

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.5-006.39-092:612.015

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Рожкова Т.А.<sup>1</sup>, Самоходская Л.М.<sup>2</sup>

### НАРУШЕНИЕ ЕДИНЕНИЯ СОПРЯЖЕННЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В СИНТЕЗЕ ЭНДОГЕННОЙ $\Omega$ -9 ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ, СТЕАРИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ И ПАТОГЕНЕЗ ЭРУПТИВНЫХ КСАНТОМ

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ «Московский государственный университет», Москва

*Эруптивные ксантомы образованы in vivo при реализации биологической функции эндоэкологии. Сформировали их в тканях ранние в филогенезе оседлые макрофаги при поглощении секретированных гепатоцитами афизиологичных стеариновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) с высоким содержанием одноименных триглицеридов (ТГ), вплоть до тристеарата. В этих ЛПОНП, в силу афизиологично высокой гидрофобности, стеариновые ТГ не гидролизует постгепариновая ЛППЛ, они не ассоциируют apoE и не формируют apoE/B-100 лиганд. Образование стеариновых ЛПОНП произошло при нарушении в гепатоцитах функции сопряженных биохимических реакций в синтезе физиологичной  $\omega$ -9 олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). Для синтеза эндогенной олеиновой МЖК поздний в филогенезе инсулин экспрессирует два фермента сопряженных биохимических реакций: пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу, активируя синтез ЖК по пути: глюкоза → эндогенная пальмитиновая НЖК → стеариновая НЖК → олеиновая МЖК. Разобщение ферментов сопряженного синтеза образует в гепатоцитах избыток стеариновой НЖК, стеариновых ТГ и одноименных афизиологичных ЛПОНП. При ингибировании второго фермента первый продолжает активно нарабатывать стеариновую НЖК, которую второй (уже не сопряженный фермент) не превращает в олеиновую МЖК. Поглощая афизиологичные, безлигандные стеариновые ЛПОНП в биологической реакции эндоэкологии, филогенетически ранние макрофаги превращаются в пенные клетки, инициируя афизиологичную биологическую реакцию транскитоза, биологическую реакцию воспаления, биологическую реакцию апоптоза и формирование эруптивных ксантом. Липиды эруптивных ксантом: эндогенные стеариновые ТГ как тристеарат, трипальмитат, экзогенные каротиноиды, фосфолипиды и неэтерифицированный холестерин.*

**Ключевые слова:** эруптивные ксантомы; стеариновая жирная кислота; макрофаги; тристеарин; сопряженные биологические реакции.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Рожкова Т.А., Самоходская Л.М. Нарушение единения сопряженных биохимических реакций в синтезе эндогенной  $\omega$ -9 олеиновой кислоты. Резистентность к инсулину, стеариновые триглицериды и патогенез эруптивных ксантом. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(2): 68-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-68-77>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Rozhkova T.A.<sup>1</sup>, Samokhodskaya L.M.<sup>2</sup>

THE DISTURBANCE OF UNIFICATION OF COUPLED BIOCHEMICAL REACTIONS IN SYNTHESIS OF ENDOGENOUS  $\Omega$ -9 OLEIC ACID. THE RESISTANCE TO INSULIN, STEARIC TRIGLYCERIDES AND PATHOGENESIS OF ERUPTIVE XANTHOMATA

<sup>1</sup>The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

<sup>2</sup>The Lomonosov Moscow State University

*The eruptive xanthomata are formed in vivo under realization of biological function of endoecology. The xanthomata are formed in tissues by early in phylogenesis resident macrophages at absorption of secreted by hepatocytes aphysiologic stearic lipoproteins of very low density with high content of the same name triglycerides down to tristearate. In these lipoproteins of very low density, by force of aphysiologically high hydrophobicity, stearic triglycerides are not hydrolyzed by post-heparin lipoproteinlipase. They both do not associate apoE and form apoE/B-100 ligands. The formation of stearic lipoproteins of very low density occurred at impairment of function of coupled biochemical reactions in synthesis of physiological  $\omega$ -9 oleic mono unsaturated fatty acid in hepatocytes. To synthesise endogenous oleic mono unsaturated fatty acid the late in phylogenesis insulin expresses two enzymes of coupled biochemical reactions: palmitoyl-CoA-elongase and stearyl-CoA-desaturase, activating synthesis of fatty acids following the path glucose–endogenous palmitic unsaturated fatty acid–stearic unsaturated fatty acid–oleic mono unsaturated fatty acid. The uncoupling of enzymes of coupling synthesis forms in hepatocytes surplus of stearic mono unsaturated fatty acid, stearic triglycerides and of the same name aphysiologic lipoproteins of very low density. During inhibition of the second enzyme the first one continues to actively produce stearic unsaturated fatty acid which the second enzyme, already uncoupled, does not convert into oleic unsaturated fatty acid. By absorbing aphysiologic ligand-free stearic lipoproteins of very low density in biologic reaction of endoecology, phylogenetically early macrophages convert into foam cells initiating aphysiologic biological reaction of transcytosis, biologic reaction of inflammation, biologic reaction of apoptosis and formation of eruptive xanthomata. The lipids of eruptive xanthomata: such endogenous stearic triglycerides as tristearate, tripalmitate, exogenous carotenoids, phospholipids and unesterified cholesterol.*

**Для корреспонденции:** Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**Key words:** *eruptive xanthomata; stearic fatty acid; macrophage; tristearate; coupled biologic reactions.*

**For citation:** Titov V.N., Rozhkova T.A., Samokhodskaya L.M. The disturbance of unification of coupled biochemical reactions in synthesis of endogenous  $\omega$ -9 oleic acid. The resistance to insulin, stearic triglycerides and pathogenesis of eruptive xanthoma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (2): 68-77. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-68-77>*

**For correspondence:** Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of Institute of clinical cardiology of the Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia. e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

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

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 21.03.2016  
Accepted 15.04.2016

Ксантомы — осложнения высокой гиперлиппротеинемии (ГЛП): нарушение *in vivo* метаболизма жирных кислот (ЖК), липидов и переноса их в составе липопротеинов (ЛП) [1]. Липидами являются все ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. Определять индивидуальные ЖК в биологических средах в плазме крови не столь просто. Число физиологично значимых, индивидуальных ЖК *in vivo* не превышает всего-то трех десятков; физико-химические свойства и биологическая, биохимическая роли их выражены разные, а количественное определение сложно. Исходя из этого, лаборатории клинической биохимии содержание ЖК не определяют; клинические биохимики ограничиваются более простым биохимическим, энзиматическим определением концентрации спиртов — глицерин и спирт холестерина (ХС) [2].

Спирты, формирующие неполярные эфиры ЖК: трехатомный, гидрофильный спирт глицерин и одноатомный, циклический спирт ХС. В реакции этерификации глицерин + три ЖК (одинаковые или разные) происходит образование триглицеридов (ТГ); в реакции спирт ХС + ЖК образуются эфиры холестерина (ЭХС). Количество ТГ *in vivo* в сотни раз превышает количество ЭХС; однако все ТГ находятся в клетках. Количество *in vivo* ЭХС по сравнению с ТГ несоизмеримо мало, но все они находятся вне клеток. Поэтому даже физиологичное содержание ТГ в плазме крови в несколько раз ниже, чем концентрация общего спирта ХС.

**Нарушение метаболизма триглицеридов в патогенезе гиперлиппротеинемии (ГЛП).** Простота количественного определения ХС, широко принятая, но несостоятельная, холестеринотворная теория атеросклероза, большое внимание к ХС за последние сто лет «укрепили» его диагностическое значение. Напомним, однако, что ХС — не липид; липидом он становится только в форме ЭХС после реакции с ЖК. ХС физиологично этерифицирует: а) мононенасыщенные ЖК (МЖК) с одной двойной связью (ДС) в цепи атомов углерода; б) ненасыщенные ЖК (ННЖК) с двумя и тремя ДС и в) полиеновые ЖК (ПНЖК), которые имеют 4—6 ДС. Физиологично насыщенные ЖК (НЖК), которые ДС в цепи не имеют, спирт ХС не этерифицирует. Физико-химические свойства, гидрофобность насыщенных ЭХС, как пальмитоилхолестерол, столь высока, как и температура плавления, что *in vivo* метаболизировать (гидролизировать) их невозможно. Когда клинические биохимики определяют содержание спирта ХС в составе ЛП низкой плотности (ХС—ЛПНП), мы не можем сказать, какие ЖК этерифицировал спирт ХС — МЖК, ННЖК или ПНЖК; эти-то данные и имеют основное диагностическое значение. В органической химии принято, что в реакции этерификации спирты этерифицируют ЖК; поэтому эфиры называют по имени спирта, например эфиры ХС.

