

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПРОЦЕССАХ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Е.Н. Дудинская*, О.Н. Ткачева, И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Инсулинорезистентность играет основную роль не только в патогенезе сахарного диабета и его осложнений, но и является важнейшим фактором в формировании возраст-ассоциированной патологии, обуславливающей ускоренное старение организма. Представлены данные о роли инсулинорезистентности и её коррекции в процессах старения сосудов.

Ключевые слова: сосудистое старение, длина теломер, инсулинорезистентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):163–170

Role of insulin resistance and its correction in the process of vascular aging

E.N. Dudinskaya*, O.N. Tkacheva, I.D. Strazhesko, D.U. Akasheva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Insulin resistance plays the main role in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. It is also a major factor of the pathology associated with age, which leads to accelerated aging. Data about the role of insulin resistance and its correction in vascular aging are presented.

Key words: vascular aging, telomere length, insulin resistance.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):163–170

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): katarina.gin@gmail.com

Введение

В настоящее время не возникает сомнения в том, что в патогенезе сахарного диабета и его осложнений основное значение принадлежит инсулиновой резистентности (ИР), которая также является одним из ведущих факторов в развитии возраст-ассоциированных заболеваний и ускоренного старения организма [1].

Термин «инсулинорезистентность» не следует отождествлять с «синдромом инсулинорезистентности» или «метаболическим синдромом», описанным G. Reaven (1988) и включающим в себя нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальную гипертензию (АГ), гиперурикемию, гиперкоагуляцию, микроальбуминурию и некоторые другие системные нарушения [2].

В целом, ИР — достаточно широкое понятие, определяющее снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина — резистентность клеток и тканей к сахароснижающему действию инсулина или недостаточный биологический

ответ клеток на действие инсулина при достаточной его концентрации в крови [1, 2].

Биологическая роль инсулина и инсулинорезистентность

Инсулин играет ведущую роль в образовании энергии в соответствии с законами термодинамики, регулируя обмен веществ и контролируя процессы синтеза и расходования АТФ. В этих преобразованиях ключевые позиции занимает гормон инсулин, регулируя накопление и утилизацию питательных веществ в организме. Его физиологические концентрации необходимы для поддержания нормального энергообмена, роста и развития, пролиферации клеток, восстановления тканей, заживления ран, функционирования организма как единого целого [3].

Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген, жиры и белки. То есть, помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом.

По скорости действия биологические эффекты инсулина можно разделить на 4 группы [4].

1. Очень быстрые (секунды): гиперполяризация мембран клеток, изменение мембранного транспорта глюкозы и ионов.

2. Быстрые (минуты): активация или торможение ферментов, что приводит к преобладанию анаболи-

Сведения об авторах:

Дудинская Екатерина Наильевна — к.м.н., с.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Стражеско Ирина Дмитриевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Акашева Дарига Уайдинична — к.м.н., с.н.с. того же отдела

ческих процессов (гликогенеза, липогенеза и синтеза белка) и ингибированию катаболических процессов.

3. Медленные (от минут до часов): повышение поглощения аминокислот клетками, избирательная индукция или репрессия синтеза ферментов.

4. Очень медленные (от часов до суток): митогенез и размножение клеток, дифференцировка тканей (синтез ДНК, транскрипция генов) [2, 3].

В целом, жизнедеятельность организма строится по принципу изменения ИР. Можно предположить, что причиной существования ИР является постоянная потребность организма в пластических и энергетических веществах, которые организм получает, в основном, из собственных депо. В молодом здоровом организме, находящемся в состоянии покоя или обычной деятельности, она отсутствует, когда для его нужд используется пища, но ИР всегда имеется при расходовании собственных запасов питательных веществ [5].

Влияние инсулина на генетический аппарат клетки модулируется внутриклеточным метаболизмом глюкозы. Избирательность влияния гормона на отдельные гены обусловлена, вероятно, существованием специальных инсулинчувствительных элементов ДНК, трансактивирующих промоторы таких генов [6]. Митогенный эффект является самым медленным эффектом инсулина. Предполагают, что в ряде клеток этот эффект реализуется через взаимодействие гормона с рецепторами инсулиноподобных факторов, тогда как в других клетках (например, гепатоциты) митогенное действие инсулина опосредовано его собственными рецепторами. Митогенное действие инсулина заключается в активации пренил-трансфераз (фарнесилтрансферазы, геранилтрансферазы), в увеличении фарнесилированного белка p21RAS, экспрессирующего онкоген *ras*, RHO, Rab и, как следствие, – в увеличении клеточного ответа на ИФР-1, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, способности мутированного белка p21RAS инициировать клеточную пролиферацию и превращать нормальные клетки в злокачественные и пр. [7]. Это приводит к накоплению молекулярных повреждений и развитию ожирения, атеросклероза, различных сосудистых событий, к увеличению риска развития раковых опухолей, старению организма в целом [8].

Существуют различные виды ИР.

1. Физиологическая ИР, обеспечивающая в определённые периоды снижение антикатаболического действия инсулина и увеличение анаболического действия: пубертатный период (ИР как следствие повышенной секреции соматотропного гормона), беременность, диета, богатая жиром, ночной сон, старение;

2. Метаболическая ИР: СД 2 типа, декомпенсация СД 1 типа, инфекция, стресс, голодание, гиперурикемия, кетоацидоз, ожирение, избыточный прием алкоголя, инсулинвызванная гипогликемия;

3. Эндокринная ИР: синдром Кушинга, акромегалия,

феохромоцитомы, глюкагонома, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, синдром поликистозных яичников;

4. Неэндокринная ИР: цирроз печени, уремия, эссенциальная АГ, ревматоидный артрит, раковая кахексия, сердечная недостаточность, травма, ожоги, сепсис, хирургия, хроническая почечная недостаточность.

Таким образом, ИР встречается не только при СД 2 типа, но и при многих других заболеваниях и физиологических состояниях. ИР встречается более чем у 25% практически здоровых лиц без ожирения, при этом ее степень выраженности сопоставима с выраженностью ИР, наблюдаемой у больных СД 2 типа [2, 9, 10].

Механизмы развития инсулинорезистентности

Механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не установлены. В нормальных условиях инсулин, соединяясь со своим рецептором на поверхности клеток мышечной, жировой или печеночной ткани, регулирует следующие нижеперечисленные процессы.

После присоединения инсулина к своему рецептору происходит аутофосфорилиция этого рецептора при участии тирозинкиназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора 1 или 2 (IRS 1 и 2) [11]. В свою очередь молекулы IRS активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI 3K), стимулирующую транслокацию GLUT-4 – транспортера глюкозы через мембрану клетки [10]. Этот механизм обеспечивает активацию метаболических (транспорт глюкозы, синтез гликогена) и митогенных (синтез ДНК) эффектов инсулина.

Существуют три группы механизмов, ответственных за развитие ИР: до(пре-)рецепторный, рецепторный и пострецепторный. Резистентность по отношению к инсулину на дорецепторном уровне обуславливает патологические изменения гормона, взаимодействие инсулина в качестве носителя аутоантигенов с аутоантителами, выброс клетками поджелудочной железы в кровь проинсулина вместо инсулина, а также блокаду нормального взаимодействия гормона со своим рецептором на поверхности клеток (при хронической почечной недостаточности).

Рецепторный уровень ИР обусловлен уменьшением числа рецепторов на поверхности клетки и/или снижением их сродства к инсулину, что может быть как генетически обусловлено, так и быть проявлением влияния внешних факторов. Высокий уровень инсулина и уменьшение его связывания рецепторами отмечается при ожирении, высокоуглеводной диете и хронической гиперинсулинемии (в том числе экзогенной). Уменьшение количества инсулиновых рецепторов при хронически повышенном уровне инсулина (вероятно, за счет ускорения их внутриклеточного распада) называют «снижающей регуляцией» [10]. Вероятно, именно ре-

цепторный уровень ИР обусловлен изменением клеточных механизмов старения организма, таких как длина теломер и активность теломеразы.

Врожденный дефект инсулиновых рецепторов может быть результатом изменения последовательности пар нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты, приводящим к потере рецептором домена тирозинкиназы, точечной мутации как причины отсутствия в рецепторе локуса связывания аденозинтрифосфата и др.

Мутации инсулиновых рецепторов в разных тканях при СД отмечаются довольно редко, и основное значение для ИР имеют пострецепторные дефекты передачи инсулинового сигнала, которые обусловлены структурно-функциональными нарушениями со стороны белков, участвующих в сигнальных процессах и фосфорилировании, хотя изучены данные механизмы недостаточно [9, 10].

Следствием повышения ИР является процесс снижения чувствительности тканей к инсулину. Однако сродство рецепторов к инсулину и чувствительность клеток к нему не всегда меняется однонаправленно. Так, при голодании сродство рецепторов возрастает, тогда как чувствительность к гормону (из-за пострецепторных изменений) снижается.

Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. Однако степень ИР данных тканей неодинакова, что было показано в экспериментальных исследованиях [2, 9, 10]. Так, например, в норме для подавления на 50% липолиза в жировой ткани требуется не больше 10 мкЕд/мл инсулина, для 50%-ного подавления продукции глюкозы печенью необходимо уже около 30 мкЕд/мл инсулина, а для увеличения на 50% захвата глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо увеличить до 100 мкЕд/мл. При СД 2 типа указанные значения смещаются вправо, т.е. в сторону увеличения ИР. Таким образом, жировая ткань и в норме, и при СД 2 типа обладает минимальной степенью ИР, ткань печени — промежуточной, а мышечная ткань — максимальной. Поэтому в процессе развития СД 2 типа при начинающемся истощении секреторной функции β -клеток и относительном уменьшении гиперинсулинемии сначала падает функция захвата глюкозы мышечной тканью, затем страдает гликогенсинтетическая функция печени, и в последнюю очередь — происходит снижение липолитической функции жировой ткани [6].

