

## БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., КАРГАНОВ М.Ю., 2019

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Карганов М.Ю.<sup>2</sup>

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ – АЛИМЕНТАРНЫЙ ДЕФИЦИТ СУБСТРАТОВ ЭНЕРГИИ (ГЛЮКОЗЫ) В БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ЭКЗОТРОФИИ И АФИЗИОЛОГИЧНАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ ЗА СЧЕТ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ЭНДОТРОФИИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, 125315, Москва, Россия

*Дефицит субстратов энергии в биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии формируют два фактора. Избыток плотоядной пищи, приводит к высокому содержанию в гепатоцитах пальмитиновой жирной кислоты (ЖК) и таких же одноименных форм триглицеридов (ТГ). Постгепариновая липопротеинлипаза + apoC-II медленно гидролизует пальмитиновые ТГ в составе одноименных липопротеинов в крови, освобождая малое количество жирных кислот (ЖК). При низком содержании в пище углеводов (глюкозы), в биологической реакции экзотрофии нет субстрата, из которого гепатоциты могли бы быстро синтезировать олеиновую НЭЖК de novo. Дефицит субстратов энергии активировать биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. При компенсаторном действии in vivo адреналина, восполнение недостатка НЭЖК происходит за счет активации биологической реакции эндотрофии, липолиза в висцеральных жировых клетках сальника. При синдроме резистентности к инсулину (ИР) происходит афизиологичная реализация биологической функции питания и физиологичная реакция биологической функции адаптации. Повышение в кровотоке содержания НЭЖК физиологично блокирует поглощение клетками глюкозы. Биологическая (антропогенная) роль инсулина состоит в превращении плотоядных (рыбоядных) предков вида *Ното сариенс* из океана с пальмитиновым вариантом метаболизма ЖК, в травоядные виды на суше с более совершенным олеиновым вариантом наработки клетками ЖК и энергии. Синдром ИР можно нормализовать; для этого необходимо: а) желание пациента активировать когнитивную биологическую функцию, интеллект и б) понимание, что на ступенях филогенеза, при жизни на суше вид *Ното сариенс* сформировался как травоядный. «Мясоедом» человек никогда не был и биологически стать им не может. И если с позиций летальности в популяциях стран мира доминирует патология сердечно-сосудистой системы, по частоте же лидируют нарушения функции питания. Они являются патогенетической основой всех метаболических пандемий, это: 1. атеросклероз и атероматоз; 2. метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия; 3. метаболический синдром; 4. ожирение; 5. синдром резистентности к инсулину; 6. неалкогольная жировая болезнь печени и 7. эндогенная гиперурикемия. Основным нарушением метаболизма, которое сопровождает пациентов с синдромом ИР, является постоянный, потенциальный дефицит энергии при реализации всех биологических функций и биологических реакций. Резистентность к инсулину – патология, в первую очередь, ЖК и во вторую - глюкозы; это патология биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии.*

**Ключевые слова:** биологическая функция питания; экзотрофия; эндотрофия; синдром резистентности к инсулину; жирные кислоты.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Карганов М.Ю. Резистентность к инсулину – алиментарный дефицит субстратов энергии (глюкозы) в биологической реакции экзотрофии и афизиологичная компенсация жирными кислотами за счет биологической реакции эндотрофии. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (6): 324-332.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-324-332>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Karganov M.Yu.<sup>2</sup>

INSULIN RESISTANCE IS AN ALIMENTARY DEFICIENCY OF ENERGY SUBSTRATES (GLUCOSE) IN THE BIOLOGICAL REACTION OF EXOTROPHY AND APHYSIOLOGY COMPENSATION BY FATTY ACIDS VIA THE BIOLOGICAL REACTION OF ENDOTROPHY

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, 121552, Moscow;

<sup>2</sup>FGBNU "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", 125315, Moscow

*The deficiency of energy substrates in the biological function of trophology and biological reaction of exotrophy is formed by two factors. Excess of meat in the diet leads to high content of palmitic fatty acid (FA) in hepatocytes and formation of palmitic triglycerides (TG). Post heparin lipoprotein lipase slowly hydrolyzes palmitic TG in blood plasma lipoproteins and releases small amounts of FA. If dietary carbohydrate content is low, the biological function of exotrophy does not provide the substrate from which hepatocytes can rapidly produce oleic nonesterified FA de novo. Energy substrate deficiency activates the biological function of adaptation and the biological reaction of compensation. Under the effect of epinephrin NEFA deficiency is compensated via the biological reaction of endotrophy and lipolysis in omental visceral fat cells. In insulin resistance (IR) syndrome, the biological function of feeding is realized nonphysiologically while the biological reaction of adaptation is realized physiologically. An increase in NEFA blood content physiologically blocks glucose uptake in cells.*

**Для корреспонденции:** Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. клин. биохимии липидного обмена; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

*Biological role of insulin consists in conversion of distant ocean-living carnivorous (fish-eating) ancestors of Homo sapiens with palmitic type of FA metabolism into herbivorous dry land-living species with oleic type metabolism of FA. The IR syndrome can be normalized. To this end a) the patient's will to activate the cognitive biological function (intellect) and b) comprehension of the fact that phylogenetically dry land-living Homo sapiens has developed as a herbivorous but not carnivorous species. Concerning death rate, cardiovascular pathologies are dominating in populations of many countries, while feeding function disorders prevail in frequency. These disorders form the pathophysiological basis for all metabolic pandemics: 1) atherosclerosis and atheromatosis, 2) essential arterial hypertension, 3) metabolic syndrome, 4) obesity, 5) insulin resistance syndrome, 6) nonalcoholic fatty liver disease, and 7) endogenous hyperuricemia. Persistent potential deficiency of energy for realization of all biological reactions and functions is the major metabolic disorders in diabetes mellitus. Insulin resistance is a pathology associated primarily with FA and secondarily with glucose.*

**Key words:** *biological function of feeding; endotrophy; insulin resistance syndrome; fatty acids.*

**For correspondence:** Titov V. N., doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the laboratory of clinical biochemistry of lipid Exchange; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**For citation:** Titov V.N., Karganov M.Yu. *Insulin resistance is an alimentary deficiency of energy substrates (glucose) in the biological reaction of exotrophy and aphysiology compensation by fatty acids via the biological reaction of endotrophy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64(6) 324-332 (in Russ.)*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-324-332>