Диагностическое значение ХС можно оптимально, объективно определять, если содержание в плазме крови ТГ не превышает 2 ммоль/л. Сколь высоко ни было бы содержание ХС в плазме крови, оно не повысит содержание ТГ. У пациентов

с семейной гиперхолестеринемией чем выше концентрация ХС, тем ниже в плазме крови содержание ТГ, часто ниже 1 ммоль/л [3]. Каждое же повышение концентрации ТГ, независимо от его этиологии, обязательно увеличит содержание ХС в плазме крови. В клинических наблюдениях планарные (сухожильные) ксантомы, ксантелазмы есть следствие афизиологичного накопления в клетках рыхлой соединительной ткани (РСТ) всего-то нескольких индивидуальных ЭХС — холестеролпальмитата и холестеролстеарата.

Эруптивные ксантомы при гипертриглицеридемии — это нарушение синтеза в гепатоцитах эндогенной олеиновой ЖК, накопление промежуточных продуктов реакции в форме стеариновой НЖК, формирование стеариновых ТГ и переноса их в афизиологично больших количествах в составе: а) физиологичных стеариновых ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и б) афизиологичных стеариновых ЛП низкой плотности (ЛПНП). Даже при физиологичном уровне ТГ и ХС в плазме крови циркулирует не менее 40 индивидуальных ТГ, чаще при физиологичной концентрации. Диагностическая палитра индивидуальных ТГ несравненно богаче узкого перечня ЭХС в плазме крови. Однако содержание ХС в плазме крови определяют во всех лабораториях в отличие, например, от спектра индивидуальных ТГ, которые пока с диагностическими целями вообще не определяют. Методически это сложно и дорого, однако это обязательно будет делаться. И тогда мы наверняка узнаем, концентрация каких же индивидуальных ТГ повышается в плазме крови пациентов с эруптивными ксантомами.

**Этиологические факторы нарушенного метаболизма и формирования эруптивных ксантом.** В наиболее представительном библиографическом перечне PubMed в Интернете сведения о ксантомах, ксантелазмах и эруптивных ксантомах при ГЛП насчитывают более 5000 статей. Казалось бы, анализ изложенных материалов может дать возможность осознать много нового в этиологии и патогенезе эруптивных ксантом. К сожалению, подавляющее большинство статей — это описание клинических случаев; они хорошо иллюстрированы примерами поражения кожных покровов, содержат выписки из истории болезни, редко, но приводятся описания патоморфологической картины, клеточного состава ксантом. Однако обсуждения полученного материала большинство статей не содержат. Авторов как будто не интересует, каковы механизмы развития столь опасных клинических симптомов, каковы особенности их лечения и как спланировать эффективную профилактику. На первых порах присоединимся и мы к этому дружному хору.

В более ранних работах [4], с позиций филогенетической теории общей патологии, мы изложили наше мнение о последовательности биохимических нарушений и появлении гипертриглицеридемии и гипергликемии. Эта последовательность, мы полагаем, такова: 1) нарушение биологической функции трофологии (питания), высокое содержание в пище НЖК и транс-форм МЖК; 2) ГЛП и высокий уровень

в плазме крови неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) + альбумин; 3) резистентность к инсулину (ИР); 4) гипергликемия и компенсаторная гиперинсулинемия; 5) нарушение синтеза гепатоцитами  $\omega$ -9 олеиновой МЖК, накопление в плазме крови афизиологичных стеариновых ТГ, стеариновых ЛПОНП и ЛПНП; 6) нарушение функции эндозоологии, поглощение афизиологичных ЛПНП оседлыми макрофагами; 7) активация локальной биологической реакции воспаления, формирование локальных эруптивных ксантом, в частности, на коже.

Мы полагаем, что: а) обусловленный только функциональными нарушениями синдром ИР; б) структурно обусловленный, врожденный сахарный диабет 2-го типа и в) гибель  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы в результате липоидоза, стресса эндоплазматического ретикулума при диабете 1-го типа — это в первую очередь патология метаболизма ЖК и только во вторую очередь — патология метаболических превращений глюкозы. Развились эти нарушения и осложнения на поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов и на третьем уровне регуляции метаболизма — на уровне организма. Трудно полагать, что эруптивные ксантомы — локальные очаги реализации биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления, формируют филогенетически ранние оседлые макрофаги только в самом большом органе *in vivo*, таком как кожа, будучи при этом визуально доступными. Биологическую реакцию воспаления филогенетически ранние оседлые (резидентные) макрофаги реализуют во всех паракринных сообществах клеток *in vivo* и во всех органах. Поэтому можно понять причины нарушения многих анализов, даже тестов скрининга, в клинической биохимии при формировании эруптивных ксантом. Происходить это может в печени, в пуле инсулинонезависимых висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника и в пуле инсулинозависимых подкожных адипоцитов.

На приеме молодой мужчина с жалобами на высыпания на коже, которые появились 3 мес назад. При осмотре диагноз эруптивных ксантом затруднений не вызвал. Высыпания в форме рассеянных узелков желтоватого цвета располагались на коже боковых поверхностей туловища, на бедрах и плечах. Среди жалоб пациента: слабость, адинамия, похудание при хорошем аппетите, полиурия и постоянное ощущение жажды. Изо рта исходит сладковатый, фруктовый запах. В процессе объективного обследования выявлена гипергликемия, повышенное содержание гликированного гемоглобина, высокий уровень ТГ и ХС, высокие цифры холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); высокий уровень в плазме крови  $\beta$ -гидроксипутирата (кетацидоз); в моче обнаружены следы ацетона. Пациент госпитализирован в отделение эндокринологии с диагнозом «декомпенсированный сахарный диабет, гипертриглицеридемия, кетацидоз, эруптивные ксантомы».

На основе филогенетической теории общей патологии, рассуждая теоретически, формирование эруптивных ксантом можно рассматривать как нарушение биологической функции гомеостаза, биологической функции адаптации и биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления. Все эти нарушения происходят на поздних в филогенезе ступенях при реализации биологической функции локомоции — движения за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов и при регуляторном действии инсулина.

На поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, регуляция метаболизма глюкозы миллионами лет ранее уже была завершена. Совершенствовать функцию митохондрий, которые сформиро-

вались на самых ранних ступенях филогенеза, а затем были «приватизированы» филогенетически более поздними бактериальными клетками от Архей, возможным тоже не представляется. Биологически инсулин призван повысить эффективность снабжения всех клеток *in vivo* субстратами энергии, увеличив количество АТФ, образуемого в дыхательной цепи митохондрий за единицу времени. Инсулин призван совершенствовать «кинетическую эффективность» организма [5] путем повышения наработки митохондриями в единицу времени биотрансформируемого, макроэргического АТФ.

Вместе с тем инсулин не в силах оказать какое-либо воздействие на биологическую функцию питания и повлиять на состав ЖК, на избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК. Становление биологической функции питания произошло в филогенезе на многие миллионы лет раньше, чем формирование биологической функции локомоции. Тем более что инсулин не в состоянии инициировать какие-либо изменения в структуре и функции древних митохондрий. Если: возможности воздействия инсулина на метаболизм глюкозы нет, и изменить функцию митохондрий невозможно, единственной областью, где может быть реализовано регуляторное действие инсулина, становится оптимизация качественных параметров эндогенных субстратов, синтез *in vivo* ЖК с такими физико-химическими свойствами, которую митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции.

Проведенные ранее теоретические расчеты и модельные эксперименты химиков и биофизиков, дают основание полагать, что наиболее оптимальным субстратом для окисления митохондриями является эндогенно *in vivo* синтезированная  $\omega$ -9 С18: 1 олеиновая МЖК. Субстратом для синтеза ее становится глюкоза; поглощение ее инсулинозависимыми клетками инициирует инсулин путем экспрессии и выставления на плазматическую мембрану инсулинозависимых клеток большего числа глюкозных транспортеров (ГЛЮТ4). ГЛЮТ3, ГЛЮТ4 по сравнению с филогенетически более ранними ГЛЮТ1 обладают более высокой производительностью, давая клеткам возможность поглощать глюкозу активированным путем. Активное поглощение клетками глюкозы так и не сформировано; вероятно, это и невозможно по причине высокой гидрофильности глюкозы. При этом инсулин не может регулировать такие метаболические превращения в клетках глюкозы, как образование пировиноградной кислоты, ацетил-КоА и синтез С16: 0 пальмитиновой НЖК при действии ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы ЖК.