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде метаболического синдрома и/или СД 2) при отсутствии соответствующих факторов внешней среды: избыточного калорийного питания и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению СЖК и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Факторы, влияющие на развитие инсулинорезистентности

Чувствительность тканей к инсулину и, соответственно, развитие ИР находится под влиянием различных факторов [возраст, отягощенный семейный анамнез по СД, избыточный прием углеводов, наличие дислипидемии, гиперинсулинемия, накопление конечных продуктов гликирования, наличие избыточной массы тела, распределение жировой ткани, физическое состояние и тренированность организма, курение, дисбаланс адипоцитокинов (фактор некроза опухоли α , лептин, висфатин, грелин, адипонектин, интерлейкин-6, оментин), уровень ГПП-1 (глюкагон-подобный пептид 1 типа), уровень С-реактивного белка как маркер хронического воспаления, выраженность оксидативного стресса, повышение уровня альдостерона и снижение ИПФР-1, наличие АГ, ишемической болезни сердца, прием лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, диуретики тиазидового ряда)].

Вклад перечисленных факторов в развитие ИР различен и активно изучается в настоящее время. Таким образом, генетически запрограммированная физиологическая ИР в определенный период становится патологической, реализуется клинически в развитии различных составляющих метаболического синдрома, преимущественно при наличии малоподвижного образа жизни, употребления калорийной пищи, богатой углеводами, по мере увеличения возраста, увеличения веса тела [9, 10, 11]. Определим, насколько важен вклад возраста в развитие и усиление ИР.

Возраст и инсулинорезистентность

Старение является многофакторным процессом, связанным с падением защитных механизмов и экспоненциальным накоплением молекулярных повреждений, выливающихся в нарушениях функции на уровне клеток, отдельных органов и функциональных систем [12, 13]. В стареющих организмах снижен адаптивный потенциал, который не способен справляться с различными стрессорными и неблагоприятными факторами окружающей среды [13]. Таким образом, старение приводит к тем изменениям, которые лежат в основе повышенной уязвимости организма, и тем самым снижают его способность к выживанию.

Важным компонентом в развитии ИР и, как следствие, в развитии различных нарушений углеводного обмена является влияние возраста и старения организма [13]. Считается, что с возрастом уровень инсулина постепенно растет, что связано со снижением его клиренса. Одновременно возрастает степень ИР, что сопровождается неуклонным увеличением концентрации глюкозы (повышение на 1% каждую декаду жизни) [14].

По мере взросления усиление ИР наблюдается в период полового созревания, во время беременности (при

этом степень ИР растет с увеличением срока беременности).

Для изучения роста ИР в течение жизни человека проведено несколько когортных исследований. Так, еще более 40 лет назад выявлено, что распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) повышается с возрастом [12]. Однако в данном исследовании не были учтены влияния различных возраст-зависимых состояний – снижение с возрастом физической активности, изменение характера питания, развитие абдоминального ожирения.

В работе Mameatis и др. [14] при изучении повышения глюкозы у здоровых пациентов в возрасте от 47 до 90 лет (после поправки на вес тела и физическую активность) в ответ на прием смешанной по составу пищи не обнаружили существенной корреляции между возрастом и увеличением концентрации глюкозы. И у мужчин, и у женщин данные колебания с возрастом были не более 6%.

В другом исследовании [13] после проведенного орального глюкозотолерантного теста было показано, что только 10% изменений в уровне глюкозы было связано с возрастом, и наиболее существенные изменения проявляются в возрасте старше 60 лет. Это, в первую очередь, связано с тем, что с возрастом уменьшается физическая активность, увеличивается вес, уменьшается мышечная масса (развивается «саркопеническое» ожирение).

Результаты исследования Seals и др. [15], доказывая влияние физических нагрузок на чувствительность к инсулину, показали, что толерантность к глюкозе была одинаковой у пожилых и молодых спортсменов. Исследование Rosenthal M и др. [16] показало, что инсулиноопосредованное потребление глюкозы достоверно коррелировало с максимальными аэробными нагрузками независимо от индекса массы тела и толщины подкожножировой клетчатки.

Таким образом, с одной стороны, уровень инсулина в плазме в ответ на пероральный прием глюкозы у пожилых пациентов обычно выше, чем у молодых пациентов, и проявляющаяся с возрастом НТГ не связана с абсолютным снижением концентрации инсулина в плазме крови [14, 16]. Но, с другой стороны, существует мнение, что старение самостоятельно не влияет на чувствительность к инсулину и повышение ИР [17, 18].

Так, было установлено, что именно висцеральное ожирение, а не возраст влияет на снижение толерантности к глюкозе у пожилых людей [17]. Помимо висцерального ожирения свое влияние оказывают снижение концентрации белка GLUT-4 в скелетных мышцах и/или снижение в плазме ИПФР-1. Есть доказательства того, что с возрастом снижается базальная секреция инсулина независимо от уровня глюкозы, чувствительности к инсулину и окружности талии [19]. У пожилых людей организм не имеет возможности увеличивать секрецию инсулина

в ответ на дополнительное введение углеводов для предотвращения нарушения толерантности к глюкозе.

С возрастом секреция инсулина снижается на 0,7% в год [20], и, в первую очередь, снижается первая фаза секреции инсулина, что, вероятно, обуславливает повышение постпрандиальной гликемии на 0,5 ммоль/л каждые 10 лет после 50 лет. При внутривенном введении глюкозы кривая глюкозостимулированной секреции инсулина была сдвинута вправо, то есть секреция инсулина была снижена в ответ на любое повышение концентрации глюкозы в плазме крови [21]. В этом плане снижение функции β -клеток, ассоциированное со старением, напоминает процесс при MODY-диабете, когда также выявлена мутация в гене глюкокиназы, обеспечивающего чувствительность β -клеток поджелудочной железы к стимулирующему действию глюкозы [22].

Вероятнее всего, взаимоотношения двух процессов, ИР и возраста, имеют двунаправленный характер. Так, у людей, доживших до 90–100 лет, отмечено снижение уровня ИР и низкая степень окислительного стресса [23].

Несомненная взаимосвязь ИР и старения человека была показана в работе Paolisso G. и соавт., доказавших корреляцию периферической ИР, снижения функциональной активности β -клеток со старением у более пожилых людей с НТГ в сравнении с молодыми пациентами с НТГ [22].

Сосудистое старение и инсулинорезистентность

Несмотря на остающийся открытым вопрос о первопричине старения и ИР, факт, что пациенты с нарушением углеводного обмена оказываются более «старыми», чем люди того же возраста, но не имеющие ИР, не подвергается сомнению. Рассмотрим влияние ИР на примере механизмов развития сосудистого старения.

Структурные изменения, происходящие при старении сосудов, затрагивают, как правило, 3 уровня – клеточный, тканевый и органочувствительный. Изменения на органочувствительном уровне – это расширение диаметра аорты, утолщение стенки артерий, в первую очередь, за счет утолщения интимы и повышение жесткости артерий. На клеточном уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений, как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция [24]. На клеточном уровне старение происходит за счет наличия окислительного стресса, укорочения длины теломеры, изменения активности фермента теломеразы.

Клеточные маркеры старения

В последнее время большое внимание уделяется клеточным маркерам старения организма, к кото-

рым в числе прочих относится концевой участок хромосомы — теломера. Теломера — элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце и необходимый, как полагают, для стабильности хромосомы в ее митотическом цикле. Теломерная ДНК соматических клеток постепенно укорачивается при каждом делении клеток вследствие неполной репликации концевых участков (концевой недорепликации). Укорочение теломеры приводит к развитию репликативного старения, и ее длина служит индикатором нормального старения клетки [25]. Существуют аргументы в пользу гипотезы о теломере как о «молекулярных часах», определяющих время жизни клеток. Эти данные были получены в работе Bodnar и соавт. в 1998 г. ДНК гена теломеразы человека путем трансфекции была введена в культуру соматических клеток роговицы глаза и эпителия, которые в норме могут делиться ограниченное число раз (50 генераций для клеток роговицы). Продолжительность жизни этих клеток в культуре увеличилась на 20 поколений. Именно эта работа и вызвала сенсацию [26].

Сокращение длины теломер является признаком многих заболеваний. В настоящее время доказано, что для СД 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе характерно укорочение длины теломер [27–29]. Укорочение может быть связано как с нарушением секреции инсулина, так и с развитием ИР [30, 31].

Так, в большом популяционном перекрёстном исследовании была доказана обратная корреляция между длиной теломеры и ИР, уровнем сывороточного лептина и индексом массы тела [32]. По результатам Фрамингемского исследования установлено, что укорочение теломеры у пациентов с АГ в большей степени ассоциировано с ИР [33], которая неразрывно связана с хроническим воспалением и оксидативным стрессом, также влияющими на укорочение теломер.

В работе Al-Attas и соавт. показана достоверная взаимосвязь между наличием ИР, висцерального ожирения и длиной теломер у здоровых арабов среднего возраста [34].

Укорочение теломер приводит к гибели клетки и характеризует процесс старения. Ресинтез теломерной ДНК на концах хромосом осуществляется специальным ферментом — теломеразой. Основная функция теломеразы — синтез теломерной ДНК на концах хромосом с использованием своего РНК-компонента в качестве матрицы. Кроме элонгации хромосомных концов теломераза выполняет еще одну важную функцию. При спонтанных разрывах хромосом фермент может стабилизировать разорванные участки путем присоединения теломерной ДНК к месту разрыва [35].

Вклад ИР в изменение активности теломеразы был показан в исследовании Daubenmier и соавт. [35]. Активность теломеразы у 47 пациентов с ожирением и НТГ

была существенно ниже, чем у здоровых лиц без нарушений углеводного обмена.