**Acknowledgment.** *This study had no sponsorship.*

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

Received 23.04.2019  
Accepted 29.04.2019

Синдром инсулинорезистентности (ИР) - нарушение биохимических реакций метаболизма *in vivo*, блокада действия инсулина и постоянно повышенное содержание глюкозы в плазме крови. Со временем, к этим нарушениям метаболизма присоединяется афизиологичное повышение концентрации инсулина, который секретируют  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы. Синдром ИР определяет как нарушение биологического ответа на стимуляцию гормоном реакций метаболизма во всех зависимых от инсулина клетках [1]. Клетками этими являются: 1. поперечнополосатые, скелетные миоциты; 2. синцитий кардиомиоцитов; 3. перипортальные гепатоциты; 4. инсулинзависимые подкожные адипоциты (ИПА) и 5. специализированные, оседлые макрофаги печени – клетки Купфера. Клетки же висцеральной жировой ткани (ВЖК) сальника в филогенезе сформировались на миллионы лет ранее, чем  $\beta$ -клетки начали синтез инсулина; действие инсулина филогенетически не затрагивает процессы метаболизма в ВЖК сальника.

Согласно филогенетической теории общей патологии [2], синдром ИР является нарушением биологической функции трофологии, функции питания. Эту функцию последовательно реализуют две разные биологические реакции: а) биологическая реакция экзотрофии (внешнего питания); продолжается она 4–6 часов после приема пищи (постпрандиальный период) и б) биологическая реакция экзотрофии (внутреннего питания); продолжительность ее является существенно большей. Усиление секреции инсулина происходит физиологично только в биологической реакции экзотрофии, после еды в течение всего постпрандиального периода гиперлипопротеинемии. Биологическая реакция эндотрофии продолжается все время, пока нет приема пищи: во время сна по ночам, при биологической реакции гибернации (зимняя спячка) и длительное время при голодании. Остальное время  $\beta$ -клетки, в основном, накапливают инсулин, поддерживая содержание гормона в крови на физиологичном уровне.

На ступенях филогенеза биологическая реакция эндотрофии сформировалась на миллионы лет ранее биологической реакции экзотрофии в том виде, в котором

она в настоящее время функционирует у травоядных (*Herbivores*) позвоночных, в том числе и у вида Человек разумный. Напомним, что все предки вида *Homo sapiens*, пока они жили в течение миллионов лет в водах океана, были плотоядными (*Carnivores*), точнее рыбающими. И в превращении на суше плотоядных животных в травоядные основная биологическая роль принадлежит более позднему на ступенях филогенеза гуморальному медиатору, гормону инсулину.

Синдром ИР – афизиологичное состояние *in vivo*, которое инициирует высокое содержание в плазме крови жирных кислот (ЖК) в форме полярных, незатерифицированных ЖК (НЭЖК). В плазме крови их связывает и переносит к клеткам высокоспецифичный, липидпереносящий белок альбумин. Если же содержание НЭЖК превышает возможности альбумина специфично (неспецифично) их связывать и переносить, полярные НЭЖК спонтанно, физико-химически, формируют гомогенные мицеллярные, свободно циркулирующие структуры; действие их на клетки эндотелия всегда является афизиологичным. И пока в плазме крови повышено содержание НЭЖК, столь же длительно будет сохранен и синдром ИР. Диагностика синдрома ИР остается не столь простой, поскольку не согласован единый, общепринятый тест синдрома ИР. Диагностика синдрома ИР основана на определении субстратов нарушенного метаболизма, глюкозы.

Стандартным методом диагностики синдрома ИР – это гиперинсулинемический, эугликемического *clamp test* (тест «зажатой скобы»). Сложный в исполнении тест эугликемической скобы в клинике постепенно заменили более простым методом НОМА-ИР тест, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; НОМА-ИР; insulin resistance*. Несмотря на то, что при жизни в океане все предки человека были плотоядными (рыбающими), физиологичные возможности потреблять мясную пищу у вида *Homo sapiens*, отработанные на поздних ступенях филогенеза, являются ограниченным. И представление о виде Человек разумный, как всеядном является не более чем недоразумением; подобных индивидуумов природа не сотворила. Всеядным в филогенезе мог бы быть вид позвоночного, который отрывал бы от туши

куски сырого мяса, глотал их целиком, не пережевывая, переваривал бы за несколько часов, а после этого длительно поедал сено, пережевывая и переваривая растительную пищу в течение многих часов. Переваривание в кишечнике вареного мяса у травоядного вида *Homo sapiens* биохимически происходит существенно «труднее» и более медленно, чем сырого мяса у хищников. К тому же ни глиняный горшок, ни сковорода, тем более микроволновая печь, к общей биологии прямого отношения не имеют.

По анатомии жевательного аппарата, особенностям строения скелета, по длине тонкого кишечника, биохимическим реакциям пищеварения, по органолептическим параметрам кала, по наличию потовых желез вид *Homo sapiens* является травоядным, но с реальным плотоядным (рыбоядным) прошлым. От прошлого *Homo sapiens* досталось вскармливание новорожденных молоком матери. В женском молоке, как и у всех млекопитающих, доминирует пальмитиновая НЖК в форме пальмитиновых позиционных форм ТГ [3], именуемых конечными липидами.

Если в плазме крови пациента тест холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) превысил верхнюю границу физиологического интервала, это определяет (указывает) начало избыточного потребления пациентом плотоядной (мясной) пищи. Повышение теста ХС-ЛПНП указывает на нарушение поглощения всеми клетками экзогенных полиеновых жирных кислот (ПНЖК), которые ЛПНП переносят в неполярной форме ПНЖК этерифицированных со спиртом ХС. Чем выше в плазме крови ХС-ЛПНП, тем большее количество ПНЖК не могут поглотить клетки путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза, чем выше в клетках дефицит ПНЖК – основа патогенеза атеросклероза. В интервале времени на фоне повышенного уровня ТГ, увеличение ХС-ЛПНП указывает на начало афизиологического потребления пациентом мясной пищи, которое превышает физиологические возможности особи. И если содержание в плазме крови ТГ (точнее спирта глицерина) находится в интервале 0,5–1,0 ммоль/л, пациент физиологично обоснованно избегает поедания мясной пищи. Если же содержание ТГ в плазме крови в пределах 1,0–1,5 ммоль/л, потребление мясной пищи является еще физиологичным [4]. Биологически всегда оптимально заменить поедание мяса на более физиологичное поедание рыбы и морепродуктов. Вегетарианство, выраженное ограничение животных белков, в том числе и рыбы, следует оценивать как не физиологичное и не желательное. У плотоядных видов, у хищников в естественных условиях переваривание мясной пищи продолжается всего несколько часов; кал хищников имеет черный цвет и острый, раздражающий запах. Цвет кала человека при физиологичном травоядно-рыбном питании можно сравнить с цветом хурмы: от оранжевого до оранжево-сероватого с коричневым оттенком.