В то же время филогенетически поздний инсулин путем экспрессии пальмитоил-КоА-элонгазы активирует превращение только эндогенной С16: 0 пальмитиновой НЖК в более длинную, более гидрофобную С18: 0 стеариновую НЖК. Далее инсулин, экспрессируя стеарил-КоА-десатуразу, инициирует введение в молекулу стеариновой НЖК ДС в позицию  $\omega$ -9 с образованием С18: 1 олеиновой МЖК. Если клетки растений синтезируют преимущественно  $\omega$ -6 олеиновую МЖК, то клеток животных — только  $\omega$ -9 олеиновую МЖК. Ни одна животная клетка не способна ввести в олеиновую МЖК вторую ДС с образованием линолевой НЖК; способны на это только клетки растений.

**Особенности сопряженных биохимических реакций.** Напомним, что функционально пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза — сопряженные ферменты. Физико-химические свойства (гидрофобность) стеариновой НЖК более выражены, чем пальмитиновой НЖК: точка плавления пальмитиновой НЖК составляет  $+63^{\circ}\text{C}$ , в то время как у стеариновой НЖК она выше —  $+73^{\circ}\text{C}$ . Биологически же, функционально результатом сопряженных реакций является синтез только  $\omega$ -9 олеиновой МЖК. Однако при функциональном разобщении сопряженных ферментов может произойти

так, что в афизиологичных условиях экспрессия инсулином затронет только один фермент — пальмитоил-КоА-элонгазу и активирован будет синтез только стеариновой НЖК. При этом превращение стеариновой НЖК в олеиновую МЖК будет происходить менее активно и в гепатоцитах произойдет накопление стеариновой НЖК.

Мы полагаем, что при разобщении действия сопряженных ферментов более значительная экспрессия пальмитоил-КоА-элонгазы, чем стеарил-КоА-десатуразы, в инсулинозависимых гепатоцитах приведет к накоплению вначале стеариновой НЖК, а далее и к синтезу афизиологичных ТГ вплоть до тристеарата (стеарил-стеарил-стеарат глицерол). Реально полагать, что в афизиологичных условиях гепатоциты не только синтезируют стеариновые ТГ, но апоВ-100 формирует из них и стеариновые ЛПОНП. Точка плавления глицеролтристеарата составляет +54,5°C, для трипальмитата это +46°C, а для триолеата — -5,5°C. Полагать, что стеариновые ТГ в составе ЛПОНП будут гидролизовать постгепариновая ЛПЛ оснований нет.

Поглотить столь гидрофобные, афизиологичные ЛПОНП, которые не сформировали лиганд в межклеточной среде, более вероятно, не могут моноциты, которые *ex tempore* специализировались в интерстициальные макрофаги. Поглотить стеариновые, безлигандные ЛПОНП, мы полагаем, могут только филогенетически ранние, оседлые многофункциональные макрофаги. Они-то, реализуя биологическую функцию эндозекологии и биологическую реакцию воспаления, и формируют эруптивные ксантомы.

И если кинетически низкоактивные, пальмитиновые ЛПОНП медленно, но все-таки физиологично формируют апоЕ/В-100 лиганд и их неспешно, но все-таки поглощают инсулинозависимые клетки, то со стеариновыми ЛПОНП, в силу более высокой их гидрофобности ТГ, можно полагать, не ассоциируется гидрофильный апоЕ. При этом апоВ-100 не формирует кооперативный апоЕ/В-100 лиганд, не давая специализированным жировым клеткам ВЖК сальника и подкожным адипоцитам возможности поглотить стеариновые, безлигандные ЛПОНП и ЛПНП. Фагоцитируют их только ранние в филогенезе, многофункциональные оседлые макрофаги, которые сформировались еще в пуле рыхлой соединительной ткани (РСТ) паракринных сообществ клеток на ранних ступенях филогенеза. Постгепариновая ЛПЛ в крови не гидролизует экзогенный тристеарат; в малой мере его подвергает гидролизу и панкреатическая липаза в тонком кишечнике.

**Локализация на теле эруптивных ксантом.** Расположение эруптивных ксантом выявляет рано сформированную в онтогенезе топоологию колоний оседлых макрофагов в органах *in vivo*; видеть их можно только в самом большом органе *in vivo*, в коже. Эруптивные ксантомы, в нашем представлении, — это колонии филогенетически ранних, оседлых макрофагов, цитоплазма которых наполнена афизиологичным тристеаратом, которые макрофаги поглотили путем неспецифичного сквенджер-эндоцитоза при действии рецепторов — «мусорщиков». Окружены эруптивные ксантомы клетками, которые реализуют биологическую реакцию воспаления с активацией локального кровотока — явлением гиперемии. Филогенетически ранние оседлые макрофаги, реализуя биологическую функцию эндозекологии в явно афизиологичных условиях, поглощают столь много тристеарата, что эруптивные ксантомы выступают над поверхностью эпидермиса, формируя папулы. Когда активность сопряженных ферментов нормализуется, папулы постепенно подвергаются регрессии, оставляя после себя вначале сеть расширенных кровеносных сосудов, а после заживления — малозаметные белесые очажки фиброзной, рубцовой ткани.

Туберозные ксантомы, которые у пациентов с семейной

гиперхолестеринемией располагаются в ткани кожи в форме, порой, больших образований, методами рентгенологии и компьютерной томографии выявлены и в иных тканях *in vivo*, в том числе и в костной ткани [6, 7]. То же можно сказать и в отношении эруптивных ксантом: они могут быть локализованы и во многих иных местах в РСТ, в том числе и в оседлых макрофагах паренхиматозных органов, среди клеток РСТ в независимой от инсулина ВЖК сальника, забрюшинной клетчатки и в инсулинозависимых подкожных адипоцитах. И когда мы при обследовании пациентов находим изменение не только специфичных биохимических тестов, но и нарушение диагностических тестов скрининга, не столь просто решить, являются ли выявленные нарушения метаболизма первичными.

Предшествуют ли формированию ксантом состояние ИР, патология метаболизма ЖК или ксантомы являются следствием «замусоривания» межклеточной среды эндогенными флогогенами, инициаторами биологической реакции воспаления в форме патологических стеариновых ЛПОНП и ЛПНП. Более вероятно, что происходит вторичное формирование эруптивных ксантом *in vivo* как следствие нарушения биологической функции эндозекологии, биологической функции адаптации, биологической реакции воспаления и биологической реакции врожденного иммунитета.

Каковы же особенности сопряженных биохимических реакций; каковы эндогенные (экзогенные) факторы регуляции, роль избытка субстрата, которые могут вызвать разную по величине экспрессию двух сопряженных ферментов и в результате — более высокую активность пальмитоил-КоА-элонгазы? За этим может последовать усиление синтеза стеариновой НЖК, по сравнению с продолжением превращения стеариновой НЖК в физиологичную, оптимальную для окисления в митохондриях  $\omega$ -9 олеиновую МЖК?

**Экспрессия и регуляция *in vivo* активности сопряженных биохимических реакций.** Сопряженные процессы — такая совокупность биохимических реакций, в которой параметры второй реакции полностью зависят от первой. В этих реакциях образуется промежуточный продукт, который связывает обе реакции. В клетках *in vivo* постоянно происходят реакции синтеза сложных веществ из более простых предшественников. Источником свободной энергии служат экзотермические реакции, которые протекают с образованием энергии. Если эндотермическая реакция протекает за счет энергии, которую выделяет сопряженная экзотермическая реакция (экзотермическая + эндотермическая реакция), две реакции являются сопряженными в синтезе единого субстрата. Обе реакции часто катализируют один фермент и экспрессирует один гормон; он объединяет их в единую функциональную, термодинамическую систему. Такие ферменты именуют лигазами (синтазами).

Биохимические реакции, в которых продукт, синтезированный в первой реакции, становится субстратом для синтеза субстрата во второй реакции, называют еще и последовательными. Для сопряженных реакций характерно необратимое химическое превращение веществ; это ускоряет параметры реакции. Нередко продукт первой реакции становится катализатором для второй реакции. Согласно второму закону термодинамики для проведения реакций сопряженного синтеза в экзотермической реакции требуется выделить большее количество энергии, чем необходимо затратить во второй эндотермической реакции. Коэффициент использования энергии в биохимических системах составляет 40—60%. Для активации сопряженных реакций синтеза *in vivo* используются биохимические реакции, в которых возможно выделение свободной энергии. В таких реакциях синтеза *in vivo* задействованы специфичные формы органических веществ, именуемых макроэргическими.

Среди всех макроэргических соединений (фосфаты, тиоэфиры и имидазолы) центральное положение *in vivo* занимает аденозинтрифосфат (АТФ), аденозинтрифосфорная кислота. Это макроэргическое соединение служит источником энергии для реакций сопряженного синтеза субстратов; активирует реакции путем фосфорилирования молекул; обеспечивает энергией транспорт через плазматическую мембрану катионов водорода и электролитов ( $K^+$  и  $Na^+$ ); является источником фосфатных групп в реакциях фосфорилирования.