Окислительный стресс, хроническое воспаление и инсулинорезистентность

Активные формы кислорода (АФК), оказывающие бактерицидное действие, генерируются фагоцитами в процесс борьбы с инфекциями и являются одним из важнейших компонентов врождённого иммунитета. Помимо этого, АФК запускают каскад иммунных процессов и воспалительных реакций, индуцируя синтез цитокинов, белков острой фазы и молекул адгезии, а также процесс апоптоза. В норме окислительно-восстановительный потенциал клетки уравнивается системой антиоксидантной защиты, включающей как низкомолекулярные антиоксиданты (токоферолы, аскорбиновая кислота, каротин и др.), так и антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза и др.). Однако при чрезмерном накоплении АФК — состоянии, называемом окислительным стрессом, развиваются такие патологические процессы, как оксидативная фиксация макромолекул, повреждение мембран и тканей, нарушение внутриклеточных путей проведения сигнала, что инициирует развитие хронического воспаления и ИР [36]. Такая последовательность событий не ограничивается только СД 2 типа, но и присутствует у пациентов, страдающих ожирением, метаболическим синдромом, при наличии ИР. Повышение концентрации активных молекул при окислительном стрессе является триггером для активации каскада серин/треонин-киназа, таких как С-Jun N-терминальной киназы, ядерного фактора- κ B, и других, участвующих в фосфорилировании рецепторов инсулина и субстрата инсулинового рецептор (СИР), что приводит к снижению его способности к фосфорилированию тирозина и может привести к ускорению деградации СИР-1. Данная модель составляет молекулярную основу ИР, вызванную окислительным стрессом [37].

Основная роль в этом процессе принадлежит митохондриям. Взаимосвязь между нарушением работы митохондрий и развитием СД 2 типа безусловная, однако, патогенетическая основа остается не до конца ясной [38]. Митохондрии являются главным источником АФК (супероксидных анионов) в клетках, образующихся в процессе клеточного дыхания, транспорта электронов и приводящих к деградации различных биологических систем, в том числе к повреждению митохондриальной ДНК и снижению синтеза АТФ [39]. Установлено, что у пациентов с ИР и СД 2 типа нарушается не только функциональная активность ферментов митохондрий, но и морфология, снижается количество и размер митохондрий, особенно, расположенных между фибриллами [38, 39]. Аналогичные изменения вызывает также уменьшение длины теломеры [39]. С

возрастом в связи с изменением образа жизни снижаются окислительные возможности митохондрий и, как следствие, снижается чувствительность к инсулину.

В исследовании, проведенном с участием молодых людей без избытка веса, но ведущих сидячий образ жизни и имеющих наследственность по СД 2 типа, было установлено, что количество митохондрий у них по сравнению с молодыми людьми без наследственной предрасположенности по СД 2 было уменьшено на 38% [40].

Недавно стало известно, что теломераза способна транслоцироваться в митохондрию и влиять на содержание АФК, высокий уровень которых характерен для стареющей клетки. Более того, установлено, что этот фермент может как повышать чувствительность клеток к апоптозу, так и снижать ее. Таким образом, полученные в различных исследованиях данные говорят о важной роли не только теломеразы, но и окислительного стресса в канцерогенезе, их непосредственной связи с процессами старения клеток [35].

ИР и ожирение сопровождаются хроническим вялотекущим воспалением [41, 42], что сопровождается повышением С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-6, адипонектина и т.п.), повышением стероидной активности надпочечников. Активация выработки глюкокортикоидов происходит вследствие как ИР, так и повышения провоспалительных цитокинов.

Хроническое вялотекущее воспаление и повышение стероидной активности приводят к комплексу нарушений, аналогичных последствиям хронического стресса и характерных для людей пожилого и старческого возраста: снижению клеточного иммунитета, уменьшению количества наивных Т-клеток, инволюции вилочковой железы и др. В том же исследовании Rentoukas и соавт. показана достоверная корреляция между маркерами хронического воспаления и уменьшением длины теломера и активности теломеразы, что, по мнению авторов, способствовало развитию эндотелиальной дисфункции у пациентов с НТГ [43].

Конечные продукты гликирования и инсулинорезистентность

Гликирование — это основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем, в основе которого лежит реакция Мейлорда. В 0,1–0,2% случаев гликирование проходит по остаткам лизина и аргинина. В некоторых зонах, где метаболизм белков лимитирован (например, в хрусталике глаза), степень их гликирования может повышаться в 10 раз. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Не-фруктозил-лизин (ФЛ), при медленной деградации которого образуются различные конечные продукты гликирования (КПГ) [23]. На фоне сахарно-

го диабета гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Молекулы глюкозы образуют поперечные связи с молекулами коллагена в срединной оболочке сосудистой стенки, приводя к повышению ригидности коллагена и жесткости сосудистой стенки. В результате люди, страдающие сахарным диабетом, имеют значительно более высокие показатели значений КПГ и процесс «старения» у них происходит быстрее и раньше за счет старения эндотелия сосудов [44]. В научной литературе последних лет встречаются данные об изменении и структуры эндотелия вследствие отложения КПГ уже на стадии «предиабета» — при ИР и НТГ [45, 46].

Эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, атеросклероз, гиперкоагуляция и инсулинорезистентность

Гиперинсулинемия может оказывать нормальное (или даже супернормальное) влияние на митогенез. В определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению ИФР-1 и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирует мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПГ) из костного мозга или тканевых депо [47]. Именно ЭПГ обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. Но в условиях длительной гиперинсулинемии вследствие ИР происходит снижение количества ЭПГ, что связано как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПГ медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Нехватка ЭПГ является одной из причин того, что репаративные процессы при повреждении эндотелия протекают неполноценно, еще более усугубляя хронические дегенеративные состояния, каковым и является старение [47].

Влияние ИР на старение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции происходит за счет влияния инсулина на митогенез. В определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению ИФР-1 и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирующих мобилизацию прогениторных клеток из костного мозга или тканевых депо [47, 48]. Гиперинсулинемия может сенсibilизировать клетки гладкой мускулатуры сосудов или эндотелиальные клетки к митогенному влиянию различных ростовых факторов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщению комплекса интимамедия), развитию атеросклероза и ускоренному сосу-

дистому старению. А при уменьшении гиперинсулинемии отмечаются уменьшение жесткости сосудов и степени эндотелиальной дисфункции. Так, в исследовании SAVE в 2012 г. было показано снижение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов без СД и наличием избыточной массы тела/ожирения на фоне снижения массы тела и гиперинсулинемии. При этом снижение СРПВ было наибольшим при одновременном уменьшении этих факторов, чем при снижении каждого из них по отдельности [49].

Снижение инсулинорезистентности

Наличие ИР у лиц, еще даже не имеющих нарушений обмена глюкозы и СД, уже запускает процессы раннего старения организма [49, 50]. Актуальным является внедрение методов и лекарственных препаратов, направленных на снижение инсулинорезистентности периферических тканей и, как следствие, на предотвращение ускоренного старения сосудов.

Многочисленными исследованиями уже давно доказано, что у большинства больных СД 2 снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить ИР. Кроме ускорения снижения веса, уменьшение калорийности питания и физическая активность также улучшают чувствительность к инсулину и, как следствие этого — показатели состояния углеводного обмена.

Так, в большом популяционном исследовании в Финляндии с участием 522 лиц с НТГ была доказана взаимосвязь физической активности и длины теломер при разделении пациентов на 2 группы — с модификацией образа жизни и без. Пациенты 1 группы в течение 4 лет соблюдали диету с ограничением животных жиров и легкоусваиваемых углеводов, с добавлением в пищу клетчатки; увеличили физическую нагрузку и снизили массу тела. Через 4 года было показано существенное увеличение длины теломер у первой группы лиц в сравнении со 2 группой лиц, у которых образ жизни не менялся [51]. Положительное влияние аэробной физической нагрузки на длину теломер было доказано еще в нескольких исследованиях [52], и авторы связывают это явление с уменьшением ИР и снижением выраженности окислительного стресса.

Также в работе Rentoukas и соавт. показано снижение активности теломеразы у пациентов с высоким индексом НОМА-ИР в сравнении с лицами без ИР. В качестве профилактики развития СД 2 типа пациенты с НТГ изменили образ жизни, и было доказано, что активность теломеразы существенно возросла на фоне снижения калорийности питания, увеличения аэробной физической нагрузки и снижения массы тела [43].

Если правильное соблюдение диеты в сочетании с физическими нагрузками не приводит к компенсации углеводного обмена, то следующим этапом следует на-

значение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).

Роль медикаментозной коррекции ИР в профилактике старения организма была показана в работе Vogaska и соавт. [53]. Было установлено, что регулярная аэробная физическая нагрузка обеспечивает синтез новых митохондрий и, как следствие, профилактику СД 2 типа у лиц с НТГ. Регенерация митохондрий происходит также в ответ на ограничение калорийности питания [54] и прием некоторых лекарственных препаратов, снижающих ИР — метформина или тиазолидиндионов [55, 56].

Перспективным методом профилактики сосудистого старения у пациентов с СД 2 типа может быть снижение ИР и коррекция углеводного обмена с помощью препаратов нового поколения — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), с повышением активности основных инкретинов организма человека: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин является наиболее хорошо изученным препаратом этой группы с доказанной высокой эффективностью, достоверным влиянием на ИР путем повышения концентрации эндогенных ГИП и ГПП-1 и продления периода их присутствия в плазме. Вилдаглиптин, таким образом, усиливает физиологические эффекты обоих инкретиновых гормонов, улучшая глюкозозависимую секрецию инсулина и снижая повышенную секрецию глюкагона, подавляя глюконеогенез в печени, что, таким образом, уменьшает инсулинорезистентность.