Длительное наличие синдрома ИР, гипергликемия и высокий уровень НЭЖК в плазме крови приводит к афизиологичному, компенсаторному увеличению синтеза инсулина. Эта «порочная последовательность» высокий уровень НЭЖК → гипергликемия → гиперинсулинемия продолжается до тех пор, пока β-клетки поджелудочной железы не смогут удовлетворить афизиологичные потребности *in vivo* в инсулине. При несоответствии между афизиологичной, не реализуемой функцией инсулина и усилением синтеза гормона β-клетками

островков, наступает истощение клеток с развитием дефицита инсулина. При этом функциональный синдром ИР постепенно превращается в зависимый от патологии структуры β-клеток, сахарный диабет первого типа с гендерными особенностями [5].

*Перенос ЖК к клеткам в форме ТГ и НЭЖК в биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии.* В цитоплазме всех клеток содержание НЭЖК всегда соответствует следовым количествам. Градиент концентрации их на границе межклеточная среда: цитоплазма клеток всегда высока; он во много раз выше, чем для глюкозы. Возможность определять содержание глюкозы в плазме и в цельной крови указывает, что концентрация глюкозы в цитоплазме эритроцитов близка к концентрации ее в плазме крови. В гидрофобных доменах плазматической мембраны (рафтах, плотках) локализована CD36-транслоказа ЖК; она постоянно готова осуществить быстрый транспорт НЭЖК через мембрану [6].

Вместе с тем, CD-транслоказа ЖК – транспортер пассивный; регулирует активность его, градиент НЭЖК по обе стороны плазматической мембраны. Поглощение клетками ЖК – процесс субстратзависимый: основными гуморальными медиаторами, инициаторами изменения содержания НЭЖК в плазме крови являются: а) ранний на ступенях филогенеза адреналин и поздний в филогенезе инсулин. Поглощение клетками ЖК в форме НЭЖК усиливает: а) гуморальный медиатор адреналин, медиатор каскада регуляции с уровня нейросекреторных ядер гипоталамуса и базофилов эпителиальных клеток аденогипофиза [7] и б) эфферентная симпатическая импульсация с ядер продолговатого мозга.

Из гуморальных медиаторов *in vivo* только поздний в филогенезе инсулин ингибирует липолиз и блокирует освобождение ЖК в форме НЭЖК из инсулинзависимых подкожных адипоцитов (ИПА). Согласно филогенетической теории общей патологии, поздний в филогенезе гуморальный медиатор логично надстраивается над более ранним, логично с ним взаимодействует, но повлиять на действие более раннего в филогенезе медиатора (гормона) более поздний регулятор не может. Поэтому инсулин при реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) ингибирует липолиз, освобождение ЖК в форме НЭЖК только из поздних на ступенях филогенеза, инсулинзависимых ИПА, но не из ранних в филогенезе висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника. Блокировать липолиз в ВЖК сальника и освобождение в кровотоке НЭЖК способна только никотиновая кислота [8].

Инсулин активирует поглощение глюкозы зависимыми от инсулина клетками; при этом действие инсулина физиологично реализовано в 2 этапа. Действие позднего в филогенезе инсулина осуществлено, главным образом, в биологической реакции экзотрофии, в то время, когда β-клетки усиливают его секрецию. В биологической реакции экзотрофии инсулин блокирует липолиз только в инсулинзависимых ИПА и физиологично понижает содержание НЭЖК в плазме крови и межклеточной среде. Инсулин, блокируя поглощение всеми клетками эндогенно депонированных ЖК, одновременно увеличивает поглощение клетками глюкозы [9]. Поскольку в биологической реакции экзотрофии всегда формируется алиментарная, экзогенная гипергликемия, пассивное поглощение клетками глюкозы возрастает, формируя нормогликемию в крови.

Одновременно инсулин связывается с рецепторами на плазматической мембране инсулинзависимых клеток. После передачи сигнала гормона от рецепторов к функциональным органеллам в цитоплазме, клетки выставляют на мембрану дополнительное число депонированных инсулинзависимых глюкозных транспортеров - GLUT-4. Инсулин активирует поглощение всеми зависимыми клетками экзогенной глюкозы в первую очередь с целью: использовать ее как субстрат для эндогенного синтеза олеиновой МЖК. Это происходит в последовательности биохимических превращений: глюкоза → лактат → пируват → (пируватдегидрогеназный комплекс) ацетил-КоА → С16:0 пальмитиновая НЖК → (пальмитоил-КоА-элонгаза) С18:0 стеариновая НЖК → (стеарил-КоА-десатураза) ω-9 С18:1 цис- олеиновая мононенасыщенная ЖК (МЖК) [10].

Основанием для экспрессии инсулином превращения С16:0 пальмитиновой НЖК в С18:1 олеиновую МЖК явились особенности физико-химических параметров, которые присущи последней. В проведенных нами экспериментах, озон окисляет олеиновую МЖК с константой скорости реакции в пять раз более высокой, чем пальмитиновую НЖК [11, 12]. К тому же внутренняя мембрана митохондрий практически непроницаема для пальмитиновой, выражено тугоплавкой НЖК. Столь же медленно ферментные системы матрикса аэробно окисляют пальмитиновую НЖК и в матриксе митохондрий, в физико-химических реакциях «дыхательной цепи» [13]. Регуляторное действие инсулина сформировалось при становлении биологической функции локомоции – движения за счет сочетанного, реципрокного сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Инсулин обеспечивает субстратами для наработки энергии (ЖК в форме НЭЖК) все клетки, которые задействованы в реализации биологической функции локомоции.

