

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2017

УДК 612.015.6.018.2

Титов В.Н.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА — ИНГИБИТОР ЛИПОЛИЗА В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РАННИХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ КЛЕТКАХ; ИНСУЛИН ЖЕ БЛОКИРУЕТ ГИДРОЛИЗ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ ПОЗДНИХ АДИПОЦИТАХ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва

Действие никотиновой кислоты (НК) in vivo обоснованно рассматривать как инсулиномиметическое. Единообразие биологического действия экзогенной НК и эндогенного инсулина позволяет осознать, что: а) основой гипогликемического действия инсулина служит его гиполитидемическая активность, ингибирование липолиза в филогенетически поздних, инсулинозависимых адипоцитах и понижение в плазме крови содержания неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК); б) НК, как и инсулин, блокирует липолиз, но в независимых от гормона висцеральных жировых клетках. Контринсулярное действие in vivo проявляет экзогенная и эндогенная пальмитиновая насыщенная ЖК (НЖК) в силу физико-химических свойств. Биологическая роль инсулина состоит в регуляции метаболизма ЖК, главным образом НЭЖК, и поглощении глюкозы всеми зависимыми от инсулина клетками. Полагаем, сократительные клетки (скелетные миоциты, кардиомиоциты) накапливают гликоген для реализации глюкозы как субстрата в синтезе in situ de novo ω -9 олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). Инсулин инициирует синтез, потому что митохондрии эту МЖК подвергают β -окислению с наиболее высокой константой скорости реакции. Это обусловлено физико-химическими свойствами ω -9 олеиновой МЖК, расположением двойной связи в цепи ЖК; это обеспечивает максимальную эффективность наработки АТФ. Наиболее рано в филогенезе сформирован низкоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. На более поздних ступенях филогенеза при становлении функции движения клетки отработали более производительный вариант синтеза АТФ из экзогенной ω -6 олеиновой МЖК. На поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции (движение за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов) инсулин стал активировать поглощение клетками глюкозы и синтез из нее эндогенной ω -9 олеиновой МЖК. Афизиологичное воздействие факторов внешней среды в форме нарушения биологической функции трофологии (питания), избыток в пище пальмитиновой НЖК служит основной причиной столь высокой частоты функционального нарушения — синдрома резистентности к инсулину в популяциях, и нет оснований называть его сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: неэтерифицированные жирные кислоты; никотиновая кислота; инсулин; глюкоза; олеиновая жирная кислота.

Для цитирования: Титов В.Н. Никотиновая кислота — ингибитор липолиза в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках; инсулин же блокирует гидролиз триглицеридов в филогенетически поздних адипоцитах. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(11): 644-654. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-644-654>
Titov V.N.

THE NICOTINIC ACID AS AN INHIBITOR OF LIPOLYSIS IN THE PHYLOGENETICALLY EARLY VISCERAL CELLS; INSULIN ALSO BLOCKS HYDROLYSIS OF TRIGLYCERIDES IN THE PHYLOGENETICALLY LATE ADIPOCYTES

The Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex" of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

It is valid to consider effect of nicotinic acid as an insulin-mimetic one. The uniformity of biologic effect of exogenous nicotinic acid and endogenous insulin permits to become aware that a) the hypo-lipidemic activity of insulin, inhibition of lipolysis in phylogenetically late insulin-dependent adipocytes and decreasing of content of unesterified fatty acids in blood plasma are considered as a basis of hypoglycemic effect of insulin; b) nicotinic acid similar to insulin blocks lipolysis too but in hormone-independent visceral fatty cells. The counter-insular effect is manifested in vivo by exogenous and endogenous palmitic saturated fatty acid by force of physical chemical characteristics. The biological role of insulin consists in regulation of metabolism of fatty acids mainly unesterified fatty acids and in absorption of glucose by all insulin-dependent cells. It is supposed that contractile cells (myocytes and cardiomyocytes) cumulate glycogen for implementing glucose as a substrate in synthesis in situ de novo of ω -9 oleic mono-saturated fatty acid. The insulin initiates synthesis because mitochondria process this mono-saturated fatty to β -oxidation with the highest constant of reaction velocity. This is conditioned by physical chemical characteristics of oleic mono-saturated fatty acid, positioning of double bond in the chain of fatty acid; this ensures maximal efficiency of ATP gaining. In phylogenesis, the low efficient palmitic alternative of metabolism of fatty acids is formed the earliest. At the later stages of phylogenesis the cells, under becoming of motion function, worked out more efficient alternative of ATP synthesis from exogenous ω -9 oleic mono-saturated fatty acid. At the late stages of phylogenesis, under becoming of biological function of locomotion (motion at the expense of contraction of cross-striated skeletal myocytes) insulin began to activate absorption of glucose by cells with subsequent synthesis of endogenous ω -9 oleic mono-saturated fatty acid out of it. The aphysiological effect of environment factors in the form

of derangement of biological function of trophology (feeding), surplus of palmitic unesterified fatty acids in food serve as a main cause of such a high rate of functional derangement - insulin resistance syndrome in populations. Hence, there is no reason to call it diabetes mellitus type II.

Key words: *unesterified fatty acids; nicotinic acid; insulin; glucose; oleic fatty acid nicotinic acid.*

For citation: Titov V.N. *The nicotinic acid as an inhibitor of lipolysis in the phylogenetically early visceral cells; insulin also blocks hydrolysis of triglycerides in the phylogenetically late adipocytes. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (11): 644-654. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-644-654>*

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, the head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of the Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex". e-mail: vn_titov@mail.ru

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

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 01.12.2016
Accepted 29.12.2016

Предложенная нами филогенетическая теория общей патологии [1] в отличие от методологического подхода, именуемого «редукционизм» [2] (разложение сложного на простые составляющие) позволяет обсуждать, сопоставлять, моделировать биологические функции и биологические реакции, которые последовательно формировались *in vivo* на разных ступенях филогенеза. Единая технология становления в филогенезе функциональных систем позволяет по-иному рассмотреть взаимодействие регуляции филогенетически ранних и более поздних биологических функций, биологических реакций. Это дает новые возможности: а) понять взаимодействие *in vivo* функциональных систем, формирование которых произошло на ранних и поздних ступенях филогенеза с интервалом в миллионы лет; б) сопоставить особенности (преимущества и недостатки) сформированных систем; в) выявить неустранимые в филогенезе «несогласованности регуляции» метаболизма на фоне «относительного биологического совершенства» организмов. «Несогласованности регуляции» метаболизма формируются на трех филогенетически последовательных уровнях: а) на аутокринном (клеточном) уровне; б) в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток, в органах и в) на уровне организма. «Несогласованности регуляции» метаболизма, по нашему мнению, и являются этиологическими факторами всех метаболических пандемий на фоне «относительного биологического совершенства» организмов, формируя единый алгоритм становления, общность патогенеза [3].

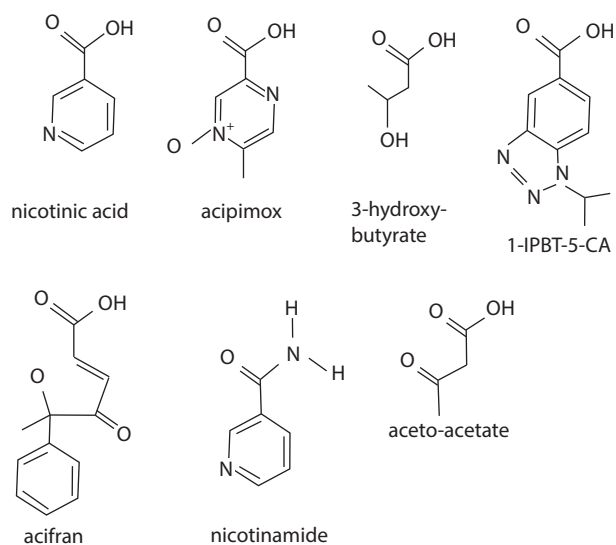
Функциональные различия ранних в филогенезе висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. На ступенях филогенеза между формированием пула висцеральных жировых клеток сальника и забрюшинной клетчатки (ВЖК) и пулом подкожных адипоцитов прошли многие миллионы лет. И хотя оба пула специализированных жировых клеток предназначены для реализации одной биологической реакции, депонирования субстратов — жирных кислот (ЖК) для наработки клетками энергии, для синтеза биотрансформируемого АТФ, функциональная роль и регуляция активности жировых клеток являются, по существу, разными [4]. Филогенетически ранний пул ВЖК функционально сформирован для снабжения всех клеток *in vivo* субстратами для наработки энергии при реализации шести биологических функций: 1 — биологическая функция трофологии (питания); 2 — биологическая функция гомеостаза (для каждой из клеток в межклеточной среде всегда всего достаточно); 3 — биологическая функция эндоэкологии («чистота» межклеточной среды) с биологическими ре-

акциями экскреции и воспаления; 4 — биологическая функция адаптации с биологическими реакциями стресса и компенсации; 5 — биологическая функция продолжения вида, функция размножения и 6 — когнитивная биологическая функция, функция интеллекта.