АТФ содержат все живые клетки, в количестве 0,5—20 ммоль/л плазмы крови и межклеточной среды; концентрацию АТФ в гидрофильной среде *in vivo* поддерживают регуляторные системы. Макроэргические фосфатные связи в АТФ нестойки и две фосфатные группы легко отщепляются от АТФ, освобождая энергию (7—10 ккал/моль АТФ). Энергия макроэргических связей АТФ — универсальная форма свободной энергии *in vivo*. Вместе с тем количество АТФ, сохраняемое внутри клетки, невелико. Оно способно обеспечить потребности клеток лишь в течение нескольких секунд. На процессы синтеза *in vivo* затрачивается большая часть образованного АТФ. Метаболические процессы протекают *in vivo* столь интенсивно, сколь много АТФ может образовать «дыхательная цепь» митохондрий в единицу времени, сколь высока эффективность функции митохондрий. Является ли недостаток *in vivo* АТФ причиной того, что в сопряженных биохимических реакциях образованной в первой реакции стеариновой НЖК оказывается больше, чем происходит образование  $\omega$ -9 олеиновой МЖК во второй, предстоит еще выяснить.

**Метаболические превращения экзогенной стеариновой НЖК.** Стеариновая С18: 0 НЖК — физиологичный компонент животной пищи, много ее в мясе домашних животных, особенно в баранине; стеариновые ТГ формируют твердую консистенцию бараньего жира как в филогенетически ранних ВЖК сальника (ВЖК), так и в позднем в филогенезе пуле подкожных адипоцитах. Согласно рис. 1 число индивидуальных ТГ в мясе свиньи, в которых этерифицирована стеариновая НЖК, больше 10; самым гидрофобным с наибольшим временем удерживания при хроматографии ( $R_f$ ) является тристеарат (ССС). Наиболее высоко содержание стеариновой НЖК в индивидуальных олеиновых ТГ как олеил-олеил-стеарат глицерол (ООС), стеарил-олеил-пальмитат (СОП), стеарил-олеил-стеарат (СОС). В более низких концентрациях свинина содержит стеариновые ТГ: ими являются тристеарат (ССС), стеарил-стеарил-олеат глицерол (ССО) и стеарил-стеарил-маргаринат (ССМ). В последнем ТГ в позиции sn-3 этерифицирована афизиологичная С17:0 маргариновая НЖК с точкой плавления  $+61^\circ C$ .

В мышечной ткани свиньи из более 30 индивидуальных длинноцепочечных ТГ, стеариновые только три. Это ТГ, в которых стеариновая НЖК этерифицирована со вторичной спиртовой ( $-OH$ ) группой трехатомного спирта глицерина. Стеариновую ЖК, как и иную длинноцепочечную НЖК, МЖК и ННЖК, которая этерифицирована в 2-моноацилглицероле, не гидролизует панкреатическая липаза в тонком кишечнике, и всасывание ЖК происходит в этой форме. На основании того, какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой трехатомного спирта глицерина, мы предложили

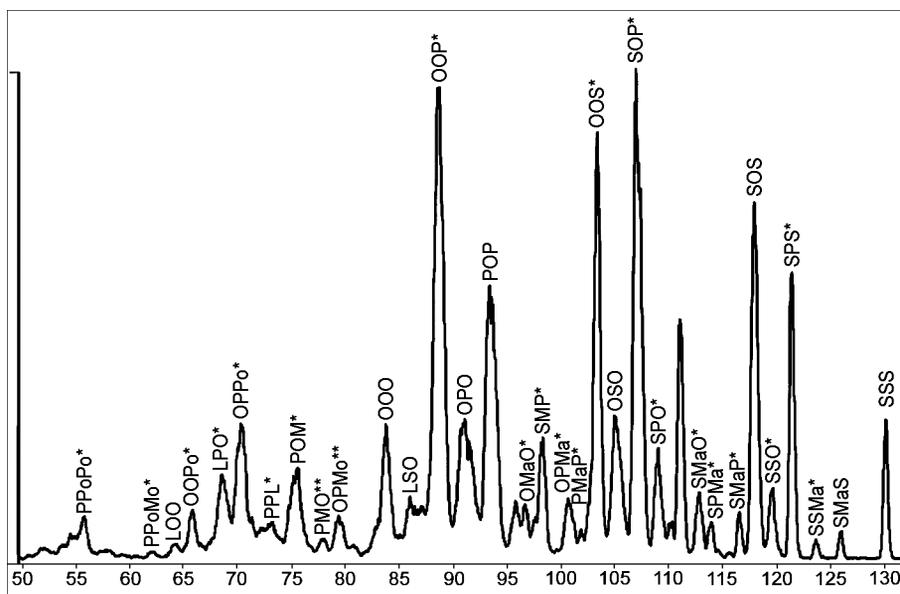


Рис. 1. Жидкостная хроматография ТГ мяса свиньи. Большое количество ТГ, которые содержат стеариновую ЖК, включая тристеарат — SSS. По оси ординат — мВ; по оси абсцисс — время удерживания ( $R_f$ ) в мин.

разделять ТГ, выделяя пальмитиновые, олеиновые, линолевые, линоленовые и стеариновые ТГ. В свою очередь, apoB-100 в гепатоцитах связывает индивидуальные ТГ в отдельные, одноименные ЛПОНП [2]. Наиболее высоко содержание стеариновой НЖК и стеариновых ТГ в мясе баранины; высокую концентрацию стеариновой НЖК содержит масло бобов какао. Более вероятно, что ТГ как тристеарат (ССС) панкреатическая липаза гидролизует частично.

Поскольку каждый индивидуальный ТГ имеет специфичную, стерическую форму [8, 9], мы полагаем, что в гепатоцитах apoB-100 разделяет структурирует ТГ в состав одноименных ЛПОНП. Гепатоциты секретируют разные по физико-химическим параметрам все физиологично безлигандные (прелигандные) ЛПОНП; секреция одновременно олеиновых, пальмитиновых, линолевых, линоленовых и стеариновых ЛПОНП и определяет параметры постпрандиальной гипертриглицеридемии. Различие физико-химических свойств ЛПОНП, которые ТГ секретируют в кровотоке при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания): а) в полной мере определены количеством и качеством ЖК пищи; б) экзогенные ЖК определяют все параметры постабсорбционной гиперлипотеинемии (ГЛП), гиперинсулинемии и гиперферментемии.

При современном парентеральном питании пациентов, при желании обеспечить всасывание и поступление *in vivo* эссенциальных  $\omega$ -6 арахидоновой и  $\omega$ -3 эйкозапентаеновой ПНЖК, их биотехнологически этерифицируют со вторичной спиртовой группой в sn-2 глицерина в состав арахидоновых и эйкозапентаеновых искусственных ТГ [10]. После поглощения ХМ гепатоцитами в процессе оптимизации экзогенных ЖК в эндоплазматической сети происходит перэтерификация ПНЖК из ТГ в состав физиологичных, эндогенных аминокислотных фосфолипидов [11]. В равной мере увеличение в пище содержания пальмового масла не приводит к перэтерификации ЖК и изменению спектра ТГ, одинаково увеличивая содержание пальмитиновых и олеиновых ТГ (рис. 2) [12].

Использование меченых [ $^{14}C$ ]стеариновых ТГ при введении через зонд в тонкую кишку показало, что гидролиз ТГ панкреатической липазой происходит в малой мере; большая

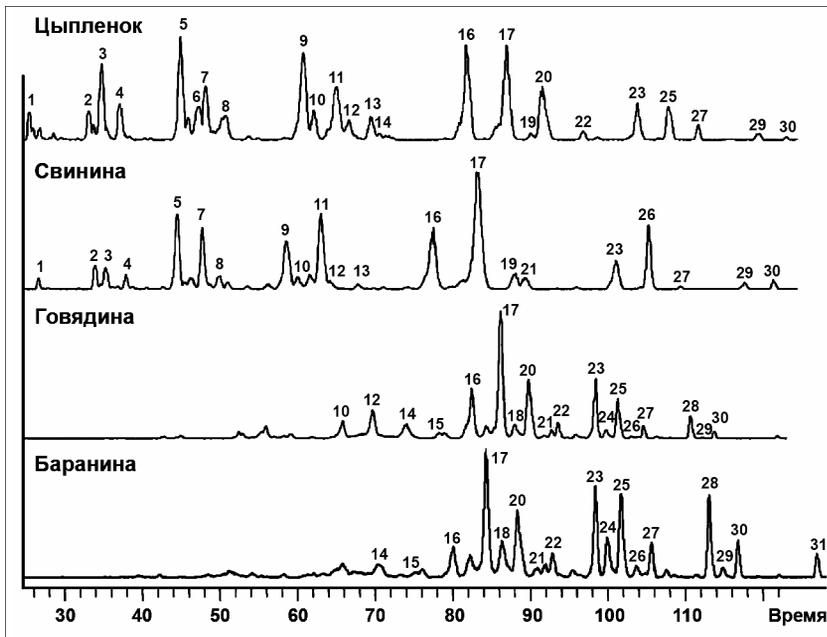


Рис. 2. Хроматограммы ТГ в мясе цыпленка, в свинине, говядине и баранине. По оси ординат — пики в mV, по оси абсцисс Rf в мин. Цифры — нумерация ТГ идентифицированных ТГ по стандартным образцам.