*Функциональные взаимоотношения инсулин ↔ НЭЖК ↔ альбумин в переносе к клеткам жирных кислот.* Напомним, что поперечнополосатые, скелетные миоциты и кардиомиоциты, реализуя длительную, эффективную биологическую функцию локомоции, сами ЖК в форме ТГ в «каплях липидов» в цитоплазме не запасают. Биологическая функция локомоции – движение особей за счет реципрокного сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Для формирования депо субстратов (ЖК в форме ТГ), обеспечения миоцитов субстратами для наработки энергии, инсулин экспрессировал формирование пула ИПА; в числе клеток пул ИПА не ограничен [14]. И если в реализации биологической функции экзотрофии все ИПА активно поглощают ЖК в форме неполярных ТГ, то в реализации биологической функции локомоции все ИПА освобождают в межклеточную среду только НЭЖК. В отличие от ИПА, число ВЖК в сальнике и забрюшинной клетчатке является ограниченным; ВЖК после возраста 11-13 лет уже не пролиферируют [15]. Поэтому при перегрузке ЖК в форме одной большой капли ТГ, ВЖК формируют состояние стресса эндоплазматического ретикулула. Это является основой патогенеза такой метаболической пандемии как метаболический синдром.

Согласно биогеохимической теории В.И. Вернадского и филогенетической теории общей патологии, простейшие археи, анаэробные, гетеротрофы миллионы лет жили в глубинах океана, используя для наработки энергии уксусную кислоту, ацетат, активированный ацетил-КоА, в первую очередь, минерального происхо-

ждения. Жили археи в полной темноте и без доступа O<sub>2</sub>. Естественно, что на протяжении миллионов лет археи глюкозу не синтезировали. Синтез глюкозы начался через многие миллионы лет, когда богатый органическими веществами «первичный бульон» достиг прогреваемых солнечными лучами поверхностных слоев океана. В новых условиях иные простейшие автотрофы, аэробные бактерии сформировали физико-химические реакции фотосинтеза и из CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O начали, используя энергию солнца, синтезировать глюкозу, одновременно освобождая атомарный кислород. С самых ранних ступеней филогенеза, этиологические факторы способствуют тому, что все клетки из межклеточной среды всегда предпочитают поглощать НЭЖК, а не глюкозу. И только когда содержание НЭЖК понизится, клетки начинают пассивно, по градиенту концентрации поглощать глюкозу. В этом же этиологическом «ключе» гормональное действие оказывает и инсулин; прежде чем стимулировать поглощение клетками глюкозы, инсулин понижает в плазме крови содержание НЭЖК, блокируя освобождение их только из зависимых от инсулина ИПА.

В физиологических условиях концентрация НЭЖК в плазме крови (натошак) составляет 0,5–0,8 ммоль/л. В то же время, в биологической функции адаптации, в биологических реакциях стресса и компенсации, содержание НЭЖК возрастает до 1,5 ммоль/л, возможно и выше [16]. Трудности определения концентрации НЭЖК в плазме крови состоят в том, что параллельно повышению концентрации НЭЖК, содержание альбумина практически не увеличивается [17]. Определено это тем, что на ранних ступенях филогенеза альбумин задействован в реализации еще незамкнутой системы кровообращения; альбумин формирует базальное онкотическое давление во внутрисосудистом пуле межклеточной среды [18]. За артериолами мышечного типа, за обменными капиллярами в венах онкотическое давление призвано осуществить возврат межклеточной среды из вне- во внутрисосудистый пул; происходит это в дистальном отделе артериального русла.

Гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа, в обменных капиллярах инициирует переход (биологическая реакция трансцитоза) межклеточной среды из внутрисосудистого русла во внесосудистый пул. Онкотическое же давление альбумина в венах инициирует переход межклеточной среды в обратном направлении, из вне- во внутрисосудистый пул, в вены. И если, при выраженном повышении в плазме крови содержания НЭЖК, адекватного повышения альбумина не происходит, в плазме крови возрастает содержание свободных, не связанных с альбумином НЭЖК. Они, будучи полярными, формируют гомогенные мицеллы, присутствие которых в плазме крови определить не столь легко. Поэтому трудно сказать что-либо определенное относительно общего содержания полярных НЭЖК в плазме крови в ассоциации с альбумином и в составе свободных НЭЖК во фракции гомогенных мицелл.

Гомогенные мицеллярные структуры в гидрофильной среде кровотока ассоциируются с мембраной эндотелия и в нее встраиваются. Это действие формирует длительно существующие в плазматической мембране гидрофильные, нерегулируемые клетками поры. Через них в плоскую клетку эндотелия, по градиенту концентрации, входит избыточное количество ионов Na<sup>+</sup>. С каждым ионом Na в цитоплазму входит 7 молекул H<sub>2</sub>O

в форме гидратной оболочки; клетки эндотелия из плоских, становятся более высокими. Уменьшение при этом просвета артериол мышечного типа в дистальном отделе артериального русла: а) увеличивает периферическое сопротивление кровотоку и б) нарушает реализацию биологической реакции метаболизм  $\leftrightarrow$  микроциркуляция и в) повышает гидродинамическое давление в дистальной части артериального русла. Мы полагаем, что эти физико-химические нарушения являются вариантом формирования такой метаболической пандемии как метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия.

*Инсулинзависимый перенос ЖК у травоядных позвоночных в биологической реакции экзотрофии.* На поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции произошло формирование регуляторной системы инсулина [19]. Миллионы лет *in vivo* до синтеза гуморального медиатора, гормона инсулина, активность его, отчасти, исполнял инсулиноподобный фактор роста; способностями инсулина в регуляции метаболизма субстратов он не обладал. Биологическое предназначение инсулина в биологической реакции локомоции, мы полагаем, – обеспечение субстратами для наработки энергии (макроэнергетический АТФ) всех клеток *in vivo*, которые задействованы в реализации этой функции. Биологическая функция локомоции – движение за счет сочетанного, реципрокного сокращения поперечнополосатой, скелетной мускулатуры; только она способна обеспечить высокие кинетические параметры организма. Биологическая функция локомоции во многом изменила параметры и иных биологических функций *in vivo* [20].

Осмысливая направленность эволюционного процесса на ступенях филогенеза и роль биологических функций и биологических реакций, отдельных субстратов, мы приблизились к пониманию того, что направленность эволюции физико-химических и биохимических процессов *in vivo* предопределена специфичными параметрами отдельных биологических субстратов, в частности, ЖК. Мы при титровании озоном индивидуальных ЖК на автоматическом анализаторе двойных связей показали, что озон *in vitro* окисляет  $\omega$ -3 С18:1 цис-олеиновую МЖК с константой скорости реакции, которая в 5 раз выше параметров окисления озоном С16:0 пальмитиновой НЖК. Одновременно внутренняя мембрана митохондрий *in vivo* свободно пропускает в матрикс олеиновую МЖК и она практически не проницаема для пальмитиновой НЖК [21]. В этих условиях не может быть, чтобы на ступенях филогенеза в специализированных клетках не было осуществлено превращение эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в столь энергетически ёмкую олеиновую МЖК.