Поздний в филогенезе специализированный пул жировых клеток, адипоцитов, функционально предназначен для обеспечения субстратами для наработки энергии (насыщенными и мононенасыщенными ЖК, НЖК и МЖК) только инсулинозависимых клеток. Все они реализуют одну биологическую функцию локомоции, движение за счет сокращения скелетных миоцитов. Инсулинозависимые клетки: 1) скелетные, поперечно-полосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) подкожные адипоциты; 4) перипортальные гепатоциты; 5) оседлые макрофаги Купфера и 6) β -клетки островков поджелудочной железы. При филогенетически позднем, но гуморальном действии инсулина все они претерпели определенные функциональные изменения [5]. Кроме того, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды *in vivo* в большей мере испытывают наиболее поздно в филогенезе сформированные системы; они менее устойчивы, и их легче вывести из состояния функционального равновесия. В течение многих миллионов лет инсулину предшествовало действие инсулиноподобного фактора роста; регуляторным действием инсулина как гормона он не обладал.

Никотиновая ЖК — гиполлипидемическое вещество. Никотиновую кислоту (НК) (пиридин-3-карбоновая кислота) в клинике используют более 50 лет как гиполлипидемическое средство (см. рисунок). НК понижает содержание в плазме крови триглицеридов (ТГ) — эфиров НЖК, МЖК с трехатомным спиртом глицерином и концентрацию неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). В межклеточной среде их переносит альбумин, который функционально является в первую очередь НЭЖК связывающим и переносящим белок. В то же время механизмы действия НК и клофибрата существенно разные. НК, она же витамин РР, витамин В₃, задействована в окислительно-восстановительных реакциях на клеточном уровне. Умеренные количества НК содержит ржаной хлеб, свёкла, гречневая крупа, фасоль, мясо, грибы, ткань печени и почек [6].

Гиповитаминоз РР (алиментарный дефицит НК) — причина развития пеллагры, нозологической формы заболевания, основные симптомы которой: дерматит, диарея и деменция. Гиполлипидемическое действие НК если и не предотвращает формирование инфаркта миокарда (ИМ), активно препятствует развитию его осложнений.



Структурная формула НК и ее производных с активностью ингибиторов липолиза в жировых клетках.

НК быстро и выражено понижает в плазме крови содержание НЭЖК, которые в межклеточной среде переносит альбумин. НК оказывает влияние на течение острого коронарного синдрома и на состояние нестабильной стенокардии.

Как и инсулин, НК активно ингибирует липолиз в жировых клетках; происходит это путем связывания НК со специфичными рецепторами на мембране. НК ингибирует липолиз (гидролиз ТГ) в ВЖК *in vivo*, понижая в крови содержание НЭЖК. При ИМ никотиновая кислота способствует благоприятному течению патологического процесса, снижая летальность в ранние его сроки. НК, как и ее производные, понижают содержание в крови: а) наиболее поздних в филогенезе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); б) более ранних и менее специализированных ЛП низкой плотности (ЛПНП) и в) повышает концентрацию филогенетически самых ранних многофункциональных ЛП высокой плотности (ЛПВП).

Несмотря на длительное применение в клинике, фармакокинетика и фармакодинамика НК выяснены не в полной мере. В процессе лечения НК изменение концентрации НЭЖК в плазме крови двухфазно; за периодом ингибирования липолиза в ВЖК и понижения содержания НЭЖК в плазме крови следует повышение НЭЖК до значений выше исходного уровня. При этом величина функционального ответа зависит от снижения НЭЖК, вызванного действием НК. Следует уточнить: сколь длительно гиполлипидемическое действие НК продолжается до компенсаторного повышения уровня НЭЖК и существуют ли антагонисты рецепторов, которые могут изменить взаимодействие НК лиганд ↔ рецептор.

Предложены разные модели действия НК: авторы пытаются объяснить: а) толерантность *in vivo* к длительно сниженному содержанию НЭЖК в межклеточной среде; б) механизмы формирования феномена компенсации и в) модель кругооборота субстратов глюкоза ↔ ЖК для наработки клетками энергии, для синтеза АТФ. Содержание НЭЖК и глюкозы, как двух субстратов для наработки клетками энергии, компенсировано по меха-

низму обратной связи при реализации на аутокринном (клеточном) уровне [7]. Филогенетическая теория общей патологии дает возможность понять, реализовано ли метаболическое взаимоотношение НЭЖК ↔ глюкоза *in vivo* на: а) аутокринном (клеточном уровне); б) в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток, органах, системах органов или в) на уровне организма. Динамичное наблюдение за содержанием НЭЖК в плазме крови выявило: минимальную; максимальную реакцию *in vivo* на действие НК и возвращение к исходному содержанию НЭЖК при продолжении действия НК [8].

Клинические наблюдения показали, что введение НК пациентам с ОКС понижает частоту ИМ с инверсией зубца *S-T* на электрокардиограмме, кроме того выражено понижается содержание НЭЖК в плазме крови одновременно с уровнем инсулина и ТГ [9]. Несмотря на благоприятное действие НК при ИМ, препарат применяют нечасто; в клинике опасаются, что снижение содержания НЭЖК ниже физиологичного уровня и дефицит ацетил-КоА, понижение интенсивности β-окисления ЖК и синтеза АТФ могут привести к углублению ишемии кардиомиоцитов и гибели клеток по типу некроза [10].

В крови НК связывают G-протеин сочтенные рецепторы (G-рецепторы) на мембране жировых клеток; это «орфанные» рецепторы, для которых перечень всех лигандов точно не определен. Это семейство рецепторов обеспечивает поглощение клетками ЖК в форме полярных НЭЖК, моно- и дисахариды, аминокислоты и промежуточные метаболиты, включая кетоновые тела, лактат, метилглиоксаль и желчные кислоты. Рецепторы для метаболитов расположены на мембране специализированных жировых клеток, эпителиальных клетках эндокринных желез, клетках иммунной системы и эпителии нефрона. Рецепторы задействованы и в гуморальной, нейрогуморальной, нейрогормональной регуляции биологической реакции «метаболизм ↔ микроциркуляция».

Лигандами для G-рецепторов служат промежуточные продукты метаболизма; они задействованы в патогенезе многих нозологических форм заболеваний, включая «метаболические пандемии». Действие лекарственных препаратов реально реализовано на уровне G-рецепторов при регуляции метаболизма. Для многих экспрессированных на мембране G-рецепторов синтезированы специфичные агонисты и антагонисты. На плазматической мембране *in vivo* имеются G-рецепторы, лигандами для которых являются среднецепочечные ЖК (C10—C14), короткоцепочечные ЖК (C4—C8): уксусная кислота — ацетат (C2), пропионовая кислота (C3), масляная ЖК, бутират (C4) и продукты анаэробной, бактериальной ферментации. НК ингибирует гидролиз ТГ и понижает в плазме крови содержание НЭЖК и глицерина, концентрацию ТГ, ЛПОНП и ЛПНП при повышении содержания ЛПВП [11].