часть меченого тристеарата выводится с калом [13]. Всасывание стеариновой НЖК наиболее эффективно в стеариновых ТГ (в sn-2 спирта глицерина) и существенно ниже при этерификации с первичными спиртовыми группами в sn-1 и sn-3. И хотя стеариновая ЖК является НЖК, повышенное содержание ее в пище не рассматривают как фактор риска формирования атероматоза интимы артерий эластического типа. В экспериментах скормливание животным двух ТГ — ООС и ОСО — влечет за собой разные последствия; они более позитивны при добавлении в пищу ОСО, чем ООС [14]. Пальмитиновую и стеариновую НЖК энтероциты всасывают более эффективно при этерификации в sn-2 глицерина, чем в sn-1 или sn-3 [15].

В соответствии с экспериментом [16] стеариновая НЖК в отличие от олеиновой и линолевой МЖК понижает депонирование ТГ в ВЖК крыс, поскольку высоко гидрофобные стеариновые ТГ активируют гибель ВЖК по типу апоптоза. Происходит это в условиях экспрессии каспазы-3 и понижения активности ингибитора биологической реакции апоптоза; им является ингибирующий апоптоз белок-2. Повышенное содержание стеариновой НЖК в пище и стеариновых ТГ в одноименных ЛПОИП: а) повышает секрецию оседлыми макрофагами моноцитарного хемиатрактантного протеина; б) формирует в ВЖК биологическую реакцию апоптоза и в) биологическую реакцию воспаления при сборе в межклеточной среде и утилизации эндогенных флогогенов — стеариновых ЛПОИП и ЛПНП. Согласно филогенетической теории общей патологии биологическую функцию эндозеологии *in vivo* реализуют: а) биологическая реакция экскреции; б) биологические реакции воспаления и апоптоза. Масса ВЖК в сальнике при высоком содержании стеариновой НЖК в пище может снизиться на 25%, по сравнению с животными контрольной группы [11].

Содержание в лимфе тристеарата существенно ниже дозы, введенной в кишечник, и меньше, чем энтероциты всасывают трипальмитат и особенно триолеат [17]. Повышение содержания в пище пальмитиновой НЖК выражено увеличивает концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови, увеличение

олеиновой МЖК, ННЖК и особенно ПНЖК понижает его содержание. Повышение же в пище стеариновой НЖК ХС-ЛПНП в плазме крови не изменяет. Следовательно, физиологическое действие стеариновой НЖК зависит от того: а) в какие ТГ происходит этерификация; б) сколь высока гидрофобность стеариновых ЛПОИП.

**Патоморфологическая картина клеточного состава эруптивных ксантом.** С позиций филогенетической теории общей патологии, чем выше частота распространения в популяции нозологической формы заболевания, тем проще ее патогенез. Все метаболические пандемии, частота распространения которых в популяции превышает 5—7%, считаются нарушением биологических функций и биологических реакций. Сформировались они на ранних ступенях филогенеза; это — следствие не устраненных в филогенезе несоответствий регуляции метаболизма на ступенях филогенеза на фоне «относительного биологического совершенства» *in vivo*. Все метаболические пандемии при различии их этиологических факторов имеют во многом сходный патогенез.

В клинике эруптивные ксантомы — проявление крайней меры нарушения метаболизма и афизиологичного переноса стеариновых

ТГ в одноименных ЛПОИП к оседлым макрофагам, которые их утилизируют как «биологический мусор», формируют эруптивные ксантомы. Пальмарные ксантомы развиваются как следствие высокой гиперхолестеринемии при семейной гомозиготной гиперхолестеринемии, при ГЛП IIa фенотипа. Эруптивные ксантомы — следствие гипертриглицеридемии; чаще формируются при семейной дислипидопроteinемии, при ГЛП III фенотипа по классификации ВОЗ [18,19].

С позиций филогенетической теории общей патологии, эруптивные ксантомы — это афизиологичные структуры, в которые превратились кластеры филогенетически ранних клеток РСТ, которые сформировались в паракринно регулируемых сообществах клеток, структурных единицах каждого из органов; клеток-«мусорщиков». Основная функция оседлых макрофагов — реализация *in vivo* биологической функции эндозеологии, поддержание «чистоты» единого пула межклеточной среды, сбор биологических флогогенов большой молекулярной массы и утилизация их путем реализации биологической реакции воспаления.

Особенностью эндогенных флогогенов (эндогенных инициаторов биологической реакции воспаления), которые накапливаются в межклеточной среде при ГЛП, является то, что это физиологично сформированные, специфичные, липидпереносящие макромолекулы белка — физиологичные ЛПОИП и афизиологичные ЛПНП. И чем больше пул секретированных гепатоцитами пальмитиновых и стеариновых ЛПОИП по сравнению с олеиновыми, линолевыми и линоленовыми ЛПОИП, тем более выраженной и длительной будет постабсорбционная гипертриглицеридемия. Гетерогенность пула ЛПОИП после каждого приема пищи разная.

ХМ и ЛПОИП, которые после секреции их гепатоцитами в кровотоки в процессе гидролиза в них ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ не выставили на поверхность лиганд, не могут поглотить клетки путем рецепторного эндоцитоза. Сходные процессы происходят при образовании из физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОИП → ЛПНП, когда гидролиз в них ТГ не активирует печеночная глицеролгидролаза. При этом также формируются безлигандные, одно-

менные ЛПНП. Не сформировав лиганда, все ЛП становятся в крови эндогенными флогогенами; они подлежат удалению из межклеточной среды как эндогенные флогогены.

Прежде чем возможно удалить из межклеточной среды безлигандные ЛП, их необходимо функционально денатурировать. Для этого циркулирующие в крови нейтрофилы при действии гуморальных медиаторов иммунокомпетентных клеток усиливают продукцию в кровотоке активных форм  $O_2$  и физиологично денатурируют апоБелки в ЛП, формируя в них антигенные эпитопы. Перекисное окисление ЖК в составе ЛП — сопутствующий процесс; большого физиологического значения он не имеет. Все функционально денатурированные и модифицированные ЛП поглощают оседлые макрофаги путем неспецифического сквенджер-эндоцитоза.

Распознавая наличие афизиологичных, окисленных эпитопов в апо, толл-подобные рецепторы на мембране иммунокомпетентных клеток, реализуя биологическую реакцию идентичности по типу «свой—не свой», клетки идентифицируют денатурированные безлигандные ХМ и ЛПОНП как «не свои» и «подлежат удалению». Далее следует активация биологической реакции опсонизации, связывание с ХМ, ЛПОНП и ЛПНП компонентов комплемента. После этого клетки моноцита эндотелия, реализуя биологическую реакцию транскитоza, выводят физиологично денатурированные, безлигандные ЛП из кровотока в интиму, в место сбора и утилизации эндогенных флогогенов, где их утилизируют оседлые макрофаги.

**Стеариновая насыщенная ЖК в сердечно-сосудистой патологии.** Внимание липидологов и кардиологов сосредоточено на использовании в пищевой промышленности разных технологических процессов. 1 — это химическая гидрогенизация ЖК с насыщением ДС при действии водорода, большой температуры и давления; на выходе — высокая концентрация транс-форм МЖК; митохондрии их не окисляют; 2 — процедура перезтерификации — замена положения остатков ЖК (sn-1, sn-2 и sn-3) в ТГ; 3 — фракционирование твердой и жидкой части липидов животного происхождения; 4 — изменение длины (укорочение, удлинение) ЖК этерифицированных в ТГ [20]. Высокое содержание в пище транс-форм МЖК, перизтерифицированных ТГ, является причиной повышенного содержания ЖК в форме НЭЖК плазмы крови, гипертриглицеридемии, высокого уровня пальмитиновых и стеариновых ЛПОНП → ЛПНП, гипергликемии и гиперинсулинемии. Каждый из ТГ в крови в составе ЛПОНП постгепариновой ЛПЛ гидролизует в зависимости от физико-химических его свойств, от температуры плавления. Афизиологичные ТГ как трипальмитат и тристеарат с температурой плавления близкой и выше  $50^\circ C$  ни постгепариновая ЛПЛ в крови, ни гормонзависимая липаза в цитоплазме ВЖК и адипоцитов не гидролизует [21].