Превращение в гепатоцитах пальмитиновой НЖК в олеиновую НЖК регуляторно осуществил поздний в филогенезе инсулин при становлении биологической функции локомоции. Инсулин - гуморальный медиатор, гормон, который на поздних ступенях филогенеза, при жизни позвоночных млекопитающих на суше превратил плотоядные (рыбоядные) виды позвоночных предков *Homo sapiens* в виды травоядные. Произошло это путем экспрессии инсулином двух новых, сопряженных ферментов (пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза) и превращения ЖК в гепатоцитах по пути: С16:0 пальмитиновая НЖК  $\rightarrow$  С18:0 стеариновая НЖК  $\rightarrow$   $\omega$ -3 С18:1 цис-олеиновая МЖК. Инсулин, в

первую очередь, регулирует метаболизм ЖК и только во вторую - метаболизм глюкозы; глюкоза «интересует» инсулин как основной субстрат для синтеза травоядными позвоночными олеиновой МЖК.

На поздних ступенях филогенеза инсулин активировал превращение всей эндогенной, синтезированной из глюкозы, пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК во всех инсулинзависимых клетках. Далее инсулин активирует олеиновые МЖК в олеиновые формы ТГ [22]; ими являются пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), олеил-олеил-пальмитат (ООП) и олеил-олеил-олеат (ООО); вместе это ПОП-ПОО-ООП-ООО. Из этого следует, что физиологичное количество пальмитиновой НЖК мясной пищи гепатоциты физиологично этерифицируют в олеиновые ТГ. Если экзогенной пальмитиновой НЖК с пищей поступает много, гепатоциты этерифицируют ее, как ранее на ступенях филогенеза, не в олеиновые, а в иные по физико-химическим параметрам пальмитиновые ТГ. Пальмитиновыми формами ТГ являются: олеил-пальмитоил-олеат глицерол (ОПО); олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП); пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО); пальмитоил-пальмитат (ППП); вместе это ОПО-ОПП-ППО-ППП. Определено это тем, что ни одна внеклеточная липаза *in vivo* не может гидролизовать эфирную связь со вторичной спиртовой группой в молекуле спирта глицерина в позиции *sn*-2.

Травоядный вид *Homo sapiens* секретирует в кровоток, главным образом, олеиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП. Фермент, для которого олеиновые ТГ являются оптимальным субстратом, это постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и кофермент апоС-II [23]. В силу родства субстрата (олеиновых ТГ) и действия постгепариновой ЛПЛ, олеиновые ЛПОНП быстро формируют апоЕ/В-100 лиганд. Далее все инсулинзависимые клетки поглощают олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза; образования в кровотоке олеиновых ЛПНП просто не происходит.

На ступенях филогенеза последовательно произошло формирование трех вариантов переноса ЖК в форме ТГ в составе ЛП:

- а) у плотоядных (рыбоядных) позвоночных в океане (1);
- б) у травоядных позвоночных на суше до становления функции инсулина (2) и
- в) у травоядных видов на суше при действии инсулина (3). Схематично превращение ЛП и ферменты внеклеточного липолиза соответствует представленной схеме:

1. ХМ  $\rightarrow$  ЛПОНП  $\rightarrow$  печеночная триглицеролгидролаза (ПТГ) + апоС-III  $\rightarrow$  ЛПНП  $\rightarrow$  апоВ-100 эндоцитоз
2. ЛПОНП  $\rightarrow$  ПТГ + апоС-III  $\rightarrow$  ЛПНП  $\rightarrow$  апоВ-100 эндоцитоз
3. ЛПОНП  $\rightarrow$  постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) + апоС-II  $\rightarrow$  апоЕ/В-100 эндоцитоз.

На ступенях филогенеза обеспечение клеток позвоночных *in vivo* субстратами для наработки энергии при действии инсулина проходило в направлении: 1  $\rightarrow$  2  $\rightarrow$  3. Это путь - от оптимального к более совершенному при соблюдении единой технологии формирования в филогенезе функциональных систем. При формировании же гиперлипотеинемии (ГЛП) и синдрома ИР у пациентов «мясоедов» в онтогенезе, ухудшение обеспечения клеток субстратами для наработки энергии проходит в обратном направлении, по пути 3  $\rightarrow$  2  $\rightarrow$  1. Это в полной

мере соответствует постулату общей биологии, который многими годами ранее сформулировал Э. Геккель: каждая особь в онтогенезе своем повторяет основные этапы филогенеза. Основной причиной формирования ГЛП при синдроме ИР является злоупотребление травоядными пациентами плотоядной, мясной пищей, нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) [24, 25].

*Диагностическое значение повышения в плазме крови содержания триглицеридов и ХС-ЛПНП.* Травоядный вид *Homo sapiens* при жизни на суше сформировал самый короткий, эффективный вариант переноса к клеткам ЖК в форме олеиновых ТГ в составе только олеиновых ЛПОНП. Исходя из плотоядного прошлого позвоночных при жизни в океане, олеиновые позиционные формы ТГ и олеиновые ЛПОНП переносят в межклеточной среде и физиологичное количество пальмитиновой НЖК; ее синтезирует каждая из клеток и этерифицирует в олеиновые ТГ [26]. В позиционных формах олеиновых ТГ физиологично, одновременно этерифицирована и пальмитиновая НЖК: ООО-ООП-ПОО-ПОП, отношение олеат/пальмитат составляет  $\approx 8:3$ . Можно полагать, что физиологичным является содержание в пище пальмитиновой НЖК, которое не превышает 30% от количества олеиновой МЖК. И если в плазме крови пациента повышено содержание только ТГ, это соответствует концентрации в плазме крови олеиновых и пальмитиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОНП [27].

При нарушении биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), у пациентов «мясоедов» в гепатоцитах начинает возрастать содержание экзогенной пальмитиновой НЖК. Напомним, что инсулин филогенетически активирует превращение в олеиновую МЖК всего количества экзогенной пальмитиновой НЖК мясной пищи. В этих условиях гепатоциты этерифицируют пальмитиновую НЖК в состав пальмитиновых форм ТГ как ОПО-ОПП-ППО-ППП. И если оптимальный субстрат постгепариновой ЛПЛ + апоС-II это - олеиновые ТГ [28], все пальмитиновые ЛПОНП при нарушении ферментативного гидролиза ТГ не формируют домен-лиганд. По этой причине они в крови превращаются в пальмитиновые ЛПНП, повышая при этом ХС-ЛПНП [29]. Накопление в крови пациентов «мясоедов» пальмитиновых ЛПНП - основная причина повышения в крови ХС-ЛПНП; за этим следует формирование ГЛП типа II б.

