Для депонирования столь большого количества ТГ с целью реализации биологической функции локомоции инсулин инициировал формирование пула филогенетически поздних, дифференцированных жировых клеток – подкожных адипоцитов.

Ранние в филогенезе висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника задействованы в реализации иных биологических функций, имеют рецепторы к ИФР; рецепторов к инсулину на плазматической мембране ВЖК нет. Это первая «несогласованность» регуляции метаболизма *in vivo* на фоне «относительного биологического совершенства»; на ступенях филогенеза она не «исправлена» и составляет этиологическую основу синдрома ИР. Вторая «несогласованность» регуляции метаболизма *in vivo* состоит в том, что инсулин превращает в ω -9 C18:1 олеиновую МЖК только эндогенную, *in situ de novo* синтезированную пальмитиновую НЖК, но не экзогенную пальмитиновую НЖК пищи. Чем больше с пищей поступает пальмитиновой НЖК, тем в большей мере формируются гипертриглицеридемия, высокое содержание в крови НЭЖК, гипергликемия, гиперинсулинемия и синдром ИР. В течение миллионов лет содержание пальмитиновой НЖК *in vivo* не превышает 15% всего количества ЖК; во всех липидах превалирует олеиновая МЖК.

Согласно филогенетической теории общей патологии, для выяснения патогенеза ИР, гипертриглицеридемии, высокого уровня НЭЖК, гипергликемии и гиперинсулинемии необходимы новые методы оценки *in vivo* нарушений метаболизма ЖК. Это современные методы липидологии: определение спектра индивидуальных ЖК методом газовой хроматографии и спектра индивидуальных ТГ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Классификация ТГ, проведенное нами деление их на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые определено тем, какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой трехатомного спирта глицерина в позиции sn-2. Если на хроматограмме имеется несколько индивидуальных ТГ с одинаковой длиной цепи атомов углерода, они выстраиваются в зависимости от числа двойных связей (ДС – C = C) в цепи атомов углерода; на первом месте располагаются ТГ, у которых число ДС больше. Выраженная стерическая специфичность (пространственная форма молекул) ТГ является основой того, что apoB-100 отдельно структурирует пальмитиновые, олеиновые, линолевые, линоленовые ТГ в состав одноименных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

В соответствии с филогенетической теорией общей патологии зависимые от инсулина пальмитиновые и

олеиновые ЛПОНП в одноименные ЛПНП не превращаются. Все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, которые сформировали апоЕ/В-100-лиганд, поглощают инсулинзависимые клетки путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза. Самые поздние в филогенезе инсулинзависимые ЛПОНП формируют векторный перенос НЖК + МЖК как субстрата для окисления в митохондриях, главным образом в скелетных миоцитах. Физиологично в ЛПНП превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Среди ТГ, которые гепатоциты секретируют в кровотоке в ЛПОНП, пальмитиновая НЖК + олеиновая МЖК, линолевая + линоленовая ненасыщенные ЖК (ННЖК) и полиеновые ЖК (ПНЖК) соотносятся как 90:9:1. На всех ступенях филогенеза в липидах *in vivo* физиологично доминирует ω-9 С18:1 олеиновая МЖК.

Рис. 1 отражает хроматограмму индивидуальных ТГ в мышечной ткани свиньи. Первым распознанным на хроматограмме ТГ является пальмитоил-пальмитолеил-пальмитолеат-глицерол (ПППоПо), самым последним – стеарил-стеарил-стеарат-глицерол (ССС). Присутствуют в тканях и ТГ в форме эфиров с С14:0 миристиновой и С12:0 лауриновой НЖК – пальмитоил-олеил-миристанат (ПОМ) и лаурил-пальмитоил-олеат (ЛПО). Доминируют среди ТГ в мышечной ткани свиньи олеил-олеил-пальмитат (ООП), стеарил-олеил-пальмитат (СОП) и олеил-олеил-стеарат (ООС). Имеются и ТГ с афизиологичной С17:0 маргариновой НЖК, например олеил-маргаринил-олеат (ОМаО). В плазме крови человека методом жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии можно достоверно идентифицировать 40–45 индивидуальных ТГ – эфиров ЖК с трехатомным спиртом глицерином.

Кинетические параметры гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) в кровотоке намного ниже, чем олеиновых; пальмитиновые ЛПОНП дольше, чем олеиновые, циркулируют в крови, формируя выраженную гиперлипопротеинемию (ГЛП) после каждого приема пищи. Если мы расположим индивидуальные пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости их гидролиза при действии постгепариновой ЛПЛ крови, получится последовательность:

ППП → ППО → ПОП → ОПП → ООП → ООО.

С наиболее высокой скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО) и липаза не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитолеил-пальмитат (ППП). ЛПЛ обладает выраженной позиционной специфичностью и гидролизует в ТГ только одну эфирную связь ЖК ↔ глицерин, предпочтительно в sn-1 глицерина.

Точка плавления медленно гидролизуемых липазой ТГ как ППП составляет 49°C;

точка плавления оптимального для гидролиза ЛПЛ субстрата как ООО – -15°C. Различие температуры плавления между каждым членом последовательности ТГ составляет ≈10°C. При сдвиге “спектра” ТГ в плазме крови влево:

- возрастает длительность ГЛП после приема пищи;
- повышается уровень ХС-ЛПНП (афизиологично высокое содержание полярного спирта ХС в монослое липидов в ЛПОНП + поли-ЭХС (полиеновых эфиров ХС) физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП);
- активно формируется атероматоз интимы артерий эластического типа. Точка плавления ТГ как ССС составляет 63°C; их гидролиз *in vivo* затруднен; проблему представляет и гидролиз ТГ как ППП с температурой плавления 49°C.

Чем больше в последовательности ТГ при нарушении функции питания происходит сдвиг вправо, тем короче ГЛП после еды и инсулинзависимые клетки быстро поглощают ЛПОНП, которые сформировали апоЕ/В-100-лиганд; это происходит путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. При медленном гидролизе пальмитиновых ТГ, связанных с апоВ-100, аполипопротеин не принимает активную конформацию и длительно не выставляет на поверхность ЛПОНП апоЕ/В-100-лиганд. При избыточном количестве пальмитиновых ЛПОНП их медленно поглощают клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Все пальмитиновые ЛПОНП, медленно освобождаясь от ТГ, приобретают плотность, равную ЛПНП. ЛПНП при синдроме ИР содержат не физиологичные линолевые и линоленовые ЛПНП, а афизиологичные пальмитиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП.