Важно разобраться в особенностях ингибирования липолиза в жировых клетках, которое реализует эссенциальная НК с ранних ступеней филогенеза и осуществляет поздний в филогенезе эндогенный, гормональный медиатор инсулин [12]. Эксперименты с НК, которые проведены на животных с генетически обусловленными нарушениями метаболизма или при выбивании (knockout) генов, дают возможность понять сходство и различия в действии экзогенного витамина РР (НК) и эндогенного ингибитора липолиза инсулина. В экспериментах часто используют генетически обусловленную

линию крыс со спонтанным ожирением, линию Zucker. В механизмах фармакологического влияния поможет разобраться и применение в экспериментах на животных не самой НК, а ее производных [13].

Для крыс с ожирением и ИР (Zucker diabetic fatty rats) характерно повышение в плазме крови концентрации НЭЖК и ТГ; а также накопление ЖК в форме пальмитиновых ТГ в β -клетках островков поджелудочной железы. Эти нарушения формируются у животных в возрасте 9—11 нед. Генетическую линию крыс Zucker можно характеризовать как «тучные крысы с синдромом ИР». Эта линия крыс — результат нескольких мутаций. Для животных характерно ожирение, уменьшение мышечной массы, ИР, повышенный уровень глюкозы в крови, усиленная секреция инсулина и С-пептида, липоидоз инсулинозависимых клеток.

Введение НК в вену в фармакологических дозах (1, 5 и 20 мкмоль/кг массы тела) выражено в течение 30 мин понижает содержание НЭЖК в плазме крови до 10% исходного уровня. После прекращения инфузии содержание НЭЖК повышается у животных от 18 до 260% по сравнению с его содержанием до введения НК. При инфузии изотонического хлорида натрия содержание НЭЖК в контрольной группе остается стабильным; индивидуальные же различия в интервале даже физиологических значений 0,4—0,8 ммоль/л в плазме крови выражены. При инфузии НК в течение 300 мин и дозе 50 мкмоль/кг массы тела по окончании инъекции изменения были столь же выражены и количественно разнообразны, как и через 30 мин вливания. Однако и при продолжении введения НК содержание НЭЖК у крыс после снижения медленно, но возрастало. Это дает основание говорить об активации компенсаторных механизмов, которые препятствуют снижению содержания НЭЖК в плазме крови, в межклеточной среде ниже физиологического уровня.

НК выражено понижает содержание в плазме крови НЭЖК путем ингибирования гидролиза (липолиза) ТГ в ВЖК и снижения выхода во внутрисосудистую межклеточную среду НЭЖК. Заметим, что постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) в крови в составе ЛПОНП гидролизует в неполярных ТГ одну, первичную эфирную связь ЖК с трехатомным спиртом глицерином с образованием одной полярной НЭЖК и полярного диглицерина. В отличие от постгепариновой ЛПЛ в крови гормонзависимая липаза (ГЗЛ) в цитоплазме жировых клеток в составе липидных капель ТГ гидролизует три (две первичные и одну вторичную эфирную связь с трехатомным спиртом глицерином), освобождая в кровотоке три полярные НЭЖК и глицерин [15].

Когда при действии НК содержание НЭЖК в плазме крови снижается до уровня нарушения биологической функции гомеостаза, поддержание физиологического содержания НЭЖК в крови может происходить за счет: а) активации гидролиза ТГ в кровотоке в составе ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ; б) усиления активности печеночной глицеролигидролазы и активации липолиза ТГ в ЛПНП; в) повышения секреции перипортальными гепатоцитами НЖК и МЖК синтезированных *in situ de novo* из глюкозы в процессе биологической реакции глюконеогенеза и г) компенсаторной активации адреналином ГЗЛ и гидролиза ТГ в ВЖК и адипоцитах. Происходит это при активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Это различие определено тем, что филогенетически ранние

ВЖК рецепторов к инсулину не имеют и филогенетически поздний гормон не может блокировать липолиз в жировых клетках сальника и забрюшинной клетчатке. ВЖК имеют рецепторы к филогенетически раннему предшественнику инсулина — инсулиноподобному фактору роста; он активировал реакции метаболизма, биологической же потребности ингибировать гидролиз ТГ просто не было.

Единственный эндогенный ингибитор липолиза *in vivo* в филогенетически поздних адипоцитах — инсулин. Гормон ингибирует гидролиз ТГ в адипоцитах и блокирует освобождение в кровотоке как НЭЖК, так и глицерина [16, 17]. Понижая содержание НЭЖК, инсулин активировал поглощение глюкозы всеми инсулинозависимыми клетками. Повышение содержания НЭЖК при внутривенной инфузии НК определено активацией механизмов обратной связи, биологической реакции компенсации, биологической функции адаптации. Они препятствуют понижению содержания НЭЖК в плазме крови, нормализуют биологическую функцию гомеостаза путем активации биологической функции адаптации и биологической реакции компенсации [18]. Мы полагаем, что ингибирование липолиза в филогенетически ранних клетках рыхлой соединительной ткани, в ВЖК и в филогенетически поздних, зависимых от инсулина адипоцитах, регулировано разными механизмами.

Мы полагаем, что запасание НЖК и МЖК в ВЖК и в адипоцитах сформировано на разных ступенях филогенеза при реализации разных биологических функций. ВЖК обеспечивают субстратами для наработки энергии (МЖК + НЖК) все филогенетически ранние биологические функции. В то же время поздний в филогенезе пул адипоцитов призван реализовать снабжение субстратами для наработки энергии (синтеза АТФ) только одну биологическую функцию — функцию локомоции, движение за счет сокращения скелетных миоцитов. Поэтому, регуляция метаболизма в двух функционально разных путях жировых клеток, в ВЖК и адипоцитах, происходит по-разному.

Регуляция липолиза в жировых клетках in vivo в биологической реакции эндотрофии.

Гормонзависимая липаза — ключевой фермент освобождения полярных ЖК из функционально специализированных пулов жировых клеток, из ВЖК и из адипоцитов. В филогенетически ранних и поздних в филогенезе жировых клетках для активации продукции энергии катехоловые амины (адреналин) активируют протеинкиназу и усиливают фосфорилирование ГЗЛ и белков — членов семейства специфических перилипинов. Эти протеины в жировых клетках покрывают всю поверхность «капель» липидов, определяя их размеры и, что важно, отношение объем/площадь поверхности капель ТГ. Они реализуют превращение метаболически высокоактивных малых «капель» ТГ в неактивные, более крупные «капли», а порой и в афизиологичную «каплю», которая одна занимает всю цитоплазму жировой клетки (ВЖК и адипоцитов) или гепатоцита, инициируя афизиологичное состояние эндоплазматического стресса. Это определено тем, что ГЗЛ, в ассоциации с протеинами перилипинами, активирует гидролиз ТГ только на поверхности «капель» липидов, на границе гидрофобная: гидрофильная среды [19].

Ингибирование липолиза в подкожных адипоцитах инсулин осуществляет путем снижения содержания в цитоплазме циклического аденозинмонофосфата

(α -АМФ), активатора ГЗЛ и липолиза, активность которого зависима от G-рецепторов. Инсулин ингибирует фосфорилирование протеинкиназы по аминокислотным остаткам серина; после этого активированная ГЗЛ в цитоплазме перемещается на поверхность липидных «капель» ТГ [20]. Адипоциты крыс с гомозиготной мутацией ГЗЛ-нуль не активируют гидролиз ТГ и не освобождают в кровотоке глицерин и НЭЖК при действии катехоловых аминов. Базальная гиперинсулинемия и активированная секреция инсулина в условиях нагрузки глюкозой показывает, что у крыс с мутацией ГЗЛ-нуль развивается резистентность к инсулину (ИР). Гепатоциты, адипоциты, скелетные миоциты, кардиомиоциты, макрофаги Купфера и β -клетки островков — это те клетки, в которых при нарушении *in vivo* действия инсулина при ИР происходят выраженные нарушения регуляции метаболизма [21].

Рецепторы, сопряженные с G-белками, и действие НК. Рецепторы, сопряженные с G-белком, (G protein-coupled receptors, G-рецепторы), составляют большое семейство трансмембранных, интегральных протеинов плазматической мембраны клеток. G-рецепторы реализуют активную передачу в клетки сигналов; в итоге клетку модулируют ответ на воздействие физиологических гуморальных медиаторов, в том числе и неблагоприятных факторов внешней среды. G-рецепторы локализованы на плазматической мембране только поздних в филогенезе ядерных клеток (эукариот). Лигандами для G-рецепторов служат гуморальные медиаторы, синтезированные в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток гормоны эндокринных желез и нейромедиаторы синапсов вегетативных нервов. Нарушение функции G-рецепторов задействовано в патогенезе многих заболеваний; они не всегда специфично связывают до 40% используемых лекарственных препаратов; это их агонисты и антагонисты.