Если же афизиологично высокое потребление пальмитиновой НЖК с мясной пищей будет длительным, активация биологической функции адаптации приводит к экспрессии субстратом синтеза более ранней в филогенезе, оптимальной для пальмитиновых ТГ - печеночной (ТГГ) + апоС-III. Если в плазме крови пациента повышено содержание апоС-III, это, мы полагаем, рационально оценивать как тест выраженного, продолжительного нарушения биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии. Если же поступление пальмитиновой НЖК у пациента «мясоеда» станет столь высоким, что энтероциты тонкого кишечника станут длительно включать ее в состав хиломикрон и переносить к печени, в плазме крови возрастет содержание апоВ-48 [30]. Если в плазме крови постоянно повышено содержание апоС-III и апоВ-48, пациенты, при отсутствии врожденных нарушений метаболизма, явно злоупотребляют мясной пищей [31]. И тому, что

пациенты рассказывают о своем питании, доверия может не быть. Последним «макси-тестом» верификации пациента - «мясоеда» является формирование ГЛП типа V. Мы полагаем, что клиницисту нет необходимости выслушивать фантазии пациента «мясоеда» о его богочистивом питании. Достаточно в динамике объективно проследить повышение в плазме крови последовательно: ТГ → ХС-ЛПНП → апоС-III → апоВ-48 → ГЛП типа II б и ГЛП типа V при электрофорезе ЛП [32].

*Патогенез афизиологичного синдрома резистентности к инсулину.* Согласно филогенетической теории общей патологии в биологической функции трофологии последовательно реализованы две биологические, разные реакции: а) биологическая реакция экзотрофии и биологическая реакция эндотрофии. При реализации биологической реакции экзотрофии после еды, в постпрандиальном периоде, все клетки *in vivo* потребляют для наработки энергии только экзогенные субстраты, которые поступают с пищей. Инсулин при этом блокирует освобождение эндогенных ЖК из ИПА. В то же время, поздний на ступенях филогенеза инсулин не может блокировать липолиз и освобождение НЭЖК из ранних в филогенезе ВЖК сальника.

Синдром ИР - нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Патологической основой синдрома ИР является низкий уровень субстратов (ЖК и глюкозы), которые клетки могут использовать для наработки энергии (макроэргического АТФ) в биологической реакции экзотрофии. Дефицит субстратов энергии в биологической реакции экзотрофии формируют два фактора. Первый: избыточное содержание плотоядной (мясной) пищи, приводит к высокому содержанию в гепатоцитах пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и секреции пальмитиновых ЛПОНП. При этом физиологичная постгепариновая ЛПЛ + кофактор апоС-II гидролизуют пальмитиновые ТГ в ЛПОНП медленно, освобождая мало пальмитиновых НЭЖК; для наработки клетками оптимального количества энергии этих НЭЖК явно недостаточно. К тому же митохондрии всех клеток медленно поглощают и окисляют пальмитиновую НЖК, формируя при этом малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и низкий уровень наработки макроэргического АТФ [33].

Второй фактор: при низком содержании в пище углеводов (глюкозы) - в биологической реакции экзотрофии нет достаточного количества экзогенного субстрата, из которого гепатоциты могли бы быстро синтезировать олеиновую МЖК [34]. Этиологическим фактором синдрома ИР является во много раз меньшее поглощение клетками как экзогенных ЖК, так и экзогенной глюкозы в реализации биологической реакции экзотрофии. Дефицит субстратов для наработки энергии в биологической реакции экзотрофии физиологично активирует функции адаптации, реакцию компенсации.

При усилении секреции гуморального медиатора, гормона адреналина, восполнение недостающих субстратов - НЭЖК происходит за счет активации иной - биологической реакции эндотрофии, усиления липолиза олеиновых ТГ в составе ВЖК сальника. Блокировать же липолиз в более ранние, сформированные на ступенях филогенеза ВЖК, более поздний в филогенезе инсулин, не может. По сути, синдром ИР формирует: а) афизиологичная реализация биологической функции трофологии и б) физиологичная реакция биологической

функции адаптации, биологической реакции компенсации. Компенсация недостатка субстратов для наработки энергии во время биологической реакции экзотрофии происходит афизиологично за счет иной биологической реакции – за счет реакции эндотрофии. Как это не покажется странным, но дефицит субстратов для наработки энергии (НЭЖК и глюкозы) в биологической реакции экзотрофии, после еды, *in vivo* приходится компенсировать за счет биологической реакции эндотрофии. Это и есть основа патогенеза биологического синдрома ИР.

Результатом биологической реакции компенсации становится неконтролируемое увеличение в плазме крови содержания НЭЖК; они-то конкурентно, используя внутриклеточные механизмы обратной связи – индукции субстратом, метаболически, конкурентно замедляют (блокируют) поглощение клетками глюкозы [35]. Независимо от того, по какой причине и сколь продолжительно происходит повышение в плазме крови содержания НЭЖК, они всегда замедлят поглощение клетками глюкозы или его остановят. И сколь долго в плазме крови и межклеточной среде будет повышено содержание НЭЖК, столь долго клетки не начнут физиологично поглощать глюкозу и будет продолжен синдром ИР, гипергликемия и гиперисулинемия.

Формирование синдрома ИР является феноменом вообще-то физиологичной компенсации в условиях, когда в биологической реакции экзотрофии (после еды) формируется функциональный дефицит субстратов (НЭЖК и глюкозы) для наработки клетками энергии. Причинами, при которых *in vivo* происходит повышение в межклеточной среде (плазме крови) содержания НЭЖК наиболее часто являются:

а) переядание травоядным в филогенезе человеком плотоядной (мясной) пищи, сливочного масла (на самом деле – животного, молочного пальмитинового жира) и

б) недостаточное содержание в пище глюкозы при полном понимании, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный. Синдром ИР формируется при нарушении биологической функции трофологии, питания. Столь же выраженное формирование синдрома ИР происходит и при активации *in vivo* и биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления.