Мы полагаем, что высокая частота распространения атеросклероза, синдрома ИР, ожирения, метаболического синдрома в популяции *Homo sapiens* есть результат афизиологичного влияния факторов внешней среды, в первую очередь нарушение биологической функции питания (трофологии), биологической реакции внешнего

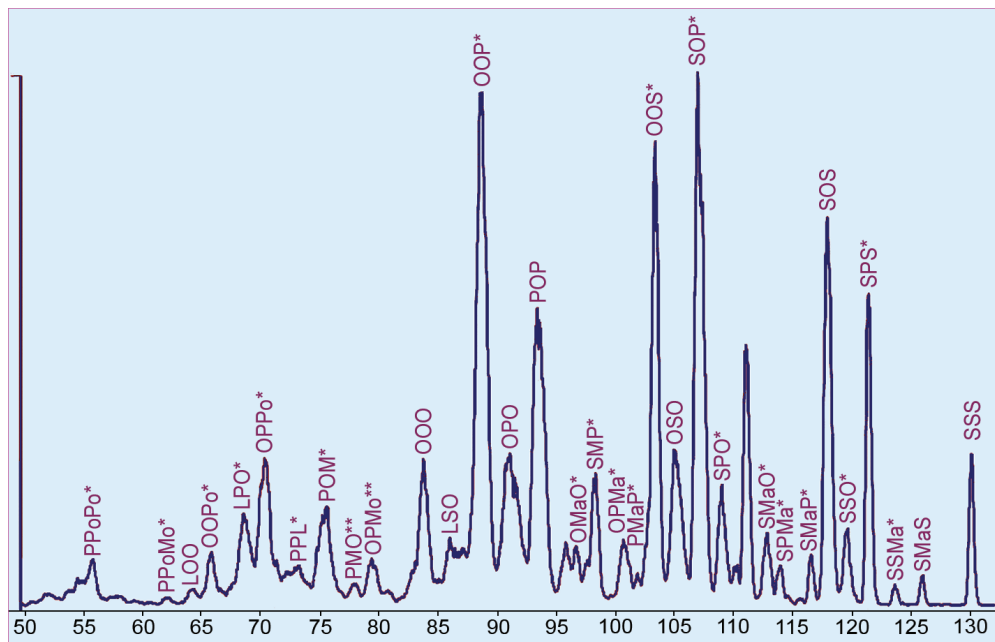


Рис. 1. Жидкостная хроматография ТГ в мясе свиньи. По оси ординат – mV, по оси абсцисс – время удерживания (Rf) (в мин).

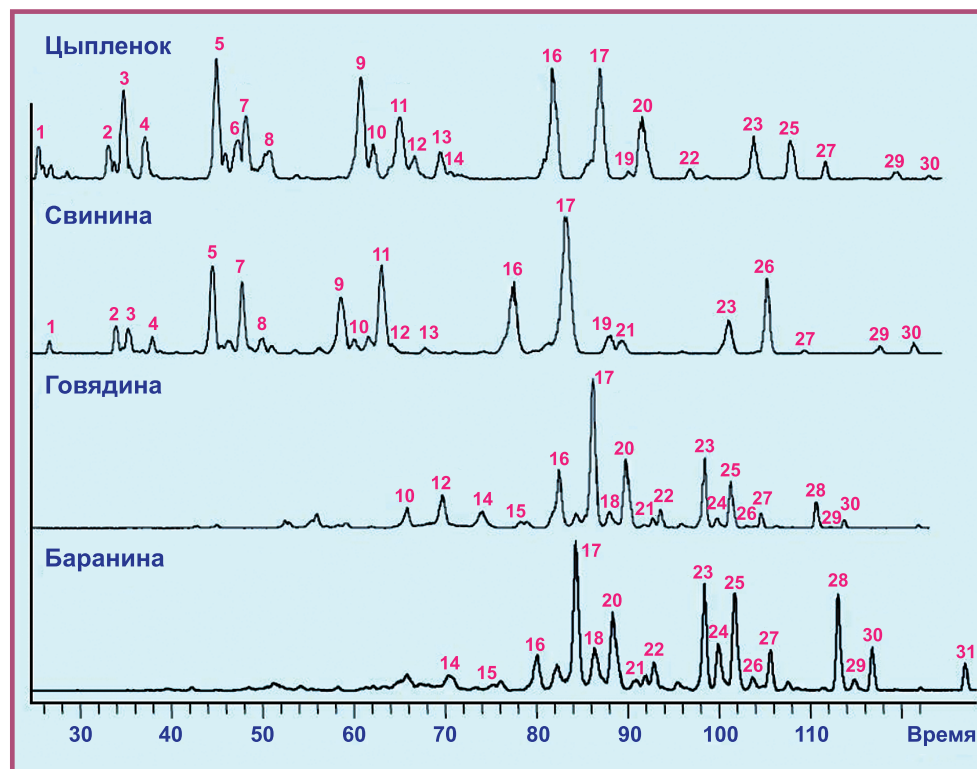


Рис. 2. Хроматограммы ТГ в мясе цыпленка, свинине, говядине и баранине.

По оси ординат – высота пиков в mV, по оси абсцисс – время удерживания (Rf, в мин). Цифры – нумерация идентифицированных ТГ.

питания (экзотрофии). С позиций этиологии это результат не устраненных в филогенезе «несогласованностей» регуляции метаболизма, отдельно на трех уровнях: аутокринном уровне, в клетках; на уровне паракринных сообществ клеток, органов, систем органов и на уровне организма. Основным является нарушение биологической функции питания, непомерно высокое содержание в пище НЖК и транс-форм МЖК, а в крови – пальмитиновой НЖК, полярных НЭЖК, пальмитиновых ТГ, одноименных ЛПОНП и ЛПНП.

В учреждениях питания типа fastfood, кроме афизиологично высокой калорийности пищи, содержание пальмитиновой НЖК + транс-форм МЖК (С18:1 элаидиновая транс-МЖК) + ω -7 С16:1 пальмитолеиновой МЖК составляет более 40% всего количества ЖК в пище; в мясной пище отсутствуют эссенциальные полиеновые ЖК (ПНЖК), и в пищу добавлено избыточное количество поваренной соли (NaCl). Со столь высоким количеством НЖК, как, впрочем, и NaCl, животные на ступенях филогенеза не встречались; переносить такое большое количество гидрофобных НЖК в форме ТГ к клеткам ЛП не могут. Чем дольше в плазме крови будет повышено содержание пальмитиновой НЖК + олеиновой МЖК в форме НЭЖК, тем дольше клетки не начнут поглощать глюкозу с развитием гипергликемии и гиперинсулинемии. Если диетолог при синдроме ИР стремится нормализовать гипергликемию, активировать поглощение клетками глюкозы, купировать гиперинсулинемию, необходимо в первую очередь понизить в плазме крови содержание НЭЖК.

Когда эндокринолог советует пациентам с синдромом ИР не есть мяса, он понимает, что не все после-

дуют его совету. Более рационально объяснить, какое мясо является оптимальным, если обходиться без животной пищи не получается. На рис. 2 приведен спектр индивидуальных ТГ в мясе кур (а), свинине (б), говядине (в) и баранине (г). Оптимальной мясной пищей при синдроме ИР является птица. При одинаковом количестве индивидуальных ТГ (около 30) в мясе цыпленка и свинине высоко содержание среднецепочечных ТГ (лауриновые и миристиновые), а также короткоцепочечных ТГ. Они быстро подвергаются липолизу в крови; короткоцепочечные ЖК (10 и менее атомов углерода в цепи) преодолевают клеточную мембрану при действии CD36 транслокаторы ЖК и свободно проходят через внутреннюю мембрану митохондрий. Образующийся в митохондриях ацетил-КоА является субстратом для синтеза биологически, энергетически трансформируемого макроэргического аденозин-

трифосфата (АТФ). Кинетические параметры окисления митохондриями средне- и короткоцепочечных ЖК довольно высоки. Среди «длинных» ТГ в мясе кур и свинине мало пальмитиновых.

В отличие от мяса кур и свинины в говядине и баранине нет «коротких» ТГ, в которых этерифицированы коротко- и среднецепочечные ЖК; преобладают «длинные» ТГ. В ТГ глицерин этерифицирует главным образом С16 и С18 ЖК при низком содержании линолевой и линоленовой ННЖК. В говядине много пальмитиновых ТГ (ППО, ОПП), олеиновых ТГ как ПОП и пальмитолеиновых ТГ; содержание афизиологичной пальмитолеиновой МЖК в ТГ говядины достигает 8%. Это определяется тем, что количество бактерий в четырех желудках коровы велико, и когда они физиологично погибают, энтероциты кишечника всасывают бактериальную пальмитолеиновую МЖК.