Семейство G-рецепторов включают 6 классов на основании гомологичности первичной структуры (последовательность остатков аминокислот в полипептидах) и сходства их функции. Наибольший интерес в связи с НК представляет 5-й класс — α -АМФ зависимых рецепторов. Геном человека кодирует синтез 350 G-рецепторов, которые связывают, вероятно, и инсулин-зависимый факторы роста. G-рецепторы вовлечены в регуляцию физиологических процессов; это — рецепторы нейронов мозга к нейромедиаторам каксеротонин, дофамин, γ -аминомасляная кислота, глутамат; регуляция иммунной системы, биологической реакций воспаления и биологической функции адаптации. Хемокиновые рецепторы связывают лиганды, которые реализуют межклеточные взаимодействия; гистаминовые рецепторы связывают гуморальные медиаторы биологической функции эндозкологии, биологической реакции воспаления и вовлекают во взаимодействие функционально специализированные клетки [22].

В функции вегетативной нервной системы (как симпатической, так и парасимпатической) G-рецепторы задействованы в регуляции биологических функций и биологических реакций. Рано в филогенезе они участвуют в регуляции гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, в регуляции филогенетически позднего артериального давления в проксимальном отделе артериального русла, в регуляции системы пищеварения. НК — агонист G-рецепторов семейства α -АМФ, инициирует гиполлипидемическое действие.

При приеме НК отмечены краткие периоды афизиологического снижения содержания НЭЖК ниже нижней границы физиологического интервала [23]. Во избежание этого при лечении препаратом НК стали делать регулярные перерывы [24].

Как только в плазме крови повышается содержание НЭЖК, клетки усиленно их поглощают, используя для этого: а) пассивное физико-химическое поглощение ЖК по градиенту концентрации путем диффузии полярных, незаряженных НЭЖК, через бислой полярных ФЛ плазматической мембраны; б) активированное, физико-химическое взаимодействие альбумина с клатрином в кавеолах на мембране клеток и в) активное поглощение клетками НЭЖК при действии филогенетически раннего транспортера — CD36 транслоказы ЖК.

Пассивное поглощение клетками глюкозы по градиенту концентрации физиологично медленное. Градиент концентрации моносахарида между внеклеточной средой и цитоплазмой клеток *in vivo* в биологической реакции эндотрофии (вне приема пищи) низок; содержание глюкозы в цитоплазме только несколько ниже ее концентрации в межклеточной среде. В то же время градиент концентрации межклеточная среда \rightarrow цитоплазма для НЭЖК всегда высок. Физиологично в цитоплазме содержатся только следовые количества ЖК в ассоциации с членами семейства белков, связывающих жирные кислоты (БСЖК). Индивидуальные БСЖК быстро переносят ЖК к разным органеллам: митохондри, пероксисомы, эндоплазматическая сеть и «капли» ТГ. В последних клетки депонируют НЭЖК + МЭЖК в форме гидрофобных ТГ. При каждом повышении в плазме крови НЭЖК клетки быстро поглощают их в форме полярных НЭЖК при действии главным образом CD36 транслоказы ЖК. Сформировали ее, как и сами митохондрии, еще древние экзотрофы археи.

Археи поглощали уксусную кислоту неорганического (минерального) происхождения, ацетат \rightarrow циклической диацетат \rightarrow тиозфир ацетил-КоА за миллионы лет до того, как бактериальные клетки — аутотрофы — стали синтезировать глюкозу. Из глюкозы, как и из кетонных тел при β -окислении, можно последовательно образовать лактат \rightarrow пируват \rightarrow ацетил-КоА и использовать его: а) в цикле Кребса; б) в физико-химических реакциях «дыхательной цепи» для синтеза биологически трансформируемого, макроэргического АТФ.

В силу становления биологических реакций в филогенезе клетки *in vivo* физиологично не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглощать из межклеточной среды кетонные тела, коротко-, средне- и длинноцепочечные ЖК в форме НЭЖК из ассоциатов с альбумином. Кратковременное введение НК быстро понижает в плазме крови содержание НЭЖК, порой почти на порядок. При более длительном действии НК происходит формирование биологической реакции компенсации и концентрация НЭЖК постепенно возвращается к физиологичному уровню даже в условиях повышенного содержания в плазме крови НК. ИР всегда развивается столь продолжительно, сколь долго содержание НЭЖК в плазме крови остается повышенным, независимо от патогенетических факторов, которые ее вызвали [12].

Длительное снижение содержания НЭЖК смоделировано у контрольной линии крыс и у животных с ожирением линии Zucker; сделано это путем внутривенного введения НК непрерывно течение 5 сут при использовании имплантированной мини-помпы. При столь длительном

введении динамика содержания НЭЖК в плазме крови не была сходной с однократным введением НК. Через 5 ч от начала инфузии содержание НЭЖК максимально снижалось и оставалось таковым у части животных вплоть до прекращения инфузии НК. У большей части крыс в течение инфузии НК, не дожидаясь ее окончания, содержание НЭЖК повышалось до исходного уровня. Механизмы снижения НЭЖК определены у крыс с ожирением при постановке гиперинсулинемического-изогликемического кламп-теста (clamp-test), теста «зажатой скобы». Снижение содержания НЭЖК, увеличение чувствительности тканей к инсулину, понижение уровня гормона при действии НК в кламп-тесте проявляется в течение первых 5 ч. Далее содержание НЭЖК начинает повышаться и, не ожидая окончания инфузии НК, возвращается к исходному уровню.

Общепризнано, что снижение в плазме крови содержания НЭЖК: а) повышает чувствительность клеток к инсулину; б) нормализует уровень глюкозы в плазме крови; в) активизирует поглощение клетками глюкозы; г) накопление гликогена в цитоплазме скелетных миоцитов и кардиомиоцитов; д) понижает содержание инсулина и С-пептида у крыс с ожирением линии Zucker и е) уменьшает накопление капель ТР в цитозоле инсулинозависимых клеток [25]. Действие НК, афизиологичное снижение содержания НЭЖК, расценивается клетками *in vivo* как нарушение биологической функции гомеостаза. Следствием этого становится активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Происходит усиление мобилизации НЭЖК, более вероятно, из филогенетически ранних, независимых от инсулина ВЖК; менее вероятно, из поздних в филогенезе инсулинозависимых адипоцитов.

У контрольной линии крыс через 5 ч внутривенного введения НК содержание ТГ в ткани печени достоверно уменьшилось с 1,3 до 0,83 г/100 г влажной ткани. У крыс же линии Zucker, при исходном содержании ТГ в печени — 6,72 г/100 г, снижение можно охарактеризовать только как тенденцию [25]. Динамика же содержания НК в плазме крови у крыс обеих линий практически одинакова. Исходное содержание НЭЖК у крыс с ожирением достоверно выше, чем в группе контроля, однако степень снижения, минимальный уровень НЭЖК практически одинаков.

Эти данные означают, что формирование синдрома ИР физиологично и НК может нивелировать (устранить) факторы гуморальной регуляции, которые определяют резистентность клеток к инсулину. ИР в подавляющем числе клинических наблюдений — чисто функциональное нарушение регуляции метаболизма. Основные нарушения, которые в клинике инициируют синдром ИР: а) перегрузка вначале пула ВЖК и далее пула адипоцитов даже физиологичными олеиновыми ТГ, не говоря уже о кинетически менее активных в реакции липолиза пальмитиновых ТГ; б) формирование эндоплазматического стресса и гибель жировых клеток по типу апоптоза в рамках паракринно регулируемых сообществ ВЖК и адипоцитов; в) активация на уровне организма синтеза ядрами гипоталамуса лептина и адипонектина; оба гуморальных медиатора компенсаторно активизируют липолиз в ВЖК и адипоцитах и г) формирование в пуле ВЖК и/или адипоцитах биологической реакции воспаления.