*Биологическое предназначение инсулина – превращение плотоядных (рыбоядных) позвоночных океана в травоядные виды на суше.* Основным нарушением метаболизма, которое сопровождает пациентов с сахарным диабетом, является постоянный, потенциальный дефицит энергии для реализации всех биологических функций и биологических реакций. Живые системы не имеют возможности запастись энергией; *in vivo* не происходит депонирование макроэргического АТФ; запасают клетки только субстраты для наработки энергии, ЖК и глюкозу. И если у клеток возникает острая потребность в энергии, в гидролизе макроэргического АТФ, нарабатывать энергию возможно только в этот момент, *ex tempore*. В этих условиях биологической реакции адаптации, биологических реакций метаболического стресса и реакции компенсации, физико-химические параметры запасенного субстрата являются наиболее важными [36].

Биологическое предназначение инсулина состоит в замене на ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, раннего, пальмитинового метаболизма ЖК на более высокоэффективный вариант олеинового метаболизма. Именно для повышения

кинетических параметров организма [20], в филогенезе инсулин экспрессировал синтез двух сопряженных ферментов синтеза олеиновой МЖК, которые приведены выше. Два фермента обеспечили превращение *in vivo* всех углеводов пищи, всей освобожденной из полимеров глюкозы, в олеиновую МЖК. Именно ее митохондрии всех клеток окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, наиболее эффективно нарабатывая максимальные количества АТФ [12].

И если диагноз сахарного диабета является структурно обусловленным и имеет «оттенок фатальности», синдром ИР является нарушением только функциональным и его можно нормализовать при условии твердого решения пациента укрепить здоровье, поступиться привычными слабостями – вкусно и много поесть. Без активного участия самого пациента, все попытки нормализации синдрома ИР окажутся безуспешными. Нормализовать такие метаболические пандемии как синдром ИР, метаболический синдром и ожирение надо начинать «с головы», с воздействия на когнитивную биологическую функцию. И если при синдроме ИР дефицит субстратов для наработки клетками энергии формируется только во время биологической реакции экзотрофии, то при диабете потенциальный дефицит в организме энергии является постоянным ощущением пациента, всех его реакций метаболизма. В условиях синдрома ИР и особенно сахарного диабета все клетки явно не получают, лишены возможности использовать оптимальное количество субстратов для наработки энергии, образования макроэргического АТФ. При этом из рамок обсуждения мы исключили все наследственные формы заболеваний, не профилактику, а лечение которых правильно рассматривать отдельно [37]. Не включили мы в обсуждение и аспекты метаболизма ЖК, которые пока не являются в полной мере ясными. Это метаболизм среднепечечных ЖК и формирование из них кетоновых тел, как субстрат для наработки энергии нейронами и астроцитами головного мозга [38].

Биологическая (антропогенная) роль инсулина состоит в превращении плотоядных (рыбоядных) далеких предков вида *Homo sapiens* из океана с пальмитиновым вариантом метаболизма ЖК, в млекопитающих на суше с более совершенным олеиновым вариантом метаболизма ЖК, наработки клетками энергии. Происходит это при избирательном окислении в митохондриях не пальмитиновой НЖК, а только олеиновой МЖК. У большинства пациентов синдром ИР является функциональным нарушением и может (должен быть) нормализован. Однако для этого необходимо: а) большое желание пациента реализовать *in vivo* когнитивную биологическую функцию, интеллект и б) четкое понимание, что на ступенях филогенеза, при жизни на суше вид *Homo sapiens* является травоядным. «Мясоедом» человек не был и биологически быть им не может.

И если с позиций летальности в популяциях всех развитых стран мира доминирует патология сердечно-сосудистой системы, в отношении же частоты в популяции, несомненно, лидирует патология биологической функции трофологии, питания в форме афизиологичного влияния питания как фактора внешней среды. Да и патология сердечно-сосудистой системы по большей части является тоже патологией биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии проявлением метаболических пандемий, болезней адаптации. Нарушение биологической функции питания, биологи-

ческой реакции экзотрофии является патогенетической основой всех семи, распространенных в популяциях развитых стран метаболических пандемий. Это: 1. атеросклероз и атероматоз; 2. метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия; 3. метаболический синдром; 4. ожирение; 5. синдром резистентности к инсулину; 6. неалкогольная жировая болезнь печени и 7. эндогенная гиперурикемия [39].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3-6, 9-10, 13-14, 16-19, 21-36, 38-39 с м. REFERENCES)

1. Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа В XXI веке? *Терапевтический архив*. 2017; 10: 4-11.
2. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М.: ИНФРА-М; 2016.
7. Астафьева Л.И., Кадасhev Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Ключкова И.С. Клинические синдромы сдавленного и хирургически пересеченного стебля гипопиза. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64(1): 4-13.
8. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.
11. 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.
12. Сажина Н.Н., Титов В.Н., Евтеева Н.М., Ариповский А.В. Изменение суммарной ненасыщенности жирных кислот липидов плазмы крови больных артериальной гипертензией в глюкозотолерантном тесте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(2): 74 – 80.
15. Титов В.Н. Метаболический синдром – переадаптация физиологической пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты. М.: ИНФРА-М; 2017.
20. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука; 1979.
37. Смирнов Г.П., Малышев П.П., Рожкова Т.А., Зубарева М.Ю., Шувалова Ю.А., Ребриков Д.В., Титов В.Н. Влияние распространенного варианта RS 2230806 гена АБСА 1 на уровни липидов плазмы у пациентов с дислипидемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(7): 410-3.

REFERENCES

1. Shestakova M.V., Sklyanik I.A., Dedov I.I. Is prolonged remission or cure of type 2 diabetes possible in the 21st century? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 10: 4-11. (in Russian)
2. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia and insulin. [Zhirnye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperqlikemiya i insulin]. Moscow: INFRA-M; 2016. (in Russian)
3. Bar-Yoseph F., Lifshitz Y., Cohen T., Malard P., Xu C. SN2-palmitate reduces fatty acid excretion in chinese formula-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(2): 341-7.
4. Park S.E., Park C.Y., Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2015; 52(4): 180-90.
5. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A., Numan M., Mahmood Q., Kamal S. Biochemical investigation of gender-specific association between insulin resistance and inflammatory biomarkers in types 2 diabetic patients. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 106: 285-91.
6. Maréchal L., Laviolette M., Rodrigue-Way A., Sow B., Brochu M., Caron V., Tremblay A. The CD36-PPAR $\gamma$  pathway in metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(5). pii: E1529.