В отличие от говядины овцы едят иной растительный корм; в баранине много «длинных» ТГ, но это не пальмитиновые, а стеариновые ТГ как олеил-стеарил-олеат (ОСО), стеарил-стеарил-олеат (ССО) и стеарил-стеарил-стеарат (ССС). В то же время в филогенезе энтероциты овец рано экспрессировали синтез пальмитоил-КоА-десатуразы и превращение части экзогенной пальмитиновой НЖК в афизиологичную пальмитолеиновую МЖК и активность стеарил-КоА-десатуразы-1. Последний фермент превращает экзогенную стеариновую НЖК пищи в олеиновую МЖК. Можно образно говорить, что курдюк барана «набит оливковым маслом».

Из всех видов мяса говядина, включая телятину, является наиболее нежелательной при синдроме ИР по

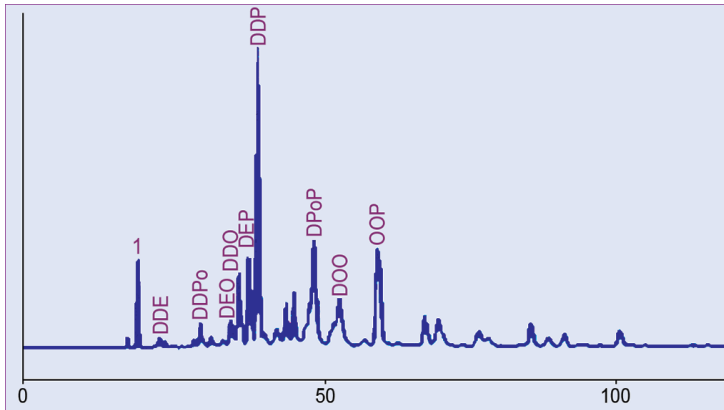


Рис. 3. ТГ рыбьего жира.

1 – внутренний стандартный образец. По оси абсцисс – время удерживания (R_f , в мин), по оси ординат – mV детектора. Сокращения приведены в тексте.

причине высокого содержания пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Их с низкой константой скорости реакции гидролизует в крови, в пальмитиновых ЛПОНП постгепариновая ЛПЛ и активированно (не активно) поглощают митохондрии. Физико-химические параметры пальмитиновой НЖК таковы, что в проведенных нами экспериментах *in vitro* озон окислял олеиновую МЖК гораздо более активно, чем пальмитиновую НЖК. Точка плавления пальмитиновой НЖК на 60°C выше, чем олеиновой МЖК. Неоптимальные параметры метаболизма *in vivo* пальмитиновой НЖК определяют в первую очередь ее специфические физико-химические свойства.

В отличие от говядины свинина содержит:

- много линолевых и линоленовых ТГ как линолеил-линолеил-линолеата (ЛиЛиЛи), олеил-линоленил-линолеата (ОЛнЛ) и олеил-линоленил-гексадеканата (ОЛнГ);

- много среднецепочечных ТГ как линолеил-миристоил-олеата (ЛиМиО) и достоверно более низкое количество стеариновых ТГ как стеарил-стеарил-олеата (ССО) (см. рис. 2);

- малые количества афизиологичной С17:0 маргариновой НЖК и ТГ как линолеил-маргарил-олеата (ЛиМаО). Если рассчитать среднее содержание атомов углерода в ТГ, в курятине ЖК будут самыми короткоцепочечными, а ТГ – самыми «короткими»; ТГ несколько «длиннее» в свинине; наиболее «длинными» являются ТГ говядины. «Длиннее» ТГ в баранине и достоверно более «длинными» и ненасыщенными являются ЖК в составе эфиров глицерина и ХС в рыбьем жире, поли-ЭХС. Среди домашних животных наиболее длинноцепочечные ЖК и «длиннее» ТГ содержит мясо лошади (конина).

Если число атомов углерода в наиболее длинных у человека линолевых и линоленовых ТГ составляет ≈ 57 , в рыбьем жире очень длинноцепочечные ТГ имеют больше атомов углерода. Это ТГ как докозаил-докозаил-эйкозаноеат (ДДЭ), докозаил-пальмитолеил-пальмитат (ДПоП) и докозаил-докозаил-пальмитат (ДДП). В рыбьем жире в небольшом количестве присутствуют и более «длинными» ТГ при этерификации очень длинноцепочечных ПНЖК (рис. 3). Количество пальмитиновых ТГ в пище определяет выраженность и длительность постпрандиальной ГЛП, уровень ги-

пертриглицеридемии и повышение ХС-ЛПНП при накоплении в плазме крови пальмитиновых ЛПОНП, которые приобретают гидратированную плотность, равную ЛПНП.

Коровье молоко – не оптимальная пища для взрослого человека

В той же мере, в какой говядина содержит самое большое количество пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ, среди домашних животных (козы, овцы), коровье молоко имеет тоже наиболее высокое содержание пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ. Физиологичное содержание ТГ в молоке коровы составляет 2–4 объемных процента. Если в гидрофильной плазме крови в межклеточной среде ЖК этерифицированы в ТГ, которые физиологично переносят ЛП, в молоке всех видов животных, приматов и человека ЖК и ТГ содержатся в форме «конечных липидов». Это агрегаты (комочки ТГ), покрытые монослоем из полярных фосфатидилхолина (ФХ) и полярного ХС. Одновременно молоко является источником поступления *in vivo* эссенциальной для человека аминокислоты метионина; ее содержит в sn-3 каждая молекула ФХ. Молоко у всех млекопитающих предназначено для питания новорожденных в раннем постнатальном периоде; у приматов и человека максимальная длительность кормления ребенка – около года. В липидах молока нет аполипопротеина; стабилизирует «конечные липиды» лактальбумин. Особые физико-химические свойства ТГ молока как биологической жидкости определены единственной целью – обеспечить максимальное всасывание ЖК энтероцитами в тонкой кишке новорожденных в форме 2-моноацилглицерина.

Как следует из таблицы, в женском молоке доминирует олеиновая МЖК и пальмитиновая НЖК (более 60% всех ЖК), линолевая ННЖК, стеариновая и миристиновая НЖК. Олеиновая МЖК доминирует и в молоке некоторых домашних животных; вместе с пальмитиновой НЖК это более половины всех ЖК «конечных липидов». Отличие женского молока от молока домашних животных состоит, во-первых, в отсутствии короткоцепочечных ЖК. У травоядных животных их, вероятно, синтезирует микрофлора желудочно-кишечного тракта. Вторая особенность – отсутствие в молоке домашних животных ЖК длиной более С18; у человека эти длинноцепочечные ПНЖК составляют $\approx 3\%$; для ПНЖК это много. В коровьем молоке более 60% ЖК приходится на долю пальмитиновой НЖК при нулевом содержании ПНЖК.