Иницирует биологическую реакцию воспаления гибель клеток по типу апоптоза, образование телец апоптоза и нарушение биологической функции эндозоло-

гии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогенами, инициаторами биологической реакции воспаления, в том числе и в β -клетках поджелудочной железы [26]. В большинстве случаев при нормализации в первую очередь биологической функции трофологии функциональные нарушения у многих пациентов можно устранить. И нет никаких оснований именовать ИР сахарным диабетом 2-го типа; патогенез его обусловлен нарушением структуры рецептора к инсулину, а не является функциональным. К тому же, при длительном, многолетнем синдроме ИР, при гиперинсулинемии, истощении функции β -клеток островков формируется сахарный диабет 1-го, а не 2-го типа.

Основное и возможное дополнительное, позитивное действие никотиновой кислоты. НК обладает коротким полупериодом жизни *in vivo*, примерно 2 мин пребывания в плазме крови при однократном введении в концентрации ≈ 1 мкМ НК/кг массы тела. НК, как агонист G-рецепторов на плазматической мембране жировых клеток, вызывает: а) ц-АМФ зависимое ингибирование активности ГЗЛ; б) ингибирование гидролиза ТГ в жировых клетках; в) уменьшение освобождения НЭЖК из жировых клеток; г) максимальное понижение содержания НЭЖК в плазме крови; д) активацию поглощения клетками глюкозы; е) повышение чувствительности к гормону в зависимых от инсулина клетках и ж) снижение секреции инсулина β -клетками островков. Увеличение при приеме НК действия инсулина, снижение гиперинсулинемии определено: а) действием НК; б) блокадой липолиза в ВЖК и в) снижением содержания НЭЖК в плазме крови. Каждое понижение содержания НЭЖК при действии всех факторов уменьшает: а) гиперинсулинемию; б) гипертриглицеридемию и в) гипергликемию. Последнее происходит в результате активации поглощения глюкозы инсулинозависимыми клетками и в меньшей мере филогенетически ранними ВЖК.

Реально полагать, что действие НК может быть сопряжено и с влиянием G-рецепторов на иные функции *in vivo*, функцию Толл-подобных рецепторов филогенетически ранних макрофагов [27]. При действии НК макрофаги жировой ткани понижают секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 и -6, фактор некроза опухоли, факторы роста, хемокины). Одновременно НК ингибируют в циркулирующих нейтрофилах НАДФ-зависимое образование и секрецию активных форм O_2 [28] и биологическую реакцию метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция. Вероятно, и непрямым действием НК *in vivo* может предотвратить формирование ИР.

Активация поглощения клетками глюкозы сопряжена с повышением потребления O_2 . Происходит это при фосфорилировании поглощенной глюкозы при действии гексокиназы (глюкокиназы), при превращении глюкозы в глюкозо-6-фосфат; для реакции требуется молекула O_2 . Через глюкозные транспортеры (ГЛЮТ1 — ГЛЮТ4) глюкозо-6-фосфат покинуть клетки уже не может. При необходимости дополнительного количества O_2 инсулин активизирует микроциркуляцию и перфузию инсулинозависимых тканей, регулируя биологическую реакцию «метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция» [29]. Гормон активирует раннюю биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации, синтез монослоем эндотелия артериол вазодилататора оксида азота (NO). При этом НК, изменяя гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла, увеличивает перфузию тканевой кислородом.

НК может ингибировать активность диацилглицерол-О-ацилтрансферазы-2 в печени [30]; это понижает синтез ТГ и секрецию олеиновых и пальмитиновых ЛПОИП в кровотоке. НК может ингибировать и активность постгепариновой ЛПЛ в плазме крови и синтез кофактора апоС-II. Разделение ТГ на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые, а также и иные ТГ, мы провели на основании той ЖК, которая этерифицирована с вторичной спиртовой группой трехатомного спирта глицерина в sn-2. Вторичную спиртовую связь в sn-2 в ТГ не гидролизует панкреатическая липаза в тонком кишечнике; ее не может гидролизовать и постгепариновая ЛПЛ в крови в составе пальмитиновых и олеиновых лигандных ЛПОИП. Не гидролизует эфирную связь в sn-2 и печеночная глицеролгидролаза в составе линолевых и линоленовых ЛПОИП и ЛПНП. Физиологично в крови натошак не бывает ни пальмитиновых, ни олеиновых ЛПНП; их все в форме лигандных, одноименных ЛПОИП, поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [31]. Активируют ГЗЛ в жировых клетках, в первую очередь в ВЖК, секретированные в межклеточную среду гормоны с липолитическим действием: адреналин, кортизол, соматотропный гормон, эстрогены. Секреция их эндокринными железами небыстро, но возрастает и после инфузии НК [32, 33].

Действие НК — результат экспрессии в жировых клетках генов, которые регулируют синтез ГЗЛ, гидролиз ТГ и обеспечивают ЖК (субстратами для выработки энергии) все клетки во время реализации *in vivo* биологической реакции эндотрофии. В частности, НК ингибирует экспрессию гена, который активирует синтез ц-АМФ и липолиз. Одновременно НК снижает экспрессию генов, которые усиливают синтез ферментов этерификации ЖК спиртом глицерином с образованием ТГ. Окончание введения НК и компенсаторное регуляторное действие *in vivo* нейрогуморальных медиаторов вначале выражено усиливает, а позже компенсаторным путем возвращает на физиологичный уровень содержание в плазме крови НЭЖК [23].

В экспериментах на крысах сочетание гипопизектомии и билатеральной адреналэктомии предотвращает активацию липолиза при действии НК. В регуляции биологической реакции компенсации задействованы аденогипофиз, надпочечники с корковым и мозговым слоями эпителиальных клеток. НК экспрессирует синтез клетками рецепторов активности пролиферации пероксином (РАПП) на мембране ядра и окисление ЖК, в частности в макрофагах. Специфичные места связывания (G-рецепторы) выявлены на мембране адипоцитов. Поглощение клетками кетоновых тел, β-гидроксипутирата инициировано теми же рецепторами, которые связывает НК [14]. При приеме *per os*, энтероциты всасывают НК медленно; максимальное содержание в плазме крови достижимо за 30—60 мин. НК частично метаболизируют клетки печени с образованием N-метилникотинамида; часть НК нефроны экскретируют в окончательную мочу в свободном виде. НК вызывает выраженную вазодилатацию артериол в самом большом органе *in vivo* в коже; гиперемия кожных покровов наиболее выражена на лице. Вызывает афизиологичную реакцию в коже — образование эфиров НК: пропил-, этил-, бензил- эфиры НК; время жизни их составляет несколько часов. Вызывает ее, мы полагаем, блокада синтеза и секреции клетками эндотелия вазоконстриктора эндотелина.

Никотиновая кислота и афизиологичный липоидоз инсулинозависимых клеток. Функционально важное действие НК — уменьшение в клетках афизиологично депонированных МЖК + НЖК в форме пальмитиновых ТГ в цитоплазме поперечнополосатых, скелетных миоцитов, кардиомиоцитов и β-клеток островков, предотвращая формирование афизиологичного липоидоза — накопление в цитоплазме ЖК в форме пальмитиновых ТГ [34]. Важно понять, почему филогенетически поздние инсулинозависимые скелетные миоциты депонируют в цитоплазме столь большое количество глюкозы в форме гидрофильного гликогена и физиологично не запасают (перестают запасать) гидрофобные НЖК + МЖК в форме неполярных ТГ.

Мы полагаем, что инсулин, совершенствуя биологическую функцию локомоции, на ступенях филогенеза разобщает два функциональных процесса: а) депонирование субстратов — НЖК и МЖК для окисления в митохондриях скелетных миоцитов инсулин инициирует в адипоцитах; б) β-окисление же запасенных адипоцитами ЖК инсулин реализует в скелетных миоцитах в биологической функции сокращения; сами же миоциты и кардиомиоциты депонирования ЖК в форме ТГ не осуществляют [35].