При добавлении в пищу пальмитиновой НЖК и транс-формы олеиновой МЖК (элаидиновой МЖК) содержание ХС-ЛПНП увеличивается за счет формирования афизиологичных пальмитиновых ЛПНП, при добавлении в пищу олеиновой МЖК и линолевой ННЖК ХС-ЛПНП уменьшается, добавление в пищу стеариновой НЖК влияния на величину ХС-ЛПНП не оказывает. 60% стеариновой НЖК поступает в тонкий кишечник с мясом, в том числе птицы, и куриными яйцами; 30% — с фруктами, овощами и сладостями и только 10% — в составе растительных масел. Отсутствие влияния стеариновой НЖК на ХС-ЛПНП, мы полагаем, можно объяснить тем, что стеариновые ТГ в малой мере гидролизует панкреатическая липаза и стеариновую НЖК не всасывают энтероциты в форме 2-глицеромоностеарата. Большая часть стеариновой НЖК этерифицирована в sn-1 и sn-3 позиции олеиновой, линолевой и линоленовых ТГ. Они являются физиологичными компонентами ЛПНП и способствуют быстрому формированию апоВ-100 лиганда и поглощению их

всеми клетками путем апоВ-100 эндоцитоза. Не выяснено в популяционных протоколах воздействие стеариновой НЖК на метаболизм глюкозы и взаимоотношение с регуляторным действием инсулина, с величиной ЛП(а), фибриногена, секрецией интерлейкинов и биологической реакцией воспаления. Пальмитиновая и стеариновая НЖК являются, вместе с олеиновой МЖК, основными субстратами в женском и коровьем молоке для наработки энергии; добавление в пищу стеариновой НЖК удлиняет период физиологичной лактации [22].

**Стеариновая НЖК и биологическая функция эндозк-логии, биологическая реакция воспаления.** Преинкубация выделенных перитонеальных макрофагов со стеариновой НЖК и триасцином (ингибитор десатуразы длинноцепочечных ЖК) приводит к накоплению в цитоплазме стеариновых ТГ с последующей гибелью клеток по типу апоптоза. Применение технологии иммуноблоттинга выявило развитие вначале стресса эндоплазматического ретикулума и далее гибель клеток по типу запрограммированного апоптоза. Подобные же биологические реакции проходят и в моноцитах → макрофагах в интима артерий эластического типа при утилизации ими безлигандных, пальмитиновых и стеариновых ЛПОНП → ЛПНП [23].

Повышение содержания пальмитиновой и стеариновой НЖК в плазме крови в составе НЭЖК всегда формирует синдром резистентности к инсулину, синдром ИР [24]. С одной стороны, реализация пальмитинового варианта метаболизма ЖК — причина дефицита *in vivo* энергии, низкого уровня синтеза АТФ, с другой стороны, в клетках, которые перегружены пальмитиновыми и стеариновыми ТГ, формируется стресс эндоплазматического ретикулума; результатом становится гибель клеток по типу апоптоза и развитие биологической реакции воспаления. Липотоксичное действие липоидоза, перегрузка любой из функциональных клеток липидами в конце концов приводит к их гибели. Этими клетками в равной мере могут быть и  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы с развитием диабета 1-го типа.

Афизиологичная реакция липоидоза, столь выраженная при ожирении, является причиной патологических изменений в гиалиновых хрящевых клетках с развитием клинической картины остеоартрита, трудно обратимого нарушения целостности слоя хрящевых клеток в суставных сумках. У пациентов с остеоартритом повышено содержание стеариновой НЖК в составе НЭЖК в плазме крови и увеличена концентрация лактата [25]. Физиологичная «реакция сдвига» на поверхности моноцита эндотелия в дистальном отделе артериального русла [26] — пусковой импульс биологической реакции эндотелий(поток)зависимой вазодилатации. Складывается она из: а) «реакции сдвига» в ответ на увеличение ударного объема левого желудочка; б) активации монослоем эндотелия секреции оксида азота (NO) и в) реакции вазодилатации артериолы мышечного типа в дистальном отделе артериального русла синхронно с сокращениями сердца.

Среди изменений метаболизма, которые при этом развиваются в клетках моноцита эндотелия, — экспрессия стеарил-КоА-десатуразы. Глитазоны как агонисты рецепторов одновременно: а) экспрессируют стеарил-КоА-десатуразу и как агонисты ядерных РАПП- $\gamma$  активируют  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -оксидазы субклеточных образований — пероксисом с увеличением окисления ими части афизиологичного количества экзогенных пальмитиновой, стеариновой НЖК, транс-форм МЖК и всех афизиологичных ЖК. Иммунохимическое определение активности стеарил-КоА-десатуразы подтверждает, что реакции вазодилатации артериол мышечного типа в дистальном отделе артериального русла при реализации биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации сопровождается синтез эндогенных ЖК, которые митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции [27]. Ингибирование *in*

*in vivo* активности стеарил-КоА-десатуразы — причина накопления пальмитиновых и стеариновых ТГ в цитоплазме  $\beta$ -клеток островков и гибель их путем аутофагии [28].

Накопление в цитоплазме астроцитов пальмитиновых и стеариновых ТГ — причина выраженного нарушения их метаболизма с развитием стресса эндоплазматического ретикулума, гибели клеток по типу апоптоза и формирования биологической реакции воспаления [29]. При этом вовлеченные в воспаление астроциты начинают синтез и секрецию первичных медиаторов биологической реакции воспаления в форме фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6). ННЖК не способны остановить секрецию воспаленными клетками первичных медиаторов биологической реакции воспаления.

Более того, в активации провоспалительного действия пальмитиновой НЖК задействован и Толл-подобный рецептор-4 [30]; при этом действию НЖК не противостоит усиление активности пальмитол-КоА-десатуразы и синтез из пальмитиновой НЖК пальмитолеиновой МЖК. Одновременно действие  $\omega$ -3 ПНЖК, таких как С20:5 эйкозапентаеновая и С22:6 докозагексаеновая, предотвращает афизиологичное действие избыточного количества пальмитиновой НЖК на функцию астроцитов. Следовательно, как и в любых соматических клетках, в астроцитах нервной системы избыток пальмитиновой НЖК — условие инициирования биологической реакции воспаления. Одновременно сниженная активность стеарил-КоА-десатуразы является условием формирования гиперхолестеринемии, холестаза и синдрома ИР [31]. Повышенное содержание в плазме крови и в составе ТГ стеариновой НЖК может быть фактором, который способствует формированию жировой неалкогольной болезни печени [32].

Избыточное количество циркулирующей в крови пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК и в составе ТГ — условие, которое способствует формированию биологической реакции воспаления [33]. Возможно, что оно является и тем условием, которое определяет не столь выраженные, но все-таки афизиологичные изменения в ЦНС при метаболическом синдроме и ожирении [34]. В клинике явления биологической реакции воспаления в области нейросекреторных ядер гипоталамуса могут стать причиной нарушения функции  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы и иногда стать основой патогенеза сахарного диабета 1-го типа [35]. Экспрессия мРНК для стеарил-КоА-десатуразы микросом становится причиной секреции в кровотоки ЛПОНП с большей мерой ненасыщенности, с большим числом ДС [36]. Определено это на основании индекса ненасыщенности ЖУ, который рассчитали как отношение С16:1/С16:0 и С18:1/С18:0 (продукт реакции/субстрат реакции) в составе ЛПОНП при выделении их методом ультрацентрифугирования.

Пища, обогащенная олеиновой МЖК, представляет возможным реализовать на 12% более высокую физическую нагрузку по сравнению с пищей, сдобренной большим количеством экзогенной пальмитиновой НЖК [37]. Мнение о том, что поглощенная клетками глюкоза является субстратом для синтеза эндогенной ЖК, которую митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, подтверждают и эксперименты на мышцах с врожденной гиперэкспрессией инсулинозависимого, наиболее производительного транспортера GLUT4 [38].