Для взрослого человека при отсутствии оптимальной физической активности продукты из необезжиренного молока, как и пища в учреждениях типа fastfood являются афизиологичными. Это идеальные условия для нарушения биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии у человека, для развития синдрома атеросклероза (дефицита в клетках ПНЖК) и его основного клинического симптома – атероматоза интимы артерий эластического типа (коронарные, сонные, артерии виллизиевого круга головного мозга, почечные артерии). У всех млекопитающих молоко матери предназначено для питания новорожденных в течение определенного периода: от 6 мес у коровы до года у приматов. Однако биология не «давала согласия»

Содержание индивидуальных ЖК в женском молоке и молоке домашних животных (усредненные данные в моль%)

ЖК	Женское	Коровье	Козье	Овечье	Лошадиное
4:0	–	8,5	8,2	10,3	–
6:0	–	2,9	6,9	3,4	0,7
8:0	–	1,4	5,8	2,3	5,4
10:0	0,6	2,3	7,9	3,4	12,3
12:0	3,0	2,1	1,9	1,8	8,5
14:0	5,3	7,5	2,6	5,0	6,9
15:0	0,6	1,2	0,7	0,9	0,2
16:0	26,5	28,0	16,0	20,9	21,3
16:1	4,0	1,6	1,2	1,2	4,5
16:2	–	–	–	–	–
17:0	1,1	0,7	2,4	2,9	0,5
18:0	7,8	14,6	14,3	15,5	2,1
18:1	37,6	26,5	30,4	27,2	17,4
18:2	10,0	1,5	1,7	2,9	14,7
18:3	0,6	1,0	–	2,4	5,6
20:0	–	–	–	–	–
20:1	0,6	–	–	–	–
20:2	0,5	–	–	–	–
20:3	0,4	–	–	–	–
20:4	0,8	–	–	–	–
22:2	0,3	–	–	–	–
22:5	0,1	–	–	–	–
22:6	0,3	–	–	–	–

на превращение представителей вида *Homo sapiens* из млекопитающих в млекопитающих в течение многих лет (рис. 4).

Среди всех биологических жидкостей и тканей ТГ молока являются уникальными; это касается позиционной специфичности пальмитиновых ТГ; такие ТГ *in vivo* синтезируют только секреторные клетки молочных желез. Это необычный синтез ТГ, в котором биологические свойства продуктов реакции доминируют над физико-химическими принципами этерификации ЖК со спиртом глицерином. Согласно канонам физической химии, длинноцепочечные ЖК с 2–3 ДС, как правило, глицерин этерифицирует в ТГ в sn-2; НЖК он же включает в sn-1 и sn-3. В отличие от этого в ТГ молока млекопитающих большая часть пальмитиновой НЖК этерифицирована в ТГ в sn-2; олеиновая МЖК и линолевая ННЖК связаны с первичными спиртовыми группами в sn-1 и sn-3. Такие выраженные физико-химических свойства ТГ только в молоке определены биологической необходимостью. В тонкой кишке под действием панкреатической липазы пальмитиновая НЖК освобождается из sn-1 и sn-2 в форме НЭЖК.

В форме НЭЖК в кишечнике пальмитиновая НЖК необратимо связывает ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} , блокируя всасывание энтероцитами. В результате образования солей пальмитиновой НЖК с кальцием и магнием двухвалентные катионы

экскретируются с калом; витамин D оказывает слабое действие. В ТГ молока липолиз под действием панкреатической липазы освобождает из связи с первичными спиртовыми группами, главным образом, олеиновую МЖК. Физико-химические свойства олеата кальция и олеата магния существенно отличаются от свойств пальмитиновых солей этих катионов, и энтероциты всасывают олеиновые соли калия и магния полностью.

Если смоделировать реакцию между разными ТГ *in vitro*, включая реакцию переэтерификации ЖК между ТГ и реакцию изомеризации между первичными (sn-1 и sn-3) и вторичной спиртовой группой в sn-2 в ТГ, становится ясно, что столь специфичная структура ТГ в материнском молоке вызвана биологическими, физиологическими условиями. Это определено специфичной экспрессии ферментов синтеза ТГ в секреторных клетках эпителия молочной железы. Если *in vitro* проинкубировать женское молоко с рыбьим жиром при действии липазы из бактерий *Candida antarica*, в реакции ферментативной переэтерификации все происходит согласно физической химии. Позицию sn-2 в ТГ занимает ω -3 22:6 докозагексаеновая (Докоза) ПНЖК или ω -3 C20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза) ПНЖК. Пальмитиновая НЖК и олеиновая МЖК переэтерифицируются в sn-1 и sn-3 спирта глицерина.

Среди продуктов, которые содержат много пальмитиновой НЖК, только в продуктах из коровьего молока вся НЖК в гепатоцитах этерифицирована в пальмитиновые ТГ, в пальмитиновые ЛПОНП, которые превращаются в афизиологичные, малые, плотные ЛПНП. При равном количестве пальмитиновой НЖК, которое может быть поглощено энтероцитами из разных жирных продуктов, образование пальмитиновых ТГ, пальмитиновых ЛПОНП, малых, плотных, атерогенных, пальмитиновых ЛПНП из коровьего молока всегда будет самым большим. Это в полной мере относится и к ТГ сливочного масла. На хроматограмме пики с числом атомов С 32–48 отражают содержание

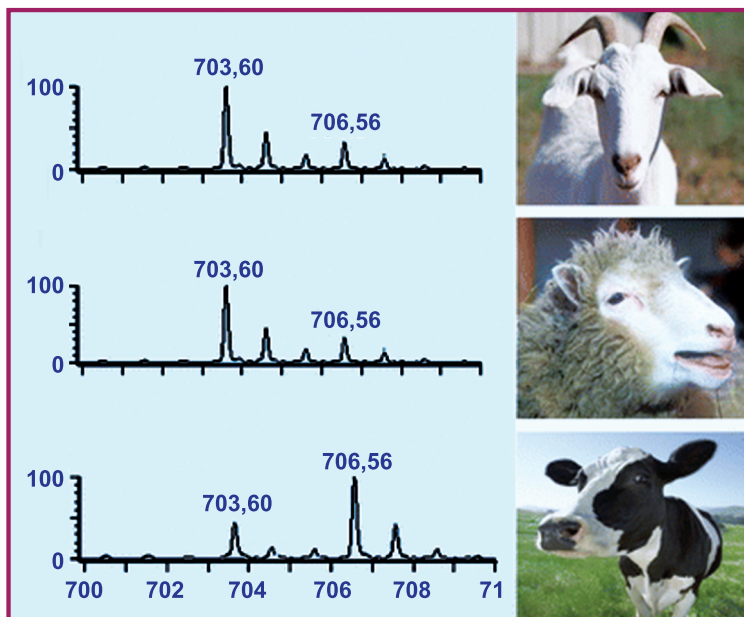


Рис. 4. Разное содержание пальмитиновой НЖК (пик 706,56 на хроматограмме) в молоке козы, овцы и коровы.