По окончании биологической реакции экзотрофии, биологической функции трофологии (приема пищи) накопленный в скелетных миоцитах гликоген занимает на микропрепарате до 40% площади кардиомиоцита. После интенсивной физической нагрузки гликогена в миоцитах остается на порядок меньше ≈ 3%. Можно полагать, что накопление в кардиомиоцитах гидрофильного гликогена не мешает исполнению функции миоцитов — реципрокному сокращению миофибрилл. Формирование же липоидоза кардиомиоцитов, накопление в цитоплазме гидрофобных МЖК + НЖК в форме «капель» ТГ, вероятно, нарушает сокращение кардиомиоцитов вплоть до формирования афизиологичных явлений кардиомиопатии. Накопление ТГ в цитоплазме кардиомиоцитов, поперечнополосатых миоцитов, в β-клетках островков *pancreas* и, вероятно, в макрофагах Купфера, расценивают как проявление синдрома ИР. НК способствует регрессии стенозирующих, атеротромботических, мягких «бляшек» в интима артерий эластического типа. Результат — низкий уровень секреции в кровотоке и межклеточную среду НЖК + МЖК в форме полярных НЭЖК.

На плазматической мембране жировых клеток НК связывают G-белок-опосредованные рецепторы, действующим фактором которых является ц-АМФ. При реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции эндотрофии (вне приема пищи) НЭЖК, которые секретируют жировые клетки и активно поглощают гепатоциты, и служат субстратом для этерификации глицерином, для синтеза олеиновых и пальмитиновых ТГ, формирования при действии апоВ-100 одноименных пальмитиновых, олеиновых ЛПОИП и секреции их в кровотоке.

Избыток в пище пальмитиновой НЖК и афизиологичный липоидоз инсулинозависимых клеток. Липоидоз — накопление (афизиологичное депонирование) ЖК в форме ТГ в специализированных, инсулинозависимых клетках, сформированных на поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции. Инсулин сосредоточил депонирование субстратов для β-окисления только в адипоцитах и ограничил запаса-

сание МЖК + НЖК в сократительных клетках. Скелетные миоциты и кардиомиоциты запасают в цитоплазме глюкозу в форме гликогена и практически не депонируют ЖК как ТГ. Возможно, гидрофобные капли ТГ в какой-то мере сдерживают (мешают) функции сокращения миофибрилл? Тем не менее, при незначительном депонировании ЖК в форме ТГ в сократительных клетках, активность реакций липолиза стала ниже. И если в пище и *in vivo* повышено содержание пальмитиновой НЖК, формируемые в зависимых от инсулина клетках, пальмитиновые ТГ длительно (навсегда) остаются в цитоплазме сократительных клеток, формируя афизиологичный липоидоз.

Основу низкой реакционной способности пальмитиновой НЖК составляет: а) высокая гидрофобность длинноцепочечной С16: 0 пальмитиновой НЖК и низкое проведение митохондриями пальмитиновой НЖК через наружную мембрану митохондрий и при функции специфичного транспортера (карнитинпальмитоил ацил-трансфераза) и медленного вхождения в матрикс митохондрий [36]. Высокая гидрофобность служит основой и низкой константы скорости β -окисления пальмитиновой НЖК в матриксе митохондрий, основой малоэффективного образования ацетил-КоА, который оксалацетат вводит в цикл Кребса. В итоге происходит низкоэффективная наработка митохондриями АТФ.

При жизни многие миллионы лет в водах мировых океанов содержание в пище экзогенной пальмитиновой НЖК не превышает 15% всего количества ЖК. Этот физиологичный уровень продиктован условиями внешней среды, характером питания, особенностями индукции субстратом в биологической функции трофологии. Если эндогенно синтезированной пальмитиновой НЖК + ее содержание в пище выше, чем содержание олеиновой МЖК, *in vivo* формируется малоэффективный, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. Для него характерен постоянный дефицит энергии (низкое образование АТФ в митохондриях); АТФ постоянно не хватает для реализации биохимических реакций метаболизма. К тому же, пальмитиновые триглицериды среди всех ТГ — наиболее неоптимальный субстрат для ферментов липолиза как в составе ЛП в плазме крови, так и в цитоплазме клеток.

Пальмитиновую НЖК медленно поглощают митохондрии из цитоплазмы клеток; происходит это и в скелетных миоцитах; окислению пальмитиновой НЖК далее в матриксе митохондрий происходит с низкой константой скорости реакции. Можно полагать, что второе качество определяет первое: неэффективное окисление пальмитиновой НЖК в матриксе митохондрий и становится причиной малоэффективного, даже активированного поглощения ее митохондриями по градиенту концентрации. Можно обоснованно говорить, что физико-химические свойства С16: 0 пальмитиновой насыщенной, тугоплавкой (точка плавления +63°C) — основа того, что ее с низкой активностью поглощают митохондрии и столь же медленно реализуют ее β -окисление. Пальмитиновая НЖК неэффективно обеспечивает наработку ацетил-КоА; он медленно вступает в цикл Кребса, формируя постоянный дефицит субстрата для наработки АТФ.

Неэффективным поглощением пальмитиновой НЖК митохондриями и медленной скоростью окисления ее в матриксе не исчерпывают все нежелательные физико-химические параметры. Если мы расставим пальмити-

новые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ крови и ее кофактора апоС-II, получится последовательность:

ППП — ППО — ПОП — ОПП — ООП — ООО

(пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол, пальмитоил-пальмитоил-олеат, пальмитоил-олеил-пальмитат, олеил-пальмитоил-пальмитат, олеил-олеил-пальмитат, олеил-олеил-олеат глицерол). Эта последовательность включает в количественном отношении все большие индивидуальные ТГ; к ним надо добавить небольшие количества стеариновых, линолевых и линоленовых ТГ. Однако ЛПОИП не содержат линолевые и линоленовые ТГ, стеариновые же — это отчасти экзогенные, но и промежуточный метаболит при синтезе эндогенной ϕ -9 С18:1 олеиновой МЖК.

На основании наших исследований и данных литературы мы предлагаем рассматривать изменения в спектре ТГ. При нежелательном сдвиге влево в ЛПОИП возрастает количество пальмитиновых ТГ вплоть до крайне афизиологичного ППП. При функционально позитивном сдвиге влево в ЛПОИП возрастает содержание олеиновых ТГ вплоть до наиболее физиологичного ТГ как ООО. Используя современные методы флуидной, жидкостной хроматографии, в плазме крови здоровых людей натощак можно определить около 45 индивидуальных ТГ.

Характеризуя физико-химические свойства ППП, укажем на температуру плавления, равную +49°C; это позволяет понять сколь трудно *in vivo* осуществить гидролиз этого ТГ. В противоположность этому, температура плавления ООО составляет -15°C; скорость гидролиза его в ЛПОИП, в крови при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II наиболее высока. Заметим, что разница между температурой плавления ППП и ООО составляет более 60°C; этот физико-химический параметр и определяет кинетику гидролиза индивидуальных ТГ. В приведенной последовательности температура плавления двух соседних ТГ изменяется $\approx 10^\circ\text{C}$; в такой же мере, можно полагать, понижается и константа скорости гидролиза ТГ в крови, в апоВ-100 ЛП при действии постгепариновой ЛПЛ. Данных о константе скорости гидролиза индивидуальных ТГ в литературе нет [37]. В такой же физико-химической зависимости происходит и гидролиз ТГ при действии гормонозависимой липазы в ВЖК и инсулинозависимой липазы в подкожных адипоцитах. Можно полагать, что инсулин одновременно со специфичным, функциональным ингибированием липолиза в адипоцитах отчасти ингибирует липолиз и в иных инсулинозависимых клетках. Это, мы полагаем, можно рассматривать как еще одну «несогласованность регуляции» метаболизма на фоне «относительного биологического совершенства» организмов.