**Патоморфологические особенности эруптивных ксантом.** В большинстве клинических наблюдений развитие эруптивных ксантом — проявление выраженной гипертриглицеридемии, высокого уровня НЭЖК, гиперхиломикронемии, гипертриглицеридемии, гипергликемии и высокой концентрации инсулина в плазме крови. Нередко оно происходит на фоне афизиологичного, гипертриглицеридемического фенотипа E4/E4 [39]. Нередко развитие эруптивных ксантом

происходит на фоне существования моноклональных гамма-патий. Сочетание этой патологии считают патогномичным [40]; не исключено, что и парапротеины являются теми агглютинами, которые задействованы в формировании ассоциатов физиологичных ХМ с афизиологичными, неимоверно гидрофобными стеариновыми ТГ и одноименными ЛПОНП, которые секретируют гепатоциты. При электрофорезе ЛП плазмы крови нередко можно выявить широкую пре- $\beta$ -фракцию, при наличии ГЛП фенотипа III или фенотипа (типа) ГЛП V. Морфологически и физико-химически эруптивные ксантомы существенно отличаются от планарных, сухожильных ксантом; локализованы они, как и планарные ксантомы, во многих органах, включая костную и ткань мозга [41].

При гистохимическом исследовании и электронной микроскопии эруптивных ксантом выявлены количественные и качественные корреляции между содержанием липидов и ЖК в составе, в первую очередь в ЛПОНП, в мало измененных ХМ и в цитоплазме деструктивно измененных оседлых, филогенетически ранних макрофагов, которые и сформировали эруптивные ксантомы. Оранжевая окраска эруптивных ксантом зависит от повышенного содержания в ЛПОНП экзогенных каротиноидов — хромогенов [42]. Авторы приводят аналитические и морфологические доказательства, что эруптивные ксантомы образованы при реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления. Образовались они в результате поглощения кластерами филогенетически ранних оседлых макрофагов *in vivo* во всех паракринно регулируемых сообществах клеток тех афизиологичных комплексов из ЛП; мы полагаем, при спонтанной ассоциации в крови физиологичных ХМ, которые секретируют эритроциты, и тех выражено афизиологичных стеариновых ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровотоки.

Формирование выражено афизиологичных стеариновых ЛПОНП произошло при нарушении функционального единения сопряженных биохимических реакций при действии экспрессированных инсулином, поздних в филогенезе ферментов пальмитоил-КоА-элонгазы + стеарил-КоА-десатуразы. Происходит это при разобщении единения двух ферментов в сопряженном синтезе в гепатоцитах физиологично оптимальной эндогенной  $\omega$ -9 С18:1 олеиновой МЖК. Сопряженные реакции включают превращения: С16:0 пальмитиновая НЖК  $\rightarrow$  С18:0 стеариновая НЖК  $\rightarrow$   $\omega$ -9 С18:1 олеиновая МЖК. При ингибировании второго фермента первый продолжает активно нарабатывать стеариновую НЖК с афизиологичными физико-химическими параметрами (температура плавления +73°C), которую второй, уже не сопряженный фермент не превращает афизиологичную стеариновую НЖК в физиологичную олеиновую МЖК.

Секретированные в кровотоки стеариновые ЛПОНП из-за афизиологично высокой гидрофобности стеариновых ТГ не могут быть гидролизованы при действии постгепариновой ЛПЛ, не могут ассоциировать апоЕ и сформировать апоЕ/В-100 лиганд. В силу этого их не поглощают клетки при связывании ЛПОНП апоВ-100 рецепторами. Мы полагаем, что: а) афизиологично высокая гидрофобность стеариновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП является причиной того, что б) стеариновые ЛПОНП гидрофобно ассоциируются в физиологичные ХМ и формируют афизиологичные, столь большие агрегаты липидов ЛПОНП + ХМ; что в) после биологической реакции транцитоза и выраженного липоидоза монослоя эндотелия артериол мышечного типа); г) в интима их поглощают только филогенетически ранние, мультифункциональные оседлые макрофаги путем неспецифического сквенджер-эндоцитоза с формированием эруптивных ксантом.

Афизиологично гидрофобные стеариновые ЛПОНП, которые перегружены ТГ как тристеарат (стеарил-стеарил-

стеарат), превращают оседлые филогенетически ранние макрофаги в пенистые клетки — лаброциты. Практически все клетки эндотелия и гладкомышечные клетки артериол мышечного типа в области кластера оседлых макрофагов содержат в цитоплазме большое количество этих же стеариновых ТГ. В столь же большой мере подвержены липолизу и более мелкие клетки РСТ, которые окружают большие пенистые клетки с нарушением микроциркуляции при блокаде биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации в дистальном отделе артериального русла. Происходит выраженное нарушение биологической реакции «метаболизм ↔ микроциркуляция».

Специфичная терапия при формировании эруптивных ксантом нацелена на уменьшение содержания в плазме крови афизиологических комплексов липидов: афизиологичные стеариновые ЛПОИП + физиологичные ХМ +  $\gamma$ -парапротеины. Деструкция эруптивных ксантом начинается с уменьшения содержания афизиологичных ЛПОИП в плазме крови при применении строгой диеты и эффективных гиполипидемических препаратов. Этими препаратами являются фибраты и глитазоны; они, действуя как агонисты РАПП, нормализуют активность сопряженных биохимических реакций пальмитоил-КоА-элонгаза + стеарил-КоА-десатураза и синтез физиологичной олеиновой НЖК. Филогенетически ранние оседлые макрофаги, которые реализуют многосторонние биологические реакции в биологической функции эндозологии.

Медленно активируя биологическую реакцию гидролиза внутриклеточных стеариновых ТГ, оседлые макрофаги постепенно осуществляют резорбцию массы афизиологичных липидов в составе эруптивных ксантом. Этого, однако, не произойдет, если не будет нормализовано физиологичное превращение синтезированной гепатоцитами стеариновой НЖК в олеиновую МЖК при нормализации инсулином экспрессии стеарил-КоА-десатуразы. Динамичное наблюдение за регрессией эруптивных ксантом показало, что гидролиз оседлыми макрофагами афизиологичных ТГ происходит намного быстрее, чем освобождение оседлых макрофагов от афизиологичных пальмитиновых ЭХС при развитии планарных ксантом у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [43].

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 6—25, 27—43 см. REFERENCES)

1. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Зубарева М.Ю., Титов В.Н. Ксантелазмы: холестериновые поражения кожи век при гиперлипидемии у пациентов в клинической амбулаторной практике. *Пластическая хирургия и косметология*. 2015; (1): 97—105.
2. Титов В.Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; (6): 3—13.
3. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (1): 16—26.
4. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин*. М.: ИНФРА; 2016.
5. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Наука; 1979.
6. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. *Механочувствительность артериального эндотелия*. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2005.

#### REFERENCES

1. Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A., Zubareva M.Yu., Titov V.N. Xanthelasma: cholesterol skin lesions at the age of hyperlipidemia in patients in clinical outpatient practice. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2015; (1): 97—105. (in Russian)
2. Titov V.N. Oleic fatty acid. Oleic, linoleic and linolenic low density lipoproteins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; (6): 3—13. (in Russian)
3. Titov V.N. Isozymes stearin coenzyme A desaturase and insulin action in the light of the theory of phylogenetic pathology. Oleic fatty acid in the implementation of biological functions trophology and locomotion. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (1): 16—26. (in Russian)
4. 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; 2016. (in Russian)
5. Shnol' S.E. Physical and Chemical Factors of Biological Evolution [Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii]. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
6. Alden K.J., McCarthy E.F., Weber K.L. Xanthoma of bone: a report of three cases and review of the literature. *Iowa. Orthop. J.* 2008; 28: 58-64.
7. Becheanu G., Dumbrava M., Arbanas T., Diculescu M., Hoyeau-Idrissi N., Fléjou J.F. Esophageal xanthoma—report of two new cases and review of the literature. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2011; 20(4): 431—3.
8. Akita C., Kawaguchi T., Kaneko F. Structural study on polymorphism of cis-unsaturated triacylglycerol: triolein. *J. Phys. Chem.* 2006; 110(9): 4346-053.
9. Takechi C., Kaneko F. X-ray diffraction and vibrational spectroscopic study of the influence of cis- and trans-unsaturation on the  $\alpha$ -phase of triacylglycerols. *J. Phys. Chem.* 2013; 117(29): 8896—905.
10. Bell S.J., Bradley D., Forse R.A., Bistrian B.R. The new dietary fats in health and disease. *J. Am. Diet. Assoc.* 1997; 97(3): 280—6.
11. Stein J. Chemically defined structured lipids: current status and future directions in gastrointestinal diseases. *Int. J. Colorectal. Dis.* 1999; 14(2): 79—85.
12. Berry S.E. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2009; 22(1): 3—17.
13. Bergstedt S.E., Banerjee S., Das S., Rout N. Carcinoma cervix with atypical presentation of metastatic lesion as a cyst in the right deltoid muscle. *Indian. J. Pathol. Microbiol.* 2008; 51(3): 450—1.
14. Berry S.E., Miller G.J., Sanders T. The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85(6): 1486—94.
15. Sanders T., Oakley F.R., Cooper J.A., Miller G.J. Influence of a stearic acid-rich structured triacylglycerol on postprandial lipemia, factor VII concentrations, and fibrinolytic activity in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73(4): 715—21.
16. Shen M.C., Zhao X., Siegal G.P., Desmond R., Hardy R.W. Dietary stearic acid leads to a reduction of visceral adipose tissue in athymic nude mice. *PLoS One*. 2014; 9(9): e104083.
17. Tso P., Karlstad M.D., Bistrian B.R., DeMichele S.J. Intestinal digestion, absorption, and transport of structured triglycerides and cholesterol in rats. *Am. J. Physiol.* 1995; 268(4 Pt. 1): G568—77.
18. Lugo-Somolinos A., Sanchez J.E. Xanthomas: a marker for hyperlipidemias. *Bol. Asoc. Med. P.R.* 2003; 95(4): 12-6.
19. Renner R., Teuwen L., Treudler R., Simon J.C. Eruptive xanthomas with hypertriglyceridemia. *Hautarzt*. 2008; 59(12): 995—9.
20. Hunter J.E. Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids*. 2001; 36(7): 655—68.
21. Sundram K., Karupaiah T., Hayes K.C. Stearic acid-rich interesterified fat and trans-rich fat raise the LDL/HDL ratio and plasma glucose relative to palm olein in humans. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2007; 4: 3—15.
22. Lofton J.R., Linn J.G., Drackley J.K., Jenkins T.C., Soderholm C.G., Kertz A.F. Invited review: palmitic and stearic acid metabolism in lactating dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 2014; 97(8): 4661—74.
23. Anderson E.K., Hill A.A., Hasty A.H. Stearic acid accumulation in macrophages induces toll-like receptor 4/2-independent inflammation leading to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(7): 1687—95.
24. Mathew M., Tay E., Cusi K. Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects. *Cardiovasc. Diabetol.* 2010; (9): 1—9.
25. Miao H., Chen L., Hao L., Zhang X., Chen Y., Ruan Z. et al. Stearic acid induces proinflammatory cytokine production partly through ac-