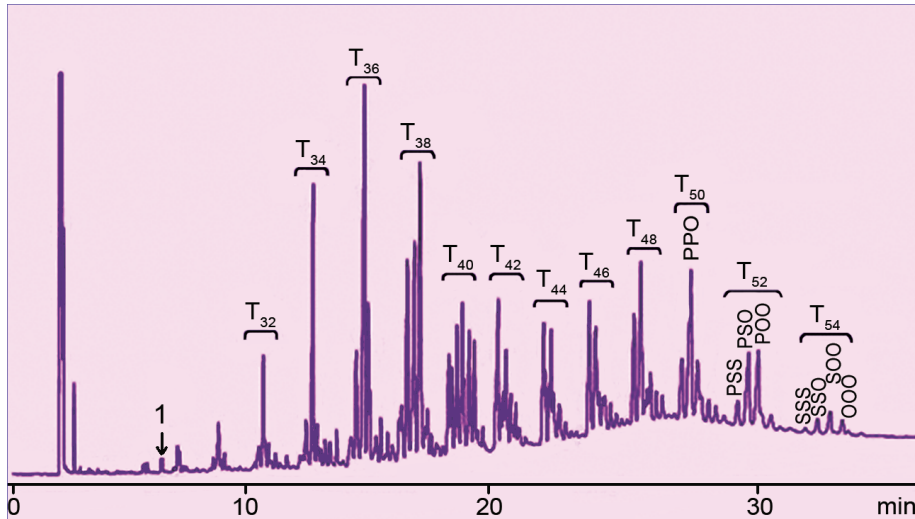


Рис. 5. ТГ сливочного масла с высоким содержанием лауриновых, миристиновых, пальмитиновых и стеариновых ТГ. Т32 – количество атомов углерода в ТГ.

По оси абсцисс – Rf (в мин); по оси ординат – mV пиков ТГ.

среднецепочечных лауриновых и пальмитиновых ТГ, в sn-1 и sn-3 этерифицированы также C10:0 каприловая и олеиновая ЖК (рис. 5). В сливочном масле преобладают ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО), из стеариновых ТГ больше всего пальмитоил-стеарил-олеата (ПСО) и в олеиновых ТГ – пальмитоил-олеил-олеата (ПОО). Меньше сливочное масло содержит стеариновых ТГ как стеарил-стеарил-олеата (ССО) и наиболее гидрофобных ТГ – ССС.

Среди животных жиров как экзогенных субстратов наибольшее количество пальмитиновых и афизиологичных пальмитолеиновых ТГ содержит говяжий жир; гидролиз ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитолеата (ПППо) липазы крови осуществляют с низкой константой скорости реакции. Стеариновых ТГ много в бараньем жире, включая ССС. Среди ТГ в конине много лауриновых и миристиновых ТГ, а также линолевых ТГ как линолеил-линоленил-линолената (ЛиЛиЛн). У свиней содержание ТГ в органах различается в большей мере: внутреннее свиное сало состоит почти полностью из лауриновых и миристиновых ТГ, включая лаурил-лаурил-лауреат (ЛаЛаЛа) и миристоил-миристоил-миристал (МиМиМи).

В то же время подкожные адипоциты в свином сале накапливают линолевые, меньше линоленовых ТГ, в которых этерифицировано и некоторое количество ω -6 C20:4 арахид-ПНЖК. Вероятно, арахид содержит ТГ как линолеил-линоленил-арахидонат (ЛиЛнА). Если пациенты не едят рыбу, морепродукты и не имеют возможности поглотить ω -3 ПНЖК, менее желательным, но физиологично оптимальным является потребление ω -6 арахид при поедании свиного сала и куриных яиц. Источников ω -6 C20:4 арахид среди растительных пищевых продуктов человека нет. Растительные масла арахид-ПНЖК не содержат; в арахисовом масле в малых количествах присутствует только C20:0 арахидовая НЖК.

Ограничение потребления куриных яиц есть «ятрогенное подспорье» в развитии атеросклероза и атероматоза. Заметим, что содержание ω -6 арахид-ПНЖК в деревенских яйцах на порядок выше, чем в яйцах кур, выращенных на птицефабрике. Существует мнение, что

в куриных яйцах много спирта ХС; ХС в них ровно столько, сколько необходимо для этерификации всех ПНЖК в форму поли-ЭХС. Количество ХС в яйце с позиций биологии эквивалентно содержанию в них ПНЖК. Яйцеклетка не может не содержать спирт ХС; кто же будет моделировать биологическую реакцию краткосрочной адаптации; как же будет реализовано поглощение клетками ПНЖК?

Содержание ТГ в средах (spread, мягкий маргарин) определяют производители; все они изготовлены способом ферментативной изомеризации ЖК; это исключает воздействие высокого давления H_2 и температуры. Наиболее часто ТГ в мягком маргарине включают миристоил-олеил-олеат (МиОО) – $\approx 25\%$; миристоил-линолеил-миристал (МиЛиМи) – $\approx 20\%$ и миристоил-олеил-олеат (МиОО) – более 30%. Отношение миристоил-олеил-миристал (МиОМи)/миристоил-линолеил-миристал (МиЛнМи) может изменяться от 30:70 до 85:15. В мягком маргарине пальмитиновой НЖК нет.

В соевом масле высокое содержание «симметричных» ТГ как линолеил-линолеил-линолеата (ЛиЛиЛи) – 20%; олеил-линолеил-линолената (ОЛиЛн) – 15%; линолеил-олеил-пальмитата (ЛиОП) – 10% и олеил-линолеил-олеата (ОЛиО) – 6%. Пальмовое масло содержит ЛиОП – 25%; ООП – 20% и 10% линолеил-линоленил-пальмитат (ЛиЛнП).

В отличие от мягкого маргарина в пальмовом масле в каждом из ТГ в sn-1, sn-2 или sn-3 этерифицирована пальмитиновая НЖК; ее содержание достигает 50% всего количества ЖК. В рапсовом масле (canola oil) присутствуют длинноцепочечные ω -9 C20:1 эйкозеновая и ω -9 C22:1 эруковая МЖК. Возможное нежелательное действие этих НЖК стало предметом оценки в эпидемиологических и клинических протоколах; афизиологичного действия ЖК рапсового масла в плане онкологии не выявлено.

В масле подсолнечника доминируют ТГ как линолеил-линолеил-линолеат (ЛнЛнЛн) – более 30%; содержание олеил-линолеил-линолеата (ОЛиЛн) достигает 25%; уровень линолеил-олеил-пальмитата (ЛиОП) приближается к 10%. В зависимости от климата содержание линолевых ТГ в масле подсолнечника может составлять 70%, а концентрация олеиновых ТГ превышать 17%. У подсолнечника в Северной Америке содержание в масле олеиновых ТГ является наиболее высоким. Льняное масло отжимают из семян льна; оно наполовину состоит из ω -3 α -C18:3 линоленовой ННЖК и содержит ТГ как линоленил-линоленил-линоленан (ЛнЛнЛн). В нем присутствуют одновременно ω -6 γ -линоленовая и 20% ω -6 C18:2 линолевая ННЖК и ТГ как линолеил-линоленил-линолеат (ЛиЛнЛи), в которых sn-1 и sn-3 занимает стеариновая, миристиновая и пальмитиновая НЖК.

Для человека ω -3 C18:3 α -линоленовая ННЖК льняного масла не может быть заменой рыбьему жиру. Ни

приматы, ни человек не могут из нее синтезировать С20:5 эйкоза-ПНЖК, а из ω -6 С18:3 γ -линоленовой ННЖК образовать С20:4 арахид-ПНЖК. Однако этот синтез физиологично реализуют клетки крыс, мышей и собак. Для всех животных единственно необходимой является только ω -6 С18:2 линоленовая ННЖК; из нее клетки многих видов сами синтезируют линоленовую и арахид-ПНЖК. Ни одна из животных клеток не может ввести в цепь атомов углерода С18:1 олеиновой ЖК вторую ДС и синтезировать ω -6 С18:2 линоленовую ННЖК; эту реакцию осуществляют только клетки растений.