Заключение

Хотя процесс старения является многофакторным, все вышеперечисленное позволяет характеризовать ИР как одно из основных состояний, влияющих на возрастные сосудистые изменения в организме: повышение жесткости сосудистой стенки, укорочение длины теломеры, развитие хронического воспаления и окислительного стресса и др. Эти механизмы способствуют развитию возраст-ассоциированных заболеваний — атеросклероза и атеротромбоза. Это позволяет предположить, что наличие ИР и развитие метаболического синдрома является моделью преждевременного старения организма. Изменение образа жизни, снижение калорийности питания и увеличение физической нагрузки, применение медикаментозных методов, в том числе ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа позволяет не только снизить ИР и нормализовать углеводный обмен, но и предотвратить преждевременное старение сосудов и развитие возраст-ассоциированных заболеваний.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Shestakova M.V., Breskina O.Ju. Insulin resistance: pathophysiology, clinical symptoms, treatment. *Saharnyj diabet* 2002; 4(10): 523–527. Russian (Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Сахарный диабет* 2002; 4(10): 523–527).
2. Kononenko I. V., Smirnova O. M. Insulin resistance and its correction in T2DM. *Lechashij vrach* 2006; 2: 18–22. Russian (Конonenko И.В., Смирнова О.М. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа. *Лечащий врач* 2006; 2: 18–22).
3. Hollenbeck CB, Haskell W, Rosenthal M, Reaven GM. Effect of habitual physical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. *J Am Geriatr Soc* 1984; 33:273–277.
4. Matthaei S., Stumvoll M., Kellerer M. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine reviews* 2006; 21(6): 585–618.
5. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
6. Ametov A. S. Insulin secretion in normal and in T2DM. *Saharnyj diabet* 2007 (4): 11–16. Russian (Аметов А.С. Секретция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет* 2007 (4): 11–16).
7. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47: 1643–1648.
8. Balabolkin M. I. Insulin resistance and its role in T2DM. *Saharnyj diabet* 2002; (1): 12–20. Russian (Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет* 2002; (1): 12–20).
9. Demidova T. Yu. Etiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in T2DM. *Farmateka* 2010;16: 18–24. Russian (Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. *Фарматека* 2010; 16: 18–24).
10. Gardner DG, Shobek D, eds., Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
11. Nikonova T. V., Pekareva E. V., Dedov I. I. The functional activity of β -cells and peripheral insulin resistance in patients with different variants of the beginning of diabetes. *Saharnyj diabet* 2012;(3):24–26. Russian (Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И. Функциональная активность β -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2012;(3):24–26).
12. Andres R. Aging and diabetes. *Med Clin North Am* 1971; 55:835–846.
13. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, et al. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40: 44–51.
14. Maneatis T, Condie R, Reaven GM. Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a test mixed meal. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:178–182.
15. Seals DR, Hagberg JM, Allen WK. Glucose tolerance in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1984; 56:1521–1525.
16. Rosenthal M, Doberne L, Greenfield MS, et al. Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion, and in vivo insulin action. *J Am Geriatr Soc* 1981; 30:562–576.
17. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008; 31(3):539–43.
18. Imbeault P, Prins JB, Stolic M et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26:480–4.
19. Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laasko M, Smith U. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans: European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 863–868.
20. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(1): E7–E12.
21. Jones CNO, Pei D, Sturis J, et al. Identification of an age-related defect in glucose-stimulated insulin secretion in non-diabetic women. *Endocrinol & Metab* 1999; 4:193–200.
22. Paolisso G, Barbieri M, Rizzo MR et al. Low insulin resistance and preserved beta-cell function contribute to human longevity but are not associated with TH-INS genes. *Exp Gerontol* 2001; 37:149–156.
23. Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D. Glucose regulation and oxidative stress in healthy centenarians. *Exp Gerontol* 2003; 38: 137–143.
24. Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Aging vessels: main features and mechanisms. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2012; 11 (4): 93–100. Russian (Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 93–100).
25. Allsopp R.C. Harley C.B. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Experimental Cell Research* 1995; 219:130–136.
26. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349–352.
27. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
28. Sampson M.J. Winterbone M.S. Hughes J.C. et al. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:283–289.
29. Adaikalakoteswari A., Balasubramanyam M., Ravikumar R. et al. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007; 195:83–89.
30. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171–2177.
31. Mulder H. Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic? *Aging* 2010; 2(10): 634–636.
32. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–664.
33. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ. et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325–330.
34. Al-Attas O., Al-Daghri N., Bamakrahmah A., et al. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr* 2010; 99:896–899.
35. Daubenmiera J., Linb J., Blackburnb E., Hechta F. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 917–928.
36. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 2005;7 (7–8):1040–52.
37. Patti M. The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 2010; 31(3): 364–395.
38. Phielix E, Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a mini-review. *Gerontology* 2011; 57: 387–396.
39. Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* 2005;115(12):3587–93.
40. Lanza IR, Sreekumar Nair K. Regulation of skeletal muscle mitochondrial function: genes to proteins. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199(4):529–47.
41. Emanuela F, Grazia M, Marco de R et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab* 2012;2012:476380.
42. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582 (1) : 97–105.
43. Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):233–45.
44. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of Inflammatory Responses in Obese Adipose Tissue. *Annu Rev Nutr* 2012;32:261–86.
45. Kim J., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 888–904.
46. Kochegura T.N., Akopjan Zh.A., Sharonov G.V. The influence of diabetes mellitus type 2 by the number of circulating progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy. *Saharnyj diabet* 2011; 3: 36–43 (Кочегура Т.Н., Акопян Ж.А., Шаронов Г.В. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. *Сахарный диабет* 2003; 3: 36–43).
47. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 2002; 16 (1): 92–102.
48. Hughes T. M., Althouse A.D., Niemczyk N. A. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the save trial. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:114.
49. Makino N, Sasaki M, Maeda T, Mimori K. Telomere biology in cardiovascular disease-role of insulin sensitivity in diabetic hearts. *Experimental and clinical cardiology* 2010; 15(4):e128–33.
50. Facchini F, Hua N, Abbasi F. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86(8):3574–3578.
51. Hovatta I., de Mello V. D. F., Kananen L. Leukocyte Telomere Length in the Finnish Diabetes Prevention Study. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): e34948.
52. Ryan A. S. Exercise in aging: its important role in mortality, obesity and insulin resistance. *Aging health* 2010; 6(5): 551–563.
53. Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, et al. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1alpha expression. *J Biol Chem* 2010;285(1):142–52.
54. Spindler SR. Caloric restriction: from soup to nuts. *Ageing Res Rev* 2010;9(3):324–53.
55. Suwa M, Egashira T, Nakano H, Sasaki H, Kumagai S. Metformin increases the PGC-1alpha protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. *J Appl Physiol* 2006;101(6):1685–92.
56. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 2005;54(5):1392–9.

Поступила: 13.02.2013

Принята в печать: 15.02.2013

Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма

С.В. ГОРДЮНИНА

Insulin resistance in regulation of metabolism

S.V. GORDYUNINA

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Освещены причины возникновения инсулинорезистентности (ИР) в организме, ее механизмы и роль в процессах жизнедеятельности. Анализ литературы позволяет считать, что причиной ИР является постоянная потребность в пластических и энергетических веществах, которые организм получает в основном из собственных запасов. В механизмах ИР участвуют все системы организма, которые, взаимодействуя между собой и с инсулином, определяют возникновение и развитие ИР. Их роль в организме заключается в регуляции обмена веществ и процессов образования и расходования энергии. Эти представления согласуются с законами термодинамики, деятельность организма строится на принципе постоянного изменения ИР, что позволяет иначе подойти к решению ряда вопросов клиники.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболизм, энергия, механизмы регуляции метаболизма, образования и расходования энергии.

This paper highlights the main causes leading the development of insulin resistance (IR), its mechanisms, and the role it plays in living activity. The analysis of the available literature gives reason to believe that the source of IR is the constant requirement for plastic and high-energy compounds to be mobilized from the body's internal reserves. The mechanisms underlying the development IR involve all organ systems that interact between themselves and thereby govern the origin and evolution of insulin resistance via regulation of the energy generation and consumption processes. This concept is in excellent agreement with the laws of thermodynamics. The vital activity is based on the principle of continuous variations of IR. This inference provides a basis for addressing a number of clinical problems.

Key words: insulin resistance, metabolism, energy, mechanisms regulating metabolism, energy generation and consumption.

По современным представлениям, инсулинорезистентность (ИР) — это снижение биологического ответа тканей на те или иные действия инсулина. Наиболее часто ИР понимают как ослабление сахарснижающего действия гормона [1, 2]. Различают физиологическую, метаболическую, эндокринную и неэндокринную ИР, которая может быть обусловлена как генетическими факторами, так и внешними причинами [1, 2]. Нарушения, приводящие к ИР, могут возникать на разных уровнях: пререцепторном, рецепторном и пострецепторном. Основной причиной ИР считают пострецепторные нарушения передачи инсулинового сигнала [1]. Для объяснения причины ИР предложена теория «экономного гено-типа» [3]. Однако она не может объяснить возникновения ИР в физиологических условиях и вследствие внешних причин.

Развитие процессов жизнедеятельности в организме

Управление деятельностью организма при тех или иных состояниях осуществляется механизмами, регулируемыми обмен веществ. Эти механизмы являются общими для всех видов деятельности организма. Важную роль в регуляции обмена веществ играют гормоны и ферменты [4, 5].

Организм представляет собой устойчиво неравновесную открытую термодинамическую систему, в

основе существования которой лежат преобразования энергии в соответствии с законами термодинамики. Отличительной особенностью таких систем является их способность к саморегуляции и самоорганизации [4]. Основным энергетическим веществом в организме является АТФ, который непрерывно синтезируется и расходуется. Расходование АТФ контролируется уровнем его образования: чем больше заряд энергетической системы АТФ — АДФ — АМФ, тем больше скорость реакций, направленных на его расходование [5, 6].

Таким образом, жизнедеятельность — это проблема управления процессами синтеза и расходования АТФ в организме в соответствии с законами термодинамики. Однако если контроль расходования энергии более или менее изучен, то регуляция образования АТФ в организме остается не до конца понятной.