- tivation of lactate-HIF1 $\alpha$  pathway in chondrocytes. *Sci. Rep.* 2015; (5): 13092.
26. Mel'kumyants A.M., Balashov S.A. Mechanosensitive Arterial Endothelium [Mekhanochuvstvitel'nost' arterial'nogo endoteliya]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2005. (in Russian)
  27. Qin X., Tian J., Zhang P., Fan Y., Chen L., Guan Y. et al. Laminar shear stress up-regulates the expression of stearoyl-CoA desaturase-1 in vascular endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74(3): 506—14.
  28. Janikiewicz J., Hanzelka K., Dziewulska A., Kozinski K., Dobrzyn P., Bernas T. et al. Inhibition of SCD1 impairs palmitate-derived autophagy at the step of autophagosome-lysosome fusion in pancreatic  $\beta$ -cells. *J. Lipid. Res.* 2015; 56(10): 1901—11.
  29. Gupta S., Knight A.G., Gupta S., Keller J.N., Bruce-Keller A.J. Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes. *J. Neurochem.* 2012; 120(6): 1060—71.
  30. Wardill H.R., Van Sebille Y.Z., Mander K.A., Gibson R.J., Logan R.M., Bowen J.M. et al. Toll-like receptor 4 signaling: a common biological mechanism of regimen-related toxicities: an emerging hypothesis for neuropathy and gastrointestinal toxicity. *Cancer. Treat. Rev.* 2015; 41(2): 122—8.
  31. Attie A.D., Flowers M.T., Flowers J.B., Groen A.K., Kuipers F., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase deficiency, hypercholesterolemia, cholestasis, and diabetes. *Nutr. Rev.* 2007; 65(6 Pt. 2): S35—8.
  32. Pan P.H., Lin S.Y., Ou Y.C., Chen W.Y., Chuang Y.H., Yen Y.J. et al. Stearic acid attenuates cholestasis-induced liver injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 391(3): 1537—42.
  33. Steinberg G.R., Schertzer J.D. AMPK promotes macrophage fatty acid oxidative metabolism to mitigate inflammation: implications for diabetes and cardiovascular disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2014; 92(4): 340—5.
  34. Perreault M., Roke K., Badawi A., Nielsen D.E., Abdelmagid S.A., El-Sohemy A. et al. Plasma levels of 14:0, 16:0, 16:1n-7, and 20:3n-6 are positively associated, but 18:0 and 18:2n-6 are inversely associated with markers of inflammation in young healthy adults. *Lipids.* 2014; 49(3): 255—63.
  35. Calegari V.C., Torsoni A.S., Vanzela E.C., Araújo E.P., Morari J., Zoppi C.C. et al. Inflammation of the hypothalamus leads to defective pancreatic islet function. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(15): 12870—80.
  36. Peter A., Cegan A., Wagner S., Lehmann R., Stefan N., Königsrainer A. et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin. Chem.* 2009; 55(12): 2113—20.
  37. Kien C.L., Bunn J.Y., Tompkins C.L., Dumas J.A., Crain K.I., Ebenstein D.B. et al. Substituting dietary monounsaturated fat for saturated fat is associated with increased daily physical activity and resting energy expenditure and with changes in mood. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97(4): 689—97.
  38. Yore M.M., Syed I., Moraes-Vieira P.M., Zhang T., Herman M.A., Homan E.A. et al. Discovery of a class of endogenous mammalian lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Cell.* 2014; 159(2): 318—32.
  39. Shinozaki S., Itabashi N., Rokkaku K., Ichiki K., Nagasaka S., Okada K. et al. Diabetic lipemia with eruptive xanthomatosis in a lean young female with apolipoprotein E4/4. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2005; 70(2): 183—92.
  40. Szalat R., Amulf B., Karlin L., Rybojad M., Asli B., Malphettes M. et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood.* 2011; 118(14): 3777—84.
  41. Nie S., Chen G., Cao X., Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet. J. Rare. Dis.* 2014; (9): 179—85.
  42. Parker F., Bagdade J.D., Odland G.F., Bierman E.L. Evidence for the chylomicron origin of lipids accumulating in diabetic eruptive xanthomas: a correlative lipid biochemical, histochemical, and electron microscopic study. *J. Clin. Invest.* 1970; 49(12): 2172—87.
  43. Lorenz S., Hohenleuter S., Hohenleuter U., Landthaler M. Treatment of diffuse plane xanthoma of the face with the Erbium:YAG laser. *Arch. Dermatol.* 2001; 137(11): 1413—5.

Поступила 21.03.16  
Принята к печати 15.04.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.8-009.836-055.2-053.87-07:616.153.915-39

Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Жамбалова Р.М., Мадаева И.М.

## ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ СНА В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск

Целью настоящего исследования стала оценка системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) — антиоксидантной защиты (АОЗ) у женщин перименопаузального периода с нарушениями сна. Обследованы 73 женщины перименопаузального периода двух этнических групп — русской ( $n = 45$ ) и бурятской ( $n = 28$ ). Всем женщинам проведено клинико-анамнестическое обследование. Оценку нарушений сна проводили с помощью опросника Стэнфордского центра изучения сна, теста для оценки субъективной тяжести инсомнии, анкеты для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ сна и шкалы количественной оценки степени дневной сонливости Эворта. По результатам анкетирования этнические группы были разделены на основные (с нарушениями сна) и контрольные (без нарушений сна) подгруппы. Процессы липопероксидации и система АОЗ оценены спектрофотометрическими методами. В результате анкетирования установлена большая частота встречаемости трудностей засыпания и утренних пробуждений у представительниц русской этнической группы. Суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Эворта в русской этнической группе составил  $12,2 \pm 0,42$ , в бурятской —  $10,01 \pm 1,29$ . При исследовании процессов липопероксидации у женщин русской этнической группы выявлено увеличение уровня кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ) ( $p < 0,05$ ) в подгруппе с нарушениями сна по сравнению с контролем. Нарушения сна у женщин бурятской этнической группы сопровождаются более высокими уровнями субстратов липопероксидации с сопряженными двойными связями (Дв. св.) ( $p < 0,05$ ), диеновых конъюгатов (ДК) ( $p < 0,05$ ), КД и СТ ( $p < 0,05$ ). Значение коэффициента окислительного стресса (КОС) у пациенток русской этнической группы составило 2,2, у женщин бурятской этнической группы — 3,8. Полученные результаты не только демонстрируют развитие окислительного стресса у пациенток с нарушениями сна в перименопаузальном периоде как в русской, так и в бурятской этнических группах, но и подтверждают этноспецифичность процессов липопероксидации.

Ключевые слова: липопероксидация; антиоксиданты; нарушения сна; перименопауза; этническая группа.

Для корреспонденции: Семенова Наталья Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; e-mail: natkor\_84@mail.ru