В оливковом масле в зависимости от места произрастания оливковых деревьев содержание ω -6 олеиновой НЖК составляет 75–85% всех ЖК. В этом масле преобладают ТГ как ООО при небольшом количестве олеил-олеил-линолеата (ООЛи). Если клетки растений синтезируют ω -6 олеиновую МЖК, то все клетки животных синтезируют ω -9 олеиновую МЖК. Параметры окисления в митохондриях эндогенной ω -9 олеиновой МЖК являются более высокими по сравнению с экзогенной ω -6 олеиновой МЖК. В митохондриях клеток константа скорости окисления ω -9 и ω -6 олеиновой МЖК во много раз выше, чем окисление пальмитиновой НЖК. Во многом это определено различиями физико-химических свойств, в частности температуры плавления ЖК; для олеиновой МЖК она составляет 16,3°C, для пальмитиновой НЖК – 63°C.

Показана отрицательная корреляционная зависимость между числом ДС в ЖК и температурой плавления ТГ, в которые они этерифицированы. Высоконеасыщенные растительные масла имеют низкую температуру плавления, тогда как животные жиры при обычной температуре представляют собой твердые вещества. Температура плавления афизиологичного ТГ как ППП составляет 49°C, в то время как для ТГ как ООО температура плавления равна -15°C; различие в точке плавления превышает 60°C. Можно обоснованно полагать, что температура плавления индивидуальных ЖК и индивидуальных ТГ существенно влияет на параметры биохимических реакций, в которые ЖК и ТГ вступают *in vivo*. В полной мере параметры плавления индивидуальных ЖК определяют и константу скорости их окисления в матриксе митохондрий и константы скорости гидролиза индивидуальных ТГ *in vivo* под действием физиологичных липаз – панкреатической липазы, постгепариновой ЛПЛ и печеночной глицеролгидролазы.

Филогенетическая регуляция метаболизма и биологических функций, нарушения структуры и тактические допущения

При анализе литературы, посвященной вопросам диетотерапии при синдроме ИР, приходит понимание того, что в их основе лежат существующие представления о патологии поглощения клетками глюкозы. Если клетки не поглощают глюкозу из межклеточной среды, ее поступление с пищей, параметры постпрандиальной гипергликемии безусловно надо ограничить. Сахарный диабет – нарушение поглощения клетками глюкозы. С позиций филогенетической теории общей патологии сахарный диабет – это в первую очередь нарушение метаболизма ЖК, точнее НЖК + МЖК, а во вторую – нарушение поглощения клетками глюкозы. Изменение патофизиологичных, филогенетических представлений о диабете – основная причина кор-

рекции диетотерапии. Если мы приступили к анализу основ диетотерапии при синдроме ИР, одновременно рационально изложить патофизиологию сахарного диабета 2-го типа с позиций филогенетической теории общей патологии.

Диабет 1-го типа – необратимая вторичная (чаще аутоиммунная) деструкция β -клеток островков поджелудочной железы, которые синтезируют и депонируют инсулин; *in vivo* нет β -клеток, нет инсулина. Диабет 2-го типа – структурные, врожденные нарушения системы биохимической передачи сигнала инсулина от рецептора на плазматической мембране к исполнительным структурам в цитоплазме клетки. При получении сигнала от рецептора эти структуры инициируют выставление на мембрану дополнительного числа GLUT4. Компенсаторная гиперинсулинемия, которая становится постоянной и неэффективной при диабете 2-го типа, со временем приводит к истощению функции β -клеток островков и снижению (прекращению) секреции инсулина. Исходом длительного существования синдрома ИР является диабет 1-го типа. В чем же различие между синдромом ИР и диабетом 2-го типа?

90% пациентов, которым поставлен диагноз диабета 2-го типа, имеют патофизиологично высокий синтез инсулина и сигнал с инсулиновых рецепторов физиологично достигает исполнительных структур в инсулинзависимых клетках. Ретенционную гипергликемию определяет физиологичное действие филогенетических, ранних субстратов, которые функционально блокируют поглощение клетками глюкозы. Основным фактором блокады поглощения клетками глюкозы является повышение в плазме крови содержания НЭЖК, среди которых преобладают МЖК + НЖК. Пока в плазме крови повышено содержание НЭЖК, клетки в физиологично конкурентных отношениях субстратов поглощать глюкозу не станут. Если диабет 2-го типа – патофизиологичное, врожденное состояние, которое в принципе преодолеть невозможно, синдром ИР можно устранить, если нормализовать содержание НЭЖК в плазме крови в период реализации биологической реакции экзотрофии. Следовательно, у 90% пациентов, которым поставлен диагноз диабета 2-го типа, а реально имеется функциональный синдром ИР, гипергликемию можно нормализовать. Прогностически важно, чтобы диагноз сахарного диабета 2-го типа в 9 из 10 случаев синдрома ИР не приобретал оттенок «фатального» заболевания и не принуждал к ранней заместительной терапии инсулином.

На вопрос, на каком основании проведено формальное объединение структурно обусловленной, врожденной патологии диабета 2-го типа с функциональной, наиболее частой «метаболической пандемией» с функциональным синдромом ИР, дано объяснение: это сделано в интересах пациентов. Если поставить диагноз синдрома ИР, за этим ничего не последует. Если же диагноз озвучен как диабет 2-го типа, пациент получает социальные привилегии, в том числе возможность бесплатно получать инсулин. Согласно нашему мнению, такое представление о синдроме ИР реально, без оснований, прогностически увеличивает число пациентов с сахарным диабетом. Это вызвано, по моему мнению, ослаблением внимания к нелегкой в ряде случаев, длительной компенсации функцио-



Рис. 6. Рекомендации субстратов для питания пациентов с сахарным диабетом.

нальных нарушений, которые инициируют синдром ИР, однако их можно устранить, хотя это достаточно затруднительно.

В медицине много условностей, и хотя согласно филогенетической теории общей патологии *in vivo* безусловно функционирует сосудисто-сердечная система, мы еще долго будем говорить о ее патологии. Так принято говорить на протяжении 4 веков, и не стоит это менять, однако как только мы приступаем к изложению физиологии кровообращения в норме и патологии, мы просто обязаны исходить из того, что сформированная на ступенях филогенеза *in vivo* система кровообращения является сосудисто-сердечной. При этом регуляция дистального отдела артериального русла, биологической реакции эндотелий зависимой вазодилатации отработка еще при незамкнутой системе кровообращения. Локальная, на уровне паракринных сообществ (ПС) клеток, гуморальная регуляция дистального отдела артериального русла на миллионы лет опережает системную, вегетативную регуляцию АД в проксимальном отделе артерий эластического типа.

Вероятно, мы так же будем относиться к диабету 2-го типа, постоянно держа в памяти, что в 9 из 10 случаев можно нормализовать функциональные нарушения. Это не касается цикла Рендла, который функционирует только в клетках; это биологическая, ранняя филогенетически императивная, еще от архей, зависимость на уровне митохондрий ЖК → глюкоза. Если клетки имеют возможность с высокими параметрами кинетики поглощать из межклеточной среды ранние в филогенезе ЖК и их метаболиты – кетоновые тела, они не начнут поглощать глюкозу с заведомо более низкими параметрами поглощения и депонирования. Внутривенное введение ЖК в форме полярных НЭЖК в ассоциации с альбумином всегда приводит к гипергликемии; введение глюкозы не оказывает влияния на параметры поглощения клетками НЭЖК.