Пути образования энергии

Существуют два источника энергии: экзогенный (пищевые продукты) и эндогенный (собственные запасы питательных веществ). Основным является эндогенный способ [1], предполагающий существование механизмов высвобождения глюкозы, производных жиров и аминокислот из мест их депонирования. Главным участником этого механизма должен быть инсулин, который занимает ключевые

позиции в регуляции обмена веществ. Он необходим для поддержания нормального энергообмена, роста, развития, пролиферации клеток, восстановления тканей, заживления ран, реализации эмоциональных и поведенческих актов, поддержания гомеостаза, осуществления адаптации и функционирования организма как единого целого [1, 2]. Его основная функция в организме состоит в обеспечении анаболических процессов в клетках пластическими и энергетическими веществами. Анаболические эффекты инсулина сводятся к накоплению и утилизации питательных веществ. Его антикатаболические свойства препятствуют распаду гликогена и жира. Инсулин является единственным гормоном, который тормозит катаболизм гликогена и жиров [1, 7].

В процессах образования АТФ используются последовательно углеводы, жиры и белки. Такая последовательность строго соблюдается в течение дня [7] и динамике процессов жизнедеятельности [6, 8] на протяжении всей жизни человека [9]. Обеспечить эту последовательность может инсулин, так как ткани обладают разной чувствительностью к нему. Наиболее чувствителен к антикатаболическому действию инсулина гликоген печени, несколько меньше — жировая ткань [10]. Данные о том, что для подавления липолиза на 50% требуется 10 мкЕД/мл инсулина, а для подавления продукции глюкозы печенью на 50% — 30 мкЕД/мл гормона [2], не противоречат этому, поскольку продукция глюкозы печенью складывается из гликогенолиза и глюконеогенеза. Анаболические эффекты инсулина на порядок меньше его антикатаболических свойств [2, 10].

При снижении одних действий инсулина на органы и ткани другие его эффекты могут сохраняться.

Строгое соблюдение последовательности использования веществ для образования энергии, возможно, отражает второй закон термодинамики. Этот закон говорит о возрастании энтропии (разупорядоченности) системы во времени ее существования. Белки имеют более сложное строение по сравнению с жирами и углеводами, поэтому при их катаболизме в системе организма возникает наибольшая дезорганизация.

Роль инсулинорезистентности в организме

Роль инсулина в контроле образования АТФ можно представить себе следующим образом (рис. 1). На рис. 1 видно, что для появления эндогенной глюкозы должны снизиться тормозящие влияния инсулина на синтез и распад гликогена, т.е. должна возникнуть ИР в печени. Появление производных жиров обусловлено ИР на уровне жировых депо. Эндогенные аминокислоты появляются при снижении анаболического действия инсулина на мышцы, т.е. при ИР в мышцах. Таким образом, возрастающая при активизации процессов жизнедеятельности ИР контролирует образование АТФ при эндогенном способе его продукции. В этом, по нашему мнению, состоит ее роль в организме. На основании фундаментальных положений биологии можно предположить, что существование ИР в организме вызвано необходимостью постоянной продукции энергии, которая осуществляется в основном эндогенным путем. При использовании пище-

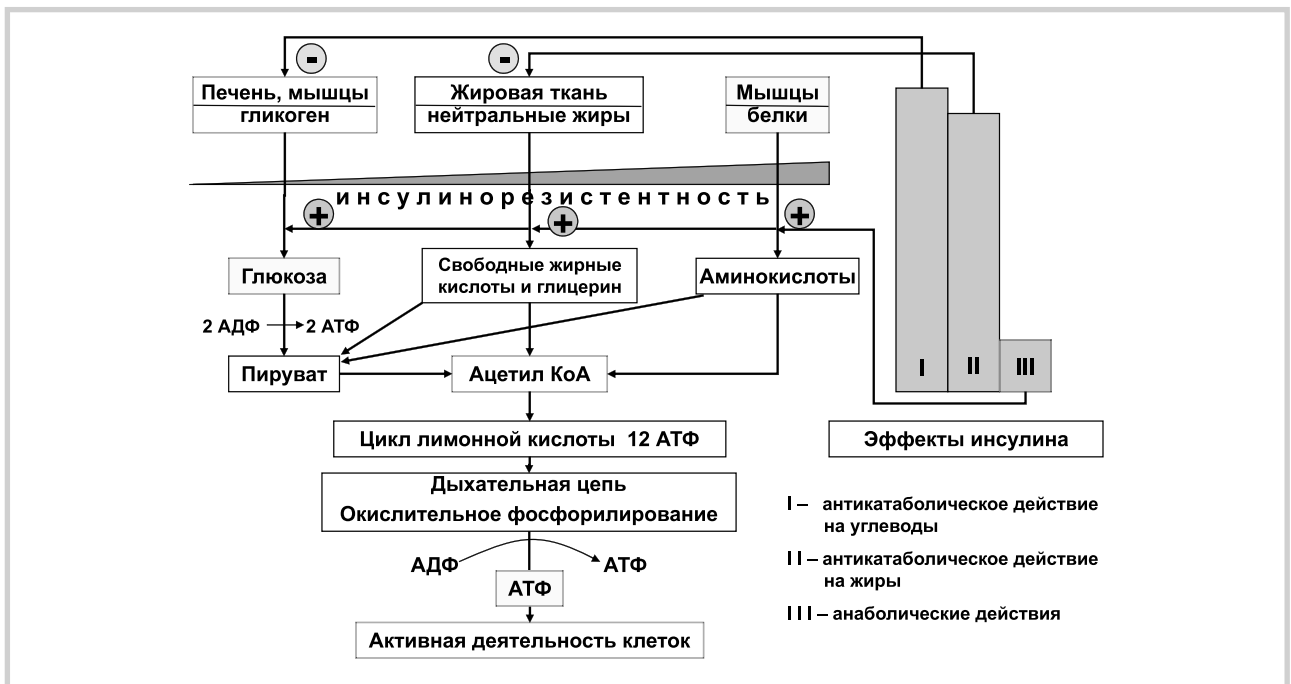


Рис. 1. Роль инсулинорезистентности в процессе синтеза АТФ из эндогенных носителей энергии.

вых веществ их запасы в организме не расходуются, т.е. надобности в возникновении ИР в печени, жировой ткани и мышцах не возникает. Большая часть пищевых веществ депонируется, а меньшая может использоваться в циклах биологического окисления и в пластических процессах [1, 10].

Механизмы инсулинорезистентности и их участие в процессах жизнедеятельности

На действия инсулина прямо или косвенно влияют практически все системы организма [1, 2]. Поэтому они также принимают участие в регуляции обмена веществ, т.е. являются механизмами ИР. Уровень ИР является тем интегральным показателем, на котором замыкаются существующие между системами многочисленные взаимосвязи.

Как видно из рис. 2, саморегуляцию системы организма осуществляет постепенно возрастающая ИР в динамике развития процессов. Она последовательно высвобождает из депо глюкозу, производные жиров и аминокислоты. Из этих веществ образуется неодинаковое количество АТФ. Энергетический заряд клеток определяет расходование АТФ, обеспечивая функции клеток (систем, органов, тканей), теплопродукцию, пластические процессы, и согласовывает деятельность всех систем организма. Это в свою очередь контролирует характер действия инсулина и стимуляцию или регрессию ИР. Насколько прост принцип саморегуляции обмена веществ и процессов синтеза и расходования энергии в организме, настолько сложны взаимосвязи в самой регуляции этих процессов [1, 2, 9, 11]. Многие из них

остаются неизвестными. Эти взаимосвязи определяют не только высокую способность организма к адаптации, но и обуславливают побочные действия лекарств, которые выявляются в ходе их клинических испытаний.

Таким образом, можно предположить, что роль механизмов ИР в обеспечении деятельности организма состоит в регуляции обмена веществ и процессов образования и расходования энергии. Иначе говоря, расходование энергии через механизмы ИР контролирует образование АТФ. Поэтому к механизмам, которые регулируют обмен веществ, относятся не только гормоны и ферменты, но и все системы организма. Эти механизмы лежат в основе процессов жизнедеятельности, носят фундаментальный характер, поскольку отражают преобразование энергии в соответствии с законами термодинамики. Они универсально опосредуют любые экзогенные и эндогенные воздействия на организм, что объясняет существование полиэтиологичных заболеваний.

Общие закономерности функционирования механизмов ИР

Механизмы ИР могут функционировать эффективно и неэффективно. При эффективном способе в организме будут использоваться в основном углеводы и жиры для продукции АТФ. В этом случае дезорганизация в системе организма небольшая. Такой способ продукции энергии наблюдается во взрослом здоровом организме, который находится в состоянии покоя или обычной деятельности.

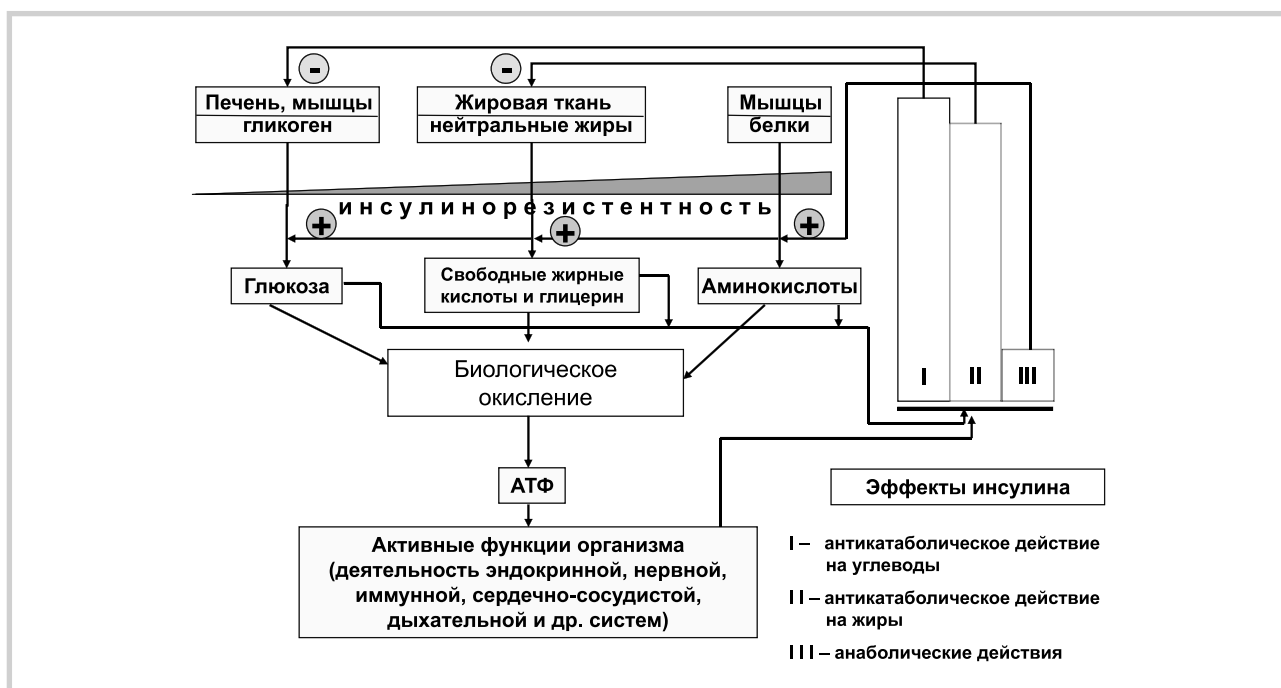


Рис. 2. Саморегуляция функциональной деятельности систем организма.