Чем выше отношение: а) олеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК, б) олеиновые/пальмитиновые ТГ и в) олеиновые/пальмитиновые ЛПОИП в плазме крови, тем ниже ХС-ЛПНП, а гипертриглицеридемия менее выражена и менее продолжительна. Из последовательности индивидуальных пальмитиновых и олеиновых ТГ, которая приведена выше, можно понять, чем больше «сдвиг влево», в сторону более насыщенных ТГ вплоть до ППП, тем выше уровень ХС-ЛПНП. И наоборот, чем более выражен сдвиг вправо, с преобладанием олеиновых ТГ вплоть до ООО, тем менее значительным и длительным будет по-

вышение ХС-ЛПНП и выражена гипертриглицеридемия [35]. Короче говоря, чем выше содержание пальмитиновой НЖК в пище, тем более высоким будет ХС-ЛПНП. Когда в лаборатории определяют содержание ХС-ЛПНП при повышенном уровне ТГ в плазме крови, происходит измерение не физиологично высокого уровня спирта ХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП; это высокое содержание ХС в афизиологичных пальмитиновых, безлигандных ЛПНП. Пальмитиновых ЛПНП физиологично в крови не бывает.

Действие инсулина и инсулиномиметическая активность никотиновой кислоты. Говоря об общности регуляторного, гормонального действия инсулина и о инсулиномиметическом действии НК, важно сопоставить не только факты, которые указывают на их схожесть, но и то, что определяет различие действия гормона и витамина. Объединяет их одно — оба они ингибиторы гидролиза ТГ в жировых клетках *in vivo*, однако имеются и существенные отличия, и не только в том, что пулы жировых клеток, в которых они ингибируют липолиз, разделены в филогенезе миллионами лет.

Ранняя на ступенях филогенеза никотиновая кислота, витамин РР, связывается с G-рецепторами ц-АМФ на мембране ВЖК и ингибирует липолиз; филогенетически ВЖК — более ранние, чем адипоциты, и рецепторов к инсулину на мембране не имеют. НК, более вероятно, служит ингибитором липолиза в пуле ВЖК сальника и забрюшинной клетчатки. На ступенях филогенеза гидролиз ТГ в инсулинозависимых клетках ингибирует инсулин, а в пуле филогенетически ранних ВЖК — никотиновая кислота.

Все гиполлипидемические препараты в биологической функции трофологии (функции питания) воздействуют на метаболизм ЖК и глюкозы, как и инсулин в биологической реакции экзотрофии, после еды. НК реализует свое действие во время иной биологической реакции — эндотрофии, в период отсутствия приема пищи, когда все НЭЖК для реализации в первую очередь биологической функции гомеостаза, освобождаются только из ВЖК.

Все гиполлипидемические препараты нормализуют превращения в кровотоке главным образом пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, которые образованы в биологической реакции экзотрофии из ТГ при этерификации ЖК пищи. Происходит это путем усиления гидролиз ТГ в ЛПОНП, активации формирования апоЕ/В-100-лиганда и поглощения только инсулинозависимыми клетками лигандных ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. НК же ингибирует формирование в гепатоцитах ЛПОНП, которые образуются из ЖК, освобождаемых из ВЖК в ходе реализации биологической реакции эндотрофии. Таким образом, все гиполлипидемические препараты активируют гидролиз ТГ в составе ЛП в крови, формирование лигандных ЛПОНП и ЛПНП и поглощение их клетками. В отличие от них НК уменьшает число формируемых гепатоцитами ЛПОНП из тех ЖК, которые освобождены из ВЖК в реализации биологической функции гомеостаза.

Действие ни одного из гиполлипидемических препаратов не приводит к снижению содержания НЭЖК в плазме крови, ниже нижней физиологичной границы гомеостаза. Только НК столь выраженно блокирует липолиз в ВЖК, что *in vivo* происходит активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации с целью повысить содержание

НЭЖК. Физиологично это происходит путем активации гидролиза ТГ в ВЖК при действии филогенетически более ранних гормонов, в первую очередь катехоловых аминов.

Секреция инсулина и блокирование гормоном липолиза в зависимых от инсулина клетках происходит только во время реализации биологической реакции экзотрофии, после еды. НК же ингибирует липолиз в жировых клетках, в первую очередь в биологической реакции эндотрофии.

В биологической реакции экзотрофии инсулин ингибирует липолиз в адипоцитах и переключает обеспечение всех клеток субстратами для наработки энергии за счет метаболизмэкзогенных ЖК и глюкозы пищи. При избытке в пище пальмитиновой НЖК и транс-форм МЖК, при формировании малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК *in vivo*, при низком уровне наработки митохондриями АТФ все клетки в биологической реакции экзотрофии испытывают дефицит энергии. В этих условиях, при активации ранней в филогенезе биологической функции адаптации, катехоловые амины активируют гидролиз ТГ в ВЖК. Никотиновая кислота физиологично ингибирует гидролиз ТГ в ВЖК. Действие НК *in vivo* обоснованно считать инсулиномиметическим. Единообразие биологического действия экзогенной НК и эндогенного инсулина позволяет осознать, что основой гипогликемического действия инсулина является его гиполлипидемическая активность, ингибирование липолиза в филогенетически поздних, инсулинозависимых адипоцитах и понижение в крови содержания НЭЖК. Никотиновая кислота проявляет инсулиномиметическое действие, блокируя, как и инсулин, липолиз в жировых клетках. Основное же контринсулярное действие *in vivo* проявляет экзогенная + эндогенная насыщенная пальмитиновая ЖК. Биологическая роль инсулина состоит в первую очередь в регуляции метаболизма ЖК, главным образом НЭЖК, и только во вторую очередь — в активации поглощения зависимыми от инсулина клетками глюкозы через глюкозные транспортеры 4 (ГЛЮТ4).

Для какой же цели сократительные скелетные миоциты и кардиомиоциты при действии инсулина активно поглощают глюкозу через ГЛЮТ4 и накапливают гликоген в цитоплазме филогенетически поздних клеток? Мы полагаем, что сократительные клетки накапливают гликоген с целью использования глюкозы как субстрата в новом в филогенезе синтезе *in situ de novo* — в синтезе ϕ -9 олеиновой МЖК. Иницировано это действие инсулином исходя из того, что митохондрии подвергают эту МЖК β -окислению в матриксе с наиболее высокой константой скорости реакции. Это обусловлено специфичными физико-химическими свойствами ϕ -9 олеиновой МЖК, расположением в цепи ЖК двойной связи, что обеспечивает максимальную эффективность наработки АТФ и позволяет преодолеть пиковые физические нагрузки.

Имеются все основания основным контринсулярным воздействием факторов внешней среды *in vivo* в рамках метаболических пандемий считать избыточное количество в пище НЖК + транс-форм МЖК, главным образом избыток в пище С16: 0 пальмитиновой НЖК; содержание ее превышает физиологичное, сформированное на ступенях филогенеза при жизни в водах мировых океанов. Миллионы лет при жизни в океане и после выхода на сушу система ЛП может физиоло-

гично переносить к клеткам в гидрофильной межклеточной среде не более 15% выражено гидрофобной пальмитиновой НЖК от всего количества получаемых с пищей ЖК. Это определено физико-химическими, индивидуальными особенностями пальмитиновой НЖК, в частности высокой ее гидрофобностью и высокой температурой плавления +63°C.

Мы полагаем, что на ступенях филогенеза последовательно отработано три варианта метаболизма ЖК каждый раз: а) с большей «кинетической эффективностью» биологической функции локомоции [38]; б) с большей наработкой митохондриями АТФ в единицу времени; в) со все большей эффективностью функциональной активности митохондрий.

Наиболее рано на ступенях филогенеза сформирован низкоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; обусловлено это действием факторов внешней среды — жизни в условиях первичного магниевого океана с температурой изоволюметрического интервала воды +36—42°C. При доминировании *in vivo* пальмитиновой НЖК на ранних ступенях филогенеза у древних архей иных ЖК было мало. В «наследство» от архей приматам и *Homo sapiens* досталась способность каждой из клеток *in vivo*, из ацетил-КоА, без освобождения промежуточных метаболитов в цикле Линнена при действии синтазы ЖК образовывать только пальмитиновую НЖК.

На более поздних ступенях филогенеза, при жизни во втором (калиевом) и в третьем (натриевом, существующим и поныне) мировом океане, при становлении функции движения, при больших затратах энергии клетки отработали более производительный вариант синтазы АТФ при окислении митохондриями, главным образом, экзогенной ω -6 олеиновой МЖК.

На поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции (движение за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов) и действия инсулина, гормон стал активировать поглощение клетками глюкозы и синтез из нее эндогенной ω -9 олеиновой МЖК. В силу индивидуальных физико-химических параметров митохондрии окисляют ее, мы обоснованно полагаем, с наиболее высокой константой скорости β -окисления. Нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, избыток в пище пальмитиновой НЖК — основная причина столь высокой частоты функционального нарушения — синдрома ИР. При этом нет никаких оснований называть функциональный синдром резистентности к инсулину — сахарным диабетом 2-го типа.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4—11, 13—30, 32—36 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.—Тверь: Изд-во «Триада»; 2009.
2. Сverdlov E.D. Системная биология и персонализированная медицина. Быть или не быть? *Российский физиологический журнал*. 2014; 100(5): 505—23.
3. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты,*

триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин (патогенез, диагностика, профилактика, основы лечения). М.: ИНФРА-М; 2015.

12. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2014.
31. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
37. Брокерхоф Ч., Дженсен Р. *Липолитические ферменты*. М.: Мир; 1978.
38. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.:Издательство «Наука»; 1979.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Biological functions (exotrophy, homeostasis, endoecology), biological response (urinary, inflammation, transcytosis) and pathogenesis of hypertension*. [Biologicheskie funktsii (ekzotrofiya, gomeostaz, endoekologiya), biologicheskie reaktsii (ekskreziy, vospaleniye, tranzitoz) i patogenez arterial'noy gipertonii.] Moscow—Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2009. (in Russian)
2. Sverdlov E.D. Systems biology and personalized medicine. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal*. 2014; 100(5): 505—23. (in Russian)
3. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelushkina V.A. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, and insulin (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment foundations). [Girnyie kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperglikemiya i insulin (patogenez, diagnostika, profilaktika, osnovy lecheniya).] Moscow: INFRA-M; 2015. (in Russian)
4. Lee M.J., Wu Y., Fried S.K. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol. Aspects. Med.* 2013; 34(1): 1—11.
5. Walch L., Čopič A., Jackson C.L. Fatty acid metabolism meets organelle dynamics. *Dev. Cell*. 2015; 32(6): 657—8.
6. Gille A., Frik T., Bodor F.T., Ahmed K., Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 48: 79—106.
7. Hellmuth C., Demmelmair H., Schmitt I., Peissner W., Blüher M., Koletzko B. Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition. *PLoS One*. 2013; 8(10): e74927.
8. Ahlstrom C., Peletier L.A., Jansson-Löfmark R., Gabrielsson J. Feedback modeling of non-esterified fatty acids in rats after nicotinic acid infusions. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2011; 38(1): 1—24.
9. Carlson L.A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J. Intern. Med.* 2005; 258(2): 94—114.
10. Ruparelina N., Digby J.E., Choudhury R.P. Effects of niacin on atherosclerosis and vascular function. *Curr. Opin. Cardiol.* 2011; 26(1): 66—70.
11. Offermanns S. The nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a new therapeutic target. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2006; 27(7): 384—90.
12. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics*. *Diabetes*. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharniy diabet.] Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
13. Levy G. *Integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicokinetics in rational drug development, the case for preclinical pharmacodynamics*. New York: Plenum Press. 1993.
14. Bodor E.T., Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153 (Suppl. 1): S68—75.
15. Tapani S., Almquist J., Leander J., Ahlström C., Peletier L.A., Jirstrand M., Gabrielsson J. Joint feedback analysis modeling of non-esterified fatty acids in obese Zucker rats and normal Sprague-Dawley rats after different routes of administration of nicotinic acid. *J. Pharm. Sci.* 2014; 103(8): 2571—84.
16. Tunaru S., Kero J., Schaub A., Wufka C., Blaukat A., Pfeffer K. et al.

- PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med.* 2003; 9(3): 352—5.
17. Wise A., Foord S.M., Fraser N.J., Barnes A.A., Elshourbagy N., Eilert M. et al. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(11): 9869—74.
 18. Frayn K.N., Shadid S., Hamrani R., Humphreys S.M., Clark M.L., Fielding B.A. et al. Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition. *Am. J. Physiol.* 1994; 266(3Pt1): E308—17.
 19. Koutsari C., Ali A.H., Mundi M.S., Jensen M.D. Storage of circulating free fatty acid in adipose tissue of postabsorptive humans: quantitative measures and implications for body fat distribution. *Diabetes.* 2011; 60(8): 2032—40.
 20. Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; 31(6): 1120—4.
 21. Ferramosca A., Zara V. Dietary fat and hepatic lipogenesis: mitochondrial citrate carrier as a sensor of metabolic changes. *Adv. Nutr.* 2014; 5(3): 217—25.
 22. Mas S., Martinez-Pinna R., Martín-Ventura J.L., Pérez R., Gomez-Garre D., Ortiz A. et al. Local non-esterified fatty acids correlate with inflammation in atheroma plaques of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010; 59(6): 1292—301.
 23. Oh Y.T., Oh K.S., Choi Y.M., Jokiaho A., Donovan C., Choi S. et al. Continuous 24-h nicotinic acid infusion in rats causes FFA rebound and insulin resistance by altering gene expression and basal lipolysis in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300(6): E1012—21.
 24. Poynten A.M., Gan S.K., Kriketos A.D., O'Sullivan A., Kelly J.J., Ellis B.A. et al. Nicotinic acid-induced insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content. *Metabolism.* 2003; 52(6): 699—704.
 25. Kroon T., Kiellstedt A., Gabrielsson J., Oakes N.D. Dosing profile profoundly influences nicotinic acid's ability to improve metabolic control in rats. *J. Lipid. Res.* 2015; 56(9): 1679—90.
 26. Wang Y., Wang P.Y., Takashi K. Chronic effects of different non-esterified fatty acids on pancreatic islets of rats. *Endocrine.* 2006; 29(1): 169—73.
 27. Hara N., Yamada T., Shibata T., Osago H., Hashimoto T., Tsuchiya M. Elevation of cellular NAD levels by nicotinic acid and involvement of nicotinic acid phosphoribosyltransferase in human cells. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(34): 24574—82.
 28. Digby J.E., Martinez F., Jefferson A., Ruparelina N., Chai J., Wamil M. et al. Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in human monocytes are mediated by GPR109A dependent mechanisms. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(3): 669—76.
 29. Florian J.P., Pawelczyk J.A. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin. Sci. (Lond).* 2009; 118(1): 61—9.
 30. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101(8A): 20B—26B.
 31. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Atheroscleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 32. O'Neill M., Watt M.J., Heigenhauser G.J., Spriet L.L. Effects of reduced free fatty acid availability on hormone-sensitive lipase activity in human skeletal muscle during aerobic exercise. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2004; 97(5): 1938—45.
 33. Watt M.J., Holmes A.G., Steinberg G.R., Mesa J.L., Kemp B.E., Febbraio M.A. Reduced plasma FFA availability increases net triacylglycerol degradation, but not GPAT or HSL activity, in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287(1): E120—7.
 34. Daniele G., Eldor R., Merovci A., Clarke G.D., Xiong J., Tripathy D. et al. Chronic reduction of plasma free fatty acid improves mitochondrial function and whole-body insulin sensitivity in obese and type 2 diabetic individuals. *Diabetes.* 2014; 63(8): 2812—20.
 35. Lim J.H., Lim J.H., Gerhart-Hines Z., Dominy J.E., Lee Y., Kim S., Tabata M. et al. Oleic acid stimulates complete oxidation of fatty acids through protein kinase A-dependent activation of SIRT1-PGC1 α complex. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(10): 7117—26.
 36. Hirabara S.M., Silveira L.R., Abdulkader F., Carvalho C.R., Procopio J., Curi R. Time-dependent effects of fatty acids on skeletal muscle metabolism. *J. Cell. Physiol.* 2007; 210(1): 7—15.
 37. Brokerkhof Ch., Dgensen R. *Lipoliticheskiye fermenty*. Moscow: Mir. 1978; 219—40. (in Russian)
 38. Schnol S.E. *Physical and chemical factors of biological evolution. [Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii]*. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1979. (in Russian)

Поступила 01.12.16
Принята к печати 29.12.16

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта: www.medlit.ru/journalsview/lab

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене. Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.