Филогенетически обоснованная диета для пациентов с синдромом ИР

Мы рассмотрели диетические ограничения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, которые рекомендованы при сахарном диабете в интернете на сайте Diabetes-med.com; отсюда мы взяли и иллюстрации. В соответствии с рекомендациями (рис. 6) сыр и сливочное масло являются желательными продуктами для пациентов с сахарным диабетом. С позиций же филогенетической теории общей патологии сливочное масло и сыры, особенно из коровьего молока, необходимо исключить. Именно они, как и творожная масса с 19% жира и сметана с 20% жирностью, в пище быть не должны. Именно они содержат наибольшее количество пальмитиновой НЖК, при этом в уникальных по структуре пальмитиновых ТГ, которые обеспечивают высокую биологическую доступность НЖК при всасывании энтероцитами продуктов гидролиза ТГ из тонкой кишки после действия панкреатической липазы.

При диабете нежелательна говядина, постная телятина; рекомендовано умеренное (малое) потребление мяса кур и индеек, гусей и уток, в последнюю очередь свинины и баранины. Оптимальным в диетическом лечении является употребление куриных яиц, свиного сала как источника арахид-ПНЖК в оптимальном количестве; питание не очень сложно оптимизировать при условии поддержания нормальной массы тела при постоянном контроле. На каком же основании пациентам с сахарным диабетом не рекомендуют употреблять фрукты? Также на основании желания уменьшить постпрандиальную гипергликемию. Однако не секрет, что многие миллионы лет, которые предшествовали синтезу на ступенях филогенеза инсулина, единственным фактором усиления пассивного (по градиенту концентрации) поглощения клетками глюкозы является гуморальный медиатор – гипергликемия.



Рис. 7. Ограничение потребления фруктов при диабете и рекомендация есть больше сыра и сливочного масла.



Рис. 8. Пища, которая удовлетворяла все потребности организмов до синтеза инсулина.

Вместе с тем фрукты содержат фруктозу, однако существенного значения для гипергликемии это не имеет. В течение миллионов лет до синтеза инсулина биологическую функцию гомеостаза, эугликемический уровень глюкозы в межклеточной среде регулировали два гуморальных медиатора – гипергликемия и глюкагон. Гипергликемия всегда усиливает, хотя и пассивное, поглощение всеми клетками глюкозы по градиенту концентрации межклеточная среда → цитоплазма клеток. Активное поглощение клетками глюкозы скорее всего реальным *in vivo* быть не может из-за высокой гидрофильности глюкозы.

Эклектичность рекомендаций Diabetes-med.com с трудом поддается пониманию (рис. 7). С одной стороны, существует желание ограничить гипергликемию после приема пищи, несмотря на то, что она является филогенетически ранним активатором поглощения глюкозы клетками *in vivo*, а с другой – невосприятие того, что основной причиной блокады поглощения клетками глюкозы является высокая концентрация в плазме крови пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК, пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП. Чем выше и длительнее после еды будет содержание в плазме крови НЭЖК, тем дольше все клетки не начнут поглощать глюкозу.

В физиологических условиях после приема пищи важно сформировать такое соотношение субстратов, при котором выраженную, физиологичную, функциональную, транзиторную, экзогенную гипергликемию будет сопровождать оптимальная экзогенная, невыраженная гиперлипидемия, физиологичное увеличение содержания в плазме крови быстро мобилизуемой из адипоцитов и быстро окисляемой в митохондриях олеиновой МЖК, которая освобождается при гидролизе олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОНП; при этом кинетические параметры олеиновых НЭЖК и олеиновых ЛПОНП в плазме крови не увеличивают их содержание до концентраций, которые начинают конкурентно ингибировать поглощение клетками глюкозы. В данном случае концентрация НЭЖК в малой мере превышает возможности альбумина связывать большее количество НЭЖК. Последнее является основным в формировании метаболического синдрома.

Инсулин активирует поглощение глюкозы всеми инсулинзависимыми клетками, в первую очередь для

синтеза из них олеиновой МЖК. Поглощение клетками глюкозы – этап в регуляции инсулином метаболизма только НЖК + МЖК. В течение биологической реакции экзотрофии (после еды) инсулин блокирует освобождение НЖК + МЖК из подкожных адипоцитов, активируя поглощение клетками глюкозы. Одновременно филогенетически поздний инсулин не может блокировать липолиз в филогенетически ранних ВЖК сальника, который контролируют более ранние гуморальные, гормональные медиаторы.

Согласно приему биологической субординации, новый регуляторный фактор логично надстраивается над более ранними факторами, функционально с ними взаимодействует, но отменить действие филогенетически раннего регулятора, более поздний не может. Поэтому активация биологической функции адаптации биологической реакции стресса, при которой адреналин активирует липолиз в ВЖК, повышает содержание НЭЖК в межклеточной среде, и действие раннего гуморального медиатора не может ингибировать поздний в филогенезе инсулин; всегда формируется синдром ИР. При активации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления в плазме крови всегда повышается содержание НЭЖК, и формируется синдром ИР. В условиях физиологичного переизбытка оптимальной по всем параметрам пищи, кроме ее количества, формирование эндоплазматического стресса в ВЖК, компенсаторная активация синтеза лептина, активация липолиза и повышенное содержание НЭЖК в межклеточной среде являются основой формирования метаболического синдрома, один из симптомов которого – ИР.

Мы считаем, что основополагающим в действии инсулина является инициирование в филогенетически поздних инсулинзависимых клетках синтеза из глюкозы не пальмитиновой, а функционально более реакционной ϕ -9 олеиновой МЖК. Миллионы лет до начала действия инсулина во всех клетках *in vivo*, а позже в клетках, которые не имеют рецепторов к инсулину, из экзогенной глюкозы происходит синтез только функционально низко-реакционной пальмитиновой НЖК.

Отличие физиологичного метаболизма ЖК при синдроме ИР

Физиологично при действии инсулина и синтеза из глюкозы олеиновой МЖК *in vivo* доминирует высоко-эффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК. При синдроме ИР и нарушении действия инсулина все клетки *in vivo* вынуждены реализовать филогенетически более ранний, потенциально малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При этом синдроме все клетки *in vivo* постоянно находятся в условиях потенциального «дефицита» энергии, хронического недостатка ацетил-КоА при окислении митохондриями пальмитиновой НЖК и кинетических трудностях наработки оптимального количества АТФ. Сахарный диабет 1-го и 2-го типа – это обусловленный нарушениями структуры β -клеток или биохимического каскада передачи гуморального сигнала от рецепторов к инсулину до органелл клеток; это непреодолимый вариант синдрома ИР. Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК моделирует *in vivo* пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, глюкозы и в полной мере воспроизводит все симптомы синдрома ИР.

Как же более образно и объективно охарактеризо-

вать основные параметры диетотерапии при синдроме ИР? Мы полагаем, что в полной мере оптимальным является постоянное потребление качественно той пищи, которую поедали животные на ступенях филогенеза до того как произошло формирование системы инсулина.

Подобную пищу называют «пищей святого Петра». В соответствии с Евангелием считалось, что святой Петр, по профессии бывший рыбак, рыбу употреблял в пищу часто. Два темных пятна, которые можно увидеть за жабрами некоторых видов рыбы, считают сохраненными следами пальцев апостола. По этой причине в Южной Европе распространено название «рыба святого Петра» (рис. 8).