При неэффективном способе функционирования механизмов ИР для продукции АТФ эндогенным путем привлекаются белки, что дезорганизует систему значительно больше. При этом наблюдается снижение анаболического действия инсулина, сопровождаясь нарушением фосфорилирования глюкозы, снижением продукции энергии, ослаблением сахарснижающего эффекта инсулина, что приводит к метаболическим и функциональным нарушениям, которые наиболее полно проявляются развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1]. Так функционируют механизмы ИР при гипертонической болезни, старении, ожирении, беременности, эндокринной патологии и др. [1, 9, 12, 13].

Для уменьшения негативных последствий выраженной ИР в организме имеются механизмы компенсации. К ним относится повышение синтеза инсулина и контринсулярных гормонов [1, 6], которые, помимо своих специфических эффектов, обладают либо инсулиноподобным действием, либо стимулируют секрецию инсулина или повышают чувствительность к нему [9, 11, 14, 15]. Кроме гормонов, чувствительность к инсулину изменяют другие вещества, например онкогены и плацентарные белки [9, 16]. Еще одним механизмом компенсации ИР является аутокринная и паракринная регуляция метаболизма клеток [2, 9, 16]. Так, во время беременности функциональные и метаболические изменения в организме матери сходны с изменениями при СД2, но значительно менее выражены [8, 9, 12]. Включение компенсации позволяет неэффективный способ

функционирования механизмов ИР перевести на другой уровень его работы, когда значительно возрастает продукция энергии в органе-мишени или в организме в целом, а аминокислоты, появляющиеся при катаболизме белка, используются не для синтеза энергии, а в пластических целях. Так функционируют механизмы ИР в фето-плацентарном комплексе, у новорожденного, подростка, во время физиологического сна, при мышечной активности, доброкачественных и злокачественных новообразованиях и др. [6, 9, 12, 17]. Таким способом реализуется другая отличительная особенность биологических систем: способность к самоорганизации [4].

Таким образом, можно считать, что деятельность организма строится по принципу изменения ИР. В здоровом взрослом организме, находящемся в состоянии покоя или обычной деятельности, ИР отсутствует и для ее нужд используется пища; однако при расходе собственных запасов ИР всегда присутствует. Поэтому экзогенный путь образования АТФ, протекающий без участия ИР, может рассматриваться как один из механизмов ее компенсации. В периферических органах и тканях ИР может отсутствовать или возникать, непрерывно изменяясь, в зависимости от состояния механизмов компенсации, которое определяется многими факторами: возрастом, физической или умственной активностью, генетическими особенностями, экологией внешней среды, вредными привычками, наличием беременности или заболеваний, приемом лекарств и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Универсум Паблшинг 2003; 455.
2. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. <http://marta121.yandex.ru>
3. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Consilium Medicum* 2002; 4: 10: 523—527.
4. Доброборский Б.С. Термодинамика биологических систем. www.interlibrary.narod.ru/GetCat.Scient.Dep
5. Ленинджер А. Биохимия: Пер. с англ. М: Мир 1974; 957.
6. Волков Н.И., Нессен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н. Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература 2000; 503.
7. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. М: Медицина 1987; 287.
8. Оркодашвили Л.Ш., Потин В.В., Кошелева Н.Г. и др. Сахарный диабет и беременность. *Пробл эндокринологии* 1987; 2: 82—87.
9. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М: Медицина 1983; 408.
10. Кандрор В.И. Роль инсулина в регуляции гликемии при гиперметаболизме. *Успехи современ биол* 1983; 96: 2: 5: 280—295.
11. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М: Высшая школа 1984; 343.
12. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и метаболизм: ее роль при физиологической беременности и гестозе. *Тер арх* 2008; 11: 85—89.
13. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. (ред). Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. М: Медицина 1998; 2: 432.
14. Мак Дермотт М.Т. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. М: Бинном 2001; 416.
15. Обут Т.А. Дегидроэпиандростерон, сетчатая зона коры надпочечников и устойчивость к стрессовым воздействиям и патологиям. *Вестн РАМН* 1998; 10: 18—20.
16. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. М: Медицина 2003; 225.
17. Нисвандер К., Эванс А. (ред). Акушерство. Справочник Калифорнийского университета. Пер. с англ. М: Практика 1999; 704.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

А. Вербовой, доктор медицинских наук, профессор,
Л. Шаронова, кандидат медицинских наук,
А. Пашенцева, кандидат медицинских наук,
Н. Вербовая, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Галкин, доктор медицинских наук, профессор
 Самарский государственный медицинский университет
E-mail: andrey.vorbovoy@rambler.ru

Рассматриваются механизм возникновения инсулинорезистентности и ее влияние на развитие различной патологии (сахарного диабета типа 2 и его осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников, подагры), а также современные методы ее коррекции.

Ключевые слова: эндокринология, инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, подагра.

Ожирение стало одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Число страдающих ожирением стремительно растет во всех странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня в мире избыточная масса тела имеется более чем у 1,9 млрд человек, а более чем у 600 млн из них — ожирение [1].

Ожирение — одна из основных причин возникновения множества патологических состояний, приводящих к ранней инвалидизации и смерти больных трудоспособного возраста. Оно может вызывать инсулинорезистентность (ИР), которая, в свою очередь, приводит к увеличению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. В результате развивается компенсаторная гиперинсулинемия, которая первоначально позволяет поддерживать углеводный обмен в норме, но при этом способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений и различных заболеваний.

ИР — это состояние, сопровождающееся снижением чувствительности периферических тканей к биологическому действию инсулина. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы. Многие физиологические состояния предрасполагают к ИР: пубертатный период, беременность, пожилой возраст, ночной сон, гиподинамия. Однако чаще ИР вызывают патологические состояния [2].

Кроме сахарного диабета типа 2 (СД2), который чаще возникает на фоне имеющейся ИР, с этим феноменом связан ряд других заболеваний и состояний. К эндокринной патологии, ассоциированной с ИР, относят синдром поликистозных яичников у женщин и эректильную дисфункцию у мужчин, тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Иценко–Кушинга, акромегалию, феохромоцитому, декомпенсацию СД типа 1. Неэндокринные заболевания, в развитии которых играет роль резистентность к инсулину, — это ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая бо-

лезнь почек, цирроз печени, ревматоидный артрит, подагра, сердечная недостаточность, травмы, ожоги, сепсис, раковая хакесия, болезнь Альцгеймера [3].

Наибольшее клиническое значение имеет нарушение чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной ткани. В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития резистентности к инсулину в тканях-мишенях.

ИР мышечной ткани связана с увеличением количества триглицеридов (ТГ) и изменением метаболизма свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего в миоцитах нарушаются поступление и утилизация глюкозы. СЖК являются также субстратом для синтеза ТГ, тем самым приводя к гипертриглицеридемии. Повышение уровня ТГ усиливает ИР, так как ТГ являются негормональными антагонистами инсулина. Кроме того, происходят изменение функции и уменьшение количества глюкозных транспортеров GLUT4, что было доказано при исследовании биоптатов мышц *in vitro* [4]. В результате образуются и накапливаются метаболиты СЖК: церамиды, диаглицерол или ацил-КоА, что ведет к нарушению передачи сигнала инсулина и в результате — транспорта глюкозы.

Гепатоциты не имеют инсулинзависимого переносчика GLUT4, поэтому инсулин действует на них по механизму, отличному от такового в миоцитах и адипоцитах [5]. Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы, а также активации глюконеогенеза. Эти процессы приводят к снижению чувствительности к инсулину.

Жировая ткань участвует в метаболизме глюкозы за счет регуляции уровня циркулирующих в кровяном русле СЖК, а также за счет синтеза гормонов жировой ткани. СЖК образуются в результате гидролиза ТГ, содержащихся в жировой ткани. В норме после каждого приема пищи концентрация инсулина повышается. Наряду с тем, что инсулин обеспечивает нормальный метаболизм глюкозы, он подавляет липолиз в жировых клетках, т.е. уровень СЖК в плазме при росте его концентрации падает. В ночное время уровень СЖК в плазме возрастает, поскольку концентрация инсулина в крови снижается, а это активирует синтез СЖК из ТГ. Многократно и достоверно показано, что у большинства людей с ожирением и метаболическим синдромом уровень СЖК в плазме крови повышен [6].

Согласно существующим представлениям, более частое возникновение ИР при абдоминальном типе ожирения определяется морфофункциональными особенностями висцеральной жировой ткани. У интраабдоминальных адипоцитов установлена более высокая плотность β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшая плотность α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [7].