7. Astafyeva LI, Kadashev B.A., Kalinin P.L., Kutin M.A., Klochkova I.S. Clinical syndromes of the compressed and surgically crossed stalk of the pituitary gland. *Problemy endokrinologii*. 2018; 64(1): 4-13. (in Russian)
8. Titov V.N. Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektsiy]. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
9. Nolan C.J., Madiraju M.S., Delghingaro-Augusto V., Peyot M.L., Prentki M. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. *Diabetes*. 2006; 55 Suppl 2: S16-23.
10. Athyros V.G., Doumas M., Imprialos K.P., Stavropoulos K., Georgianou E. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones (Athens)*. 2018; 17(1): 61-7.
11. Lisitsyn D.M., Razumovsky S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of ozone oxidation of individual fatty acids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517 – 59. (in Russian)
12. Sazhina N.N., Titov V.N., Evtееva N.M., Aripovskiy A.V. Change in total unsaturation of fatty acids of blood plasma lipids in patients with arterial hypertension in a glucose-tolerant test. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(2): 74 – 80. (in Russian)
13. Putti R., Migliaccio V., Sica R, Lionetti L. Skeletal muscle mitochondrial bioenergetics and morphology in high fat diet induced obesity and insulin resistance: focus on dietary fat source. *Front. Physiol.* 2016; 6: 426.
14. Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(3): 446-62.
15. Titov V.N. Metabolic syndrome - overeating physiological food. Visceral fat cells, non-esterified and free fatty acids. [Metabolicheskiy sindrom – pereadanie fiziologichnoy pishchi. Vistseral'nye zhirovye kletki, neeterifitsirovannye i svobodnye zhirnye kisloty]. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
16. Eibisch M., Popkova Y. Süß R. Schiller J. Dannenberger D. Evaluation of a commercial enzymatic test kit regarding the quantitative analysis of different free fatty acids. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014; 406(28): 7401-5.
17. Best C.A., Laposata M. Proios V.G., Szczepiorowski Z.M. Method to assess fatty acid ethyl ester binding to albumin. *Alcohol*. 2006; 41(3): 240-6.
18. Kassar O., Schwarz-Linek U., Blindauer C.A., Stewart A.J. Plasma free fatty acid levels influence Zn(2+) -dependent histidine-rich glycoprotein-heparin interactions via an allosteric switch on serum albumin. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(1):101-10.
19. Zmysłowska A., Wyka K. Szadkowska A., Mianowska B., Pietrzak I., Młynarski W. Free fatty acids level may effect a residual insulin secretion in type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2011; 17(1): 26-9.
20. Shnol' S.E. Physico-chemical factors of biological evolution. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evolutsii]. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
21. Hoeks J., de Wilde J., Hulshof M.F., Berg S.A., Schaart G., Dijk KW. High fat diet-induced changes in mouse muscle mitochondrial phospholipids do not impair mitochondrial respiration despite insulin resistance. *PLoS One*. 2011; 6(11): e27274.
22. Al-Sulaiti H., Diboun I., Banu S., Al-Emadi M., Amani P., Harvey T.M. Triglyceride profiling in adipose tissues from obese insulin sensitive, insulin resistant and type 2 diabetes mellitus individuals. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 175.
23. Young S.G., Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes. Dev.* 2013; 27(5): 459-84.
24. Martins A.R., Nachbar R.T., Gorjao R., Vinolo M.A., Festuccia W.T., Lambertucci R.H., Cury-Boaventura M.F. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids. Health. Dis.* 2012; 11: 30.
25. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(1): 12-22.
26. Rachek L.I. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014; 121: 267-92.

27. Wan G.X., Xia W.B., Ji L.H., Qin H.L., Zhang Y.G. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio may serve as a useful predictor of major adverse coronary event in female revascularized ST-elevation myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 485: 166-72.
28. Ishiyama N., Sakamaki K., Shimomura Y., Kotani K., Tsuzaki K., Sakane N., Miyashita K. Lipoprotein lipase does not increase significantly in the postprandial plasma. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 464: 204-10.
29. Nakajima K., Tokita Y., Tanaka A. Hypothesis: Postprandial remnant lipoproteins are the causal factors that induce the insulin resistance associated with obesity. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 485: 126-32.
30. Nakajima K., Nakano T., Tokita Y., Nagamine T., Inazu A., Kobayashi J. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(15-16): 1306-18.
31. Subramanian S., Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1821(5): 819-25.
32. Duez H., Lamarche B., Uffelman K.D., Valero R., Cohn J.S., Lewis G.F. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26(6): 1357-63.
33. Aljuaid M.O., Almitairi A.M., Assiri M.A., Almalki D.M., Alswat K. Diabetes-related distress assessment among type 2 diabetes patients. *J. Diabetes. Res.* 2018; 2018: 7328128.
34. Low S., Khoo K.C.J., Irwan B., Sum C.F., Subramaniam T., Lim S.C., Wong T.K.M. The role of triglyceride glucose index in development of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 43-9.
35. Roduet R., Nolan C., Alarcon C., Moore P., Barbeau A., Delghin-garo-Augusto V., Przybykowski E. A role for the malonyl-CoA/long-chain acyl-CoA pathway of lipid signaling in the regulation of insulin secretion in response to both fuel and nonfuel stimuli. *Diabetes.* 2004; 53(4): 1007-19.
36. Fairchild T.J., Klakk H., Heidemann M., Grøntved A., Wedderkopp N. Insulin sensitivity is reduced in children with high body-fat regardless of BMI. *Int. J. Obes. (Lond).* 2018; 42(5): 985-94.
37. Smirnov G.P., Malyshev P.P., Rozhkova T.A., Zubareva M.Yu., Shuvalova Yu.A., Rebrikov D.V., Titov V.N. Effect of a common variant of RS 2230806 of the ABCA 1 gene on plasma lipid levels in patients with dyslipidemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2018; 63(7): 410-3. (in Russian)
38. Mehanna E.T., Barakat B.M., El-Sayed M.H., Tawfik M.K. An optimized dose of raspberry ketones controls hyperlipidemia and insulin resistance in male obese rats: Effect on adipose tissue expression of adipocytokines and Aquaporin 7. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 832: 81-9.
39. Florentino T.V., Sesti F., Succurro E., Pedace E., Andreozzi F., Sciacqua A., Hribal M.L. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta. Diabetol.* 2018; 55(8): 835-42.

Поступила 23.04.19  
Принята к печати 29.04.19