Диета пациентов с синдромом ИР в принципе аскетична: она состоит из хлеба, рыбы, овощей и фруктов. При активной функции инсулина хлеб является источником углеводов, глюкозы и субстратом для синтеза полимера глюкозы гликогена. Из хлеба при сохранной функции инсулина можно синтезировать все ЖК как субстраты для наработки клетками энергии, включая наиболее реакционную ω -9 C18:1 олеиновую МЖК. Физиологично *in vivo* она всегда доминирует и ее с высокой константой скорости реакции окисляют митохондрии. Источником ННЖК, ПНЖК, протеинов, незаменимых аминокислот, витаминов и иных субстратов является рыба. Овощи – источник клетчатки, водорастворимых витаминов, а морские водоросли – источник ННЖК, ПНЖК и микроэлементов.

Необходимо избегать в пище животных продуктов, богатых пальмитиновой НЖК, которых в принципе не так уж много. В полной мере разумен отказ от сливочного масла, мяса говядины и телятины, жирного сыра из коровьего молока, жирного творога и творожной массы, ограничение потребления сметаны и цельного коровьего молока. В то же время снятое молоко и обезжиренный творог – всегда желательная пища. Более детальная проработка диеты – удел диетолога, но не стоит говорить пациенту «не ешьте мяса». Мясо мясу рознь. Желательно применять оливковое масло, полезно соевое, подсолнечное и иные растительные масла. Полезны продукты с высоким содержанием среднецепочечных ЖК; следует избегать пальмового масла, в котором в каждой молекуле ТГ этерифицирована пальмитиновая НЖК. Применение углеводов и фруктов рекомендуется контролировать при частом измерении массы тела, расчете индекса массы тела. Следует всегда помнить о химическом оружии пищевого прома, одним из «агентов» которого является пальмовое масло; в нем половина ЖК – это пальмитиновая НЖК. Посещение учреждений типа fastfood не должно стать основой питания, как это наблюдается в США.

В последнее время публикуют все больше клинических и экспериментальных данных, которые подтверждают правоту предложенной нами филогенетической теории общей патологии патогенеза синдрома ИР. Авторы клинических наблюдений и экспериментальных работ указывают, что фибраты и глитазоны параллельно со своим действием агонистов рецепторов активации пролиферации пероксисом на мембране ядра гепатоцитов выраженно экспрессируют синтез инсулинзависимой стеарил-КоА-десатуразы-2. По сути и фибраты, и глитазоны оказывают инсулиномиметическое действие; они, как и инсулин, уменьшают

in vivo содержание пальмитиновой НЖК. Связываясь как лиганды с рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (РАПП) на мембране ядра гепатоцитов, фибраты и глитазоны оказывают гипогликемическое действие путем активации в пероксисомах окисления части экзогенной пальмитиновой НЖК без образования АТФ. Действуя инсулиномиметически, они путем активации инсулинзависимой стеарил-КоА-десатуразы-2 усиливают при недостатке активности инсулина *in vivo* превращение части эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в физиологичную олеиновую МЖК. Инсулиномиметическое (инсулиноподобное) действие гипополипидемические, гипогликемические препараты проявляют путем регуляции метаболизма ЖК.

Выраженное инсулиномиметическое действие проявляют и ПНЖК путем свойственного только им регуляторного плейотропного действия. Оно включает:

- активацию в биологической реакции адаптации, биологической реакции воспаления неспецифического синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты;

- синтез функционально активных аминофосфолипидов, которые активируют функцию всех интегральных протеинов плазматической мембраны (клеточные насосы, ГЛЮТ4, рецепторы для ЛП);

- ингибирование агрегации тромбоцитов, оказывая антитромботическое действие. Так же широко в клинике стали использовать бигуаниды (метформин), которые благодаря специфичной структуре блокируют поглощение кетоновых тел, активируя поглощение клетками глюкозы. Действие олеиновой МЖК, ПНЖК, фибратов и глитазонов является инсулиномиметическим, в то время как действие пальмитиновой НЖК – контринсулярным.

Филогенетические процессы продолжают активно протекать и у *Homo sapiens*. На самых ранних ступенях филогенеза древние археи при симбиотическом взаимодействии с более поздними бактериальными клетками совместно привели к тому, что клетки не поглощают глюкозу, если из межклеточной среды можно поглощать ЖК в форме НЭЖК. Это обусловлено жесткими, объективно существовавшими условиями. Филогенетически поздний инсулин через миллионы лет заложил этот же принцип в основу регуляции поглощения клетками глюкозы.

Чтобы синдром ИР перестали расценивать как основание метаболической пандемии, *Homo sapiens* необходимо после успешной функции архей + бактериальных клеток и продуманного биологией синтеза инсулина β -клетками в третий раз в филогенезе, используя биологическую функцию интеллекта, понять, что содержание в пище филогенетически ранней пальмитиновой НЖК не может превышать возможности ЛП переносить ее в межклеточной среде и крови, а клеток ее поглощать. Мы полагаем, что на ранних ступенях филогенеза интеллект первично сформирован для приведения в соответствие «несогласованностей» регуляции метаболизма, которые раздельно, последовательно сформировались на уровне клеток, в паракринно регулируемых сообществах клеток и органов и на уровне организма. В профилактике синдрома ИР и метаболического синдрома основное значение имеет биологическая функция интеллекта, принцип самоограничения, приведение многочисленных желаний человека в соот-

ветствие с его не очень обширными биологическими возможностями. Tertianpondatum.

Вопросы для самоконтроля:

1. Каков патогенез синдрома резистентности к инсулину с позиций филогенетической теории общей патологии?

2. Каково различие в функциональной активности между филогенетически ранним инсулиноподобным фактором роста и филогенетически поздним инсулином?

3. Каковы основы контринсулярного действия избыточного количества в пище, насыщенной пальмитиновой ЖК?

4. Каково функциональное различие пальмитинового и олеинового варианта метаболизма *in vivo* ЖК?

5. В чем заключаются основы профилактики синдрома резистентности к инсулину?

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Сахарный диабет*. М.: Инфра-М; 2015.
2. Один В.И. *Аутоиммунный сахарный диабет*. СПб.; 2003.
3. Титов В.Н., Рожкова Т.И., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин (патогенез, диагностика и лечение)*. М.: Инфра-М; 2015.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Лече-*

ние сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005.

5. Александровский Я.А. *Сахарный диабет. Эксперименты и гипотезы*. М.: СИП РИА; 2005.

Поступила 27.05.15

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. Diabetes. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Sakharnyy diabetes]*. Moscow: Infra-M; 2015. (in Russian)
2. Odin V.I. *Autoimmune Diabetes. [Autoimmunnyy sakharnyy diabetes]*. St. Petersburg; 2003. (in Russian)
3. Titov V.N., Rozhkova T.I., Amelyushkina V.A. *Fatty Acids, Triglycerides, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia, and Insulin (pathogenesis, diagnosis and treatment). [Zhirnye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperglikemiya i insulin (patogenez, diagnostika i lechenie)]*. Moscow: Infra-M; 2015. (in Russian)
4. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Treatment of Diabetes and its Complications (manual for physicians). [Lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy (rukovodstvo dlya vrachey)]*. Moscow: ОАО "Izdatel'stvo "Meditsina"; 2005. (in Russian)
5. Aleksandrovskiy Ya.A. *Diabetes. The Experiments and Hypotheses. [Sakharnyy diabetes. Eksperimenty i gipotezy]*. Moscow: SIP RIA; 2005. (in Russian)

Received 27.05.15

Уважаемые авторы!

С 1 апреля начинается подписка на журнал
«Клиническая лабораторная диагностика»
на II полугодие 2016 г.
Индекс журнала для подписчиков – 71442