Важную роль в развитии ИР играет воспаление жировой ткани, которая продуцирует иммунные комплексы и цитокины, способные запускать процесс воспаления. Фактор некроза опухоли- α (ФНО α), синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4, вследствие чего уменьшается утилизация глюкозы. С.А. Бутровой и соавт. [8] получены положительные корреля-

ции ФНО α с маркерами ИР (индексом НОМА и гиперинсулинемией) у пациентов с абдоминальным ожирением.

Фактором развития ИР может стать также нарушение секреции адипокинов – веществ, вырабатываемых жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин).

Адипонектин уменьшает ИР, стимулируя фосфорилирование инсулинового рецептора и усиливая действие инсулина в скелетных мышцах и ткани печени. Еще один механизм влияния адипонектина на ИР – уменьшение поступления СЖК в печень и стимуляция их окисления путем активации протеинкиназы, в результате чего уменьшаются продукция глюкозы печенью, а также синтез липопротеидов очень низкой плотности. Описывается взаимосвязь содержания адипонектина в крови с различными клиническими и метаболическими показателями. Так, получены данные об отрицательной корреляции уровня адипонектина плазмы с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, уровнем глюкозы и инсулина плазмы натощак, индексом ИР (НОМА-ИР) [9, 10].

В формировании ИР может участвовать и гиперлептинемия. Существует мнение, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [11]. В то же время в ряде работ показано, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина, что может служить пусковым механизмом при формировании гипергликемии и ИР [12]. В мышечной ткани лептин оказывает тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина – субстрата инсулинового рецептора [13]. Авторами обнаружена положительная корреляция уровня лептина с НОМА-ИР [14, 15], а также со степенью ИР у женщин при различном ИМТ [16].

Продемонстрировано влияние резистина на развитие ИР у больных СД2 и ожирением. О.И. Кадыковой [17] обнаружено повышение уровня резистина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и СД2 по сравнению с показателем при ГБ без СД и в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о том, что резистин может быть пусковым фактором возникновения метаболических нарушений, связанных с СД2 [17]. В исследовании О.О. Кирилловой и соавт. [18] установлено повышение по сравнению с контролем концентрации резистина у пациентов с ожирением I степени, возрасставшее при ожирении II–III степени до статистически значимого. Обнаружена также положительная корреляция между содержанием глюкозы и резистина у больных всех групп.

Определенную роль в развитии ИР играет дефицит тиреоидных гормонов [19]. Видимо, усиление ИР при тиреоидной недостаточности обусловлено в первую очередь изменениями чувствительности к инсулину печеночной ткани, что проявляется отсутствием ингибирующего влияния инсулина на глюконеогенез. Кроме того, на ИР влияет повышение уровня СЖК в сыворотке крови больных с тиреоидной недостаточностью.

Результаты недавних исследований указывают на связь между дефицитом витамина D₃ и резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к углеводам, развитием метаболического синдрома и СД2 [20]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований [21], больные с низким уровнем кальцидиола в крови в 2 раза чаще страдают СД2, чем при нормальном его содержании. В двойном слепом рандомизированном исследовании продемонстрировано [22], что у лиц с гипергликемией натощак 3-летний прием 700 МЕ холекальциферола и 500 мг кальция в сутки приводил к достовер-

ному снижению на момент включения в исследование уровня глюкозы натощак и уменьшению ИР.

В современных исследованиях продемонстрировано [23] ухудшение утилизации глюкозы клетками в ответ на увеличение уровня альдостерона крови. Полагают, что в формировании ИР у лиц с избыточной массой тела и гиперальдостеронемией играет роль активация минералокортикоидных рецепторов жировой ткани, что приводит к ингибированию транскрипции гена рецептора инсулина, подавлению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетки, возникновению оксидативного стресса [24]. Избыток альдостерона может приводить к чрезмерному синтезу коллагена и фиброзу в поджелудочной железе, печени, жировой ткани, мышцах, что влечет за собой как нарушение синтеза инсулина, так и ухудшение чувствительности его рецепторов, расположенных в перечисленных органах [25].

Говоря о чувствительности к инсулину, нужно помнить, что до сих пор нет четкой нормы, отклонение от которой рассматривалось бы как ИР. При измерении чувствительности к инсулину у здоровых показатели колеблются в широких пределах. Такие же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

«Золотым стандартом» оценки ИР признан эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Этот тест считается наиболее достоверным и воспроизводимым как при СД, так и у здоровых людей. Клэмп-тест позволяет оценить чувствительность к инсулину без риска гипогликемии и последующего выброса контринсулярных гормонов, без вмешательства эндогенного инсулина и влияния различных уровней гипергликемии. Однако поскольку это довольно трудоемкий и дорогостоящий метод, в широкой клинической практике он обычно не используется.

В качестве метода измерения ИР для использования в больших популяциях может применяться минимальная модель. При этом частые определения уровня глюкозы и инсулина проводят в ходе внутривенного глюкозотолерантного теста в течение 180 мин. Результаты заносят в компьютерную модель (MINMOD), основанную на определенных допускаемых принципах кинетики глюкозы и инсулина. Метод позволяет одновременно определить индекс чувствительности к инсулину и острый инсулиновый ответ. У здоровых людей результаты достоверно коррелируют с данными клэмп-метода. И все же несмотря на широкое применение в научных исследованиях, в клинической практике тест используется ограниченно из-за высокой стоимости, сложности и длительности процедуры.

Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике методом оценки ИР является изменение концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови натощак. Повышенная концентрация инсулина при нормальном уровне глюкозы может свидетельствовать о наличии ИР. Также предложены различные индексы для оценки ИР, рассчитываемые по соотношению концентраций инсулина и глюкозы плазмы натощак и (или) после пищевой нагрузки, например, индекс НОМА (НОМеостазис Model Assessment). Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью рутинного скрининга [26].

СД является важной медико-социальной проблемой во всем мире в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой частотой и тяжестью осложнений, трудностью те-

рапии. Ключевым патогенетическим механизмом развития СД2 является ИР. Развитие гипергликемии при СД2 связывают как с уменьшением утилизации глюкозы периферическими тканями, так и с повышением продукции глюкозы печенью, т.е. резистентностью печени к действию инсулина, подавляющему образованию в ней глюкозы. Гипергликемия и лежащая в основе развития СД2 ИР являются мощнейшими и независимыми факторами, приводящими к развитию макро- и микрососудистой патологии, нарушению неврологической регуляции.

А.С. Осиной [27] у больных СД2 установлена тесная взаимосвязь между ИР и эндотелиальной дисфункцией, усиливающаяся с увеличением длительности заболевания. Нарушение метаболизма липидов является связующим звеном между ИР и дисфункцией эндотелия.

Одно из наиболее распространенных и рано возникающих осложнений СД – диабетическая нейропатия. ИР приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани. По данным И.А. Бондарь и соавт. [28], тяжесть кардиоваскулярной автономной нейропатии зависит от уровня инсулина, степени ИР (повышение индекса НОМА-IR и высокий уровень ФНО α) и дисфункции эндотелия.

ИР играет ведущую роль в развитии метаболических и сосудистых нарушений у больных СД2 посредством воздействия на структурно-функциональное состояние миокарда, системное АД, что сопровождается повышением суммарного сердечно-сосудистого риска. Е.Н. Ерохиной [29] продемонстрировано, что комплексное воздействие комбинированной терапии метформином и росиглитазоном на тканевую ИР у больных СД2 улучшало основные гемодинамические параметры и структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ): отмечены уменьшение степени его гипертрофии и нормализация диастолической функции ЛЖ у 30,6% больных. Достоверно снизился суммарный сердечно-сосудистый риск, большинство пациентов перешли в группу низкого риска.

У пациентов с ИР и СД вне зависимости от наличия АГ и ИБС развиваются сердечная недостаточность и связанная с микроангиопатией и нарушением микроциркуляции диабетическая кардиомиопатия (КМП), приводящая к снижению сократительной способности миокарда и развитию диастолической дисфункции [30].

Сердечно-сосудистая система является ключевой мишенью для ИР, поскольку инсулин способствует гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Стимуляция СНС при гиперинсулинемии приводит к увеличению сердечного выброса, повышению общего периферического сопротивления сосудов, а это, в свою очередь, формирует АГ. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное гиперинсулинемией, увеличивает частоту сердечных сокращений.

У 25–47% больных, страдающих АГ, выявляется ИР или нарушенная толерантность к глюкозе. Данные эпидемиологических исследований подтвердили значимость гиперинсулинемии и активации СНС в формировании АГ на популяционном уровне. Изучение уровня суточной экскреции норадреналина с мочой показало, что активность СНС прямо коррелирует с ИМТ и достоверно повышена при гиперинсулинемии.

У пациентов с эссенциальной АГ при отсутствии терапии обнаружен более высокий уровень инсулина натощак и постпрандиальный, чем при нормотензии независимо от массы тела больных, а также выявлена прямая корреляционная за-

висимость между уровнем инсулина и показателями АД. Интересно, что при симптоматической гипертензии не отмечено взаимосвязи между гиперинсулинемией и АГ. Это доказывает, что ИР и гиперинсулинемия не являются следствием АГ, и причиной обоих патологических состояний служит генетическая предрасположенность [31].

Доказано, что уровень инсулина крови влияет на все компоненты атеросклеротической бляшки (липидное ядро, коллаген, пенистые макрофаги, гладкомышечные клетки) вследствие воздействия на липогенные ферменты, стимулирования пролиферации клеток и увеличения синтеза эндогенного холестерина и ТГ [32]. По данным Фремингемского и Парижского исследований, повышенная концентрация инсулина является независимым фактором риска атеросклероза и предрасполагает к развитию АГ, СД2, ИБС [35]. Роль гиперинсулинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний наглядно продемонстрирована в Квебекском исследовании: у пациентов с ИБС уровень инсулина натощак был на 18% выше, чем в контрольной группе. При этом распространенность ИБС не зависела ни от систолического АД, ни от лекарственной терапии, ни от отягощенной по ИБС наследственности.

При ИР отмечена более высокая частота множественного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, чем при сохраненной чувствительности к инсулину [33]. Результаты нескольких крупных проспективных исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень инсулина способствует развитию ИБС и является независимым предиктором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от ИБС. Показано, что ИР связана с развитием ИМ даже при отсутствии таких традиционных факторов риска, как АГ, ожирение, СД или нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия. По данным ряда исследований, ИР выявляется в остром периоде ИМ примерно у 60–70% больных и повышает риск развития сердечной недостаточности, повторного ИМ и смерти в течение 6 мес наблюдения у пациентов без СД с наличием гипергликемии натощак [34]. Кроме того, ИР, выявленная в госпитальном периоде ИМ, является предиктором сердечной смерти в течение 3-летнего периода наблюдения [35]. Причем наличие ИР при остром ИМ способствует увеличению числа кардиоваскулярных событий в постинфарктном периоде в 6,6 раза [36].

Установлено, что ИР связана с осложнениями ИМ в виде нарушений ритма и проводимости сердца, ранней постинфарктной стенокардии, высокого класса острой сердечной недостаточности, а также с развитием неблагоприятного прогноза заболевания через 12 мес после ИМ [37, 38].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), согласно результатам эпидемиологических исследований, сегодня считается одним из наиболее распространенных диффузных заболеваний печени [39]. В настоящее время НАЖБП рассценивается как печеночное проявление метаболического синдрома, ключевым моментом которого считается ИР. Получены данные, согласно которым риск развития НАЖБП при метаболическом синдроме зависит от степени ИР. Наблюдается взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени – уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза; уровнем С-пептида и степенью стеатоза, определяемой ультрасонографическим методом, а также размерами печени; увеличением показателя НОМА-IR и выраженностью фиброза печени [40].

Клиническая значимость данного заболевания обусловлена также взаимосвязью с генезом атеросклеротических по-

ражений сосудов и значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях ИР печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения [41]. Л.В. Чесноковой и соавт. установлено [42], что наличие дисфункции эндотелия и степень ее выраженности у пациентов с НАЖБП ассоциируются с выраженностью метаболических нарушений и содержанием адипокинов, при этом более высокое содержание адипонектина коррелирует с увеличением прироста способности к вазодилатации у пациентов с метаболическим синдромом; в группе без дислипидемии и АГ снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено только при относительно низком содержании адипонектина.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, увеличением размеров и изменением морфологической структуры яичников. Важным механизмом формирования гиперандрогении является ИР. Частота последней у женщин с СПКЯ составляет 35–60%.

Сам феномен ИР при СПКЯ заключается в снижении чувствительности к инсулину периферических тканей при ее сохранении к стимулирующему влиянию инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР1) на ткань яичника. При гиперинсулинемии происходит связывание инсулина с рецепторами ИФР1, что также усиливает синтез андрогенов в тека-клетках яичников. Инсулин вызывает снижение содержания глобулина, связывающего половые стероиды в печени, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона в крови [43]. Многогранное влияние гиперинсулинемии на продукцию андрогенов яичниками приводит к гиперандрогенемии, следствием которой является нарушение процесса фолликулогенеза, ведущее к хронической ановуляции.

Гиперинсулинемия повышает чувствительность клеток гранулезы к лютеинизирующему гормону, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов. Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии. Клиническими исследованиями доказано, что снижение гиперинсулинемии приводит к уменьшению содержания яичниковых андрогенов и восстановлению овуляторного менструального цикла, в то время как коррекция гиперандрогении может и не повлиять на степень выраженности гиперинсулинемии [44].

Подagra — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в разных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами.

Полагают, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с ИР и гиперинсулинемией обусловлено способностью инсулина замедлять клиренс МК в проксимальных канальцах почек. Этот механизм рассматривается как одно из возможных объяснений развития ГУ и подagra при метаболическом синдроме [45]. Гиперинсулинемия также повышает активность симпатической нервной системы, которая может способствовать росту уровня МК в крови. Сывороточный уровень МК при подagra тесно коррелирует с уровнем иммунореактивного инсулина и индексом НОМА, а максимально высокий уровень урикемии определяется при сочетании метаболического синдрома и ИР [46].

В основе патогенетического лечения ИР лежат немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных

привычек (курение и злоупотребление алкоголем), повышение физической активности, т.е. формирование здорового образа жизни. Снижение массы тела и висцеральной жировой ткани сопровождается улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину и положительной динамикой сердечно-сосудистых факторов риска. По данным А.М. Мкртумяна и соавт. [47], у больных метаболическим синдромом после снижения массы тела достигнуто значимое уменьшение содержания эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором. Также отмечено снижение концентрации маркеров воспаления — С-реактивного белка и ФНО α . В целом максимальное уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечено у пациентов, которые снизили массу тела более чем на 10% [47].

Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Основными группами препаратов, значимо влияющих на ИР, являются бигуаниды и тиазолидиндионы.

Препарат из группы бигуанидов метформин устраняет ИР ткани печени, что проявляется снижением процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. В меньшей степени этот препарат влияет на ИР на уровне мышечной и жировой тканей. Назначение метформина при метаболическом синдроме обеспечивает уменьшение массы тела, окружности талии, снижение ИР, концентрации в плазме крови ТГ и исходно высокого уровня АД [48]. Метформин повышает чувствительность к инсулину в тканях и снижает уровень инсулина в сыворотке крови, восстанавливает овуляторную функцию и повышает фертильность у женщин с СПКЯ [49].

Тиазолидиндионы являются синтетическими лигандами γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ). Эти рецепторы располагаются преимущественно в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. Их также можно обнаружить в ядрах клеток сердечной мышцы, печени и почек. Соединившись с рецепторами PPAR γ в ядрах клеток, тиазолидиндионы изменяют транскрипцию генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. Благодаря уникальному механизму действия глитазоны снижают резистентность к инсулину преимущественно в мышечной и жировой ткани, превосходя в этом метформин [50]. По данным клинических исследований, пиоглитазон демонстрирует способность отдалять развитие СД и замедлять его прогрессирование благодаря уменьшению ИР, снижению секреции инсулина, протекции β -клеток поджелудочной железы, благотворному влиянию на липидный обмен, при этом наблюдается повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение концентрации ТГ, индекса атерогенности [51].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), механизм действия которых основан на способности благодаря блокаде АПФ тормозить превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II, являются препаратами выбора в лечении пациентов с метаболическим синдромом. Патогенетическое действие ИАПФ, снижающее активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводит к снижению ИР [52].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокируя РААС на тканевом уровне, имеют аналогичные ИАПФ гемодинамические и метаболические свойства. К их дополнительным преимуществам относится способность блокировать симпатическую активность. Доказана эффективность БРА в уменьшении ИР, а также в улучшении показателей углеводного, липидного и пуринового обмена [53].

Во многих исследованиях доказана эффективность влияния на ИР моксонидина — препарата из группы агонистов имидазолиновых рецепторов. Эти рецепторы участвуют в центральной регуляции тонуса СНС. Моксонидин посредством воздействия на имидазолиновые рецепторы устраняет гиперактивность СНС и снижает активность РААС. Это в свою очередь приводит к снижению гидролиза жиров и содержания СЖК, сокращению доли инсулинорезистентных волокон в скелетных мышцах и усилению переноса и метаболизма глюкозы; все это в конечном итоге приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ, повышению уровня липопротеидов высокой плотности [54].

Сопоставление влияния моксонидина и метформина на ИР (в исследовании ALMAZ) показало, что они обладают приблизительно одинаковым влиянием на этот показатель [55].

Таким образом, ИР является физиологическим механизмом, защищающим организм от воздействия различных стрессовых факторов. Однако при наличии генетической предрасположенности и факторов риска ИР приобретает патологическую направленность, принимая участие в патогенезе СД₂, АГ, дислипидемии, СПКЯ, НАЖБП и других патологий. Коррекция ИР должна быть обязательно включена в терапию этих заболеваний.

Литература

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. Июнь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
2. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский мед. журн. — 2008; 5: 12–6.
3. Шишко Е.И., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. Нарушения эндокринной регуляции при заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью // Лечебное дело. — 2016; 5: 76–81.
4. Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность — польза или вред? // Современные проблемы науки и образования. — 2016; 2: 89.
5. Samuel V., Petersen K., Shulman G. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism // Lancet. — 2010; 375 (9733): 2267–77.
6. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // Obes. Rev. — 2000; 1 (1): 47–56.
7. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рос. мед. журн. — 2001; 2: 21.
8. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. Адипоцитокينات: резистин и фактор некроза опухоли- α у мужчин с абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2007; 4: 30–3.
9. Baratta R., Amato S., Degano C. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004; 89 (6): 2665–71.
10. von Eynatten M., Hamann A., Twardella D. et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease // Clin. Chem. — 2006; 52 (5): 853–9.
11. Yang R., Barouch L. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences // Circ. Res. — 2007; 101 (6): 545–59.
12. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестн. СПбГУ. Серия 11. Медицина. — 2008; 1: 32–44.
13. Peter J., Havel J. et al. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2000; 278: 114.
14. Пашенцева А.В. Роль лептина и резистина в развитии инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2012; 23 с.
15. Ворожцова Е.И. Роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2013; 22 с.
16. Osegbe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women // Ann. Afr. Med. — 2016; 15 (1): 14–9.
17. Кадыкова О.И. Роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа // Межд. мед. журн. — 2012; 2: 54–7.
18. Кириллова О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М. и др. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением // Тер. арх. — 2014; 1: 45–8.
19. Вербовой А.Ф. Гипотиреоз: клиническая картина и лечение // Врач. — 2015; 10: 21–4.
20. Anderson J., May H., Horne B. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population // Am. J. Cardiol. — 2010; 106 (70): 963–8.
21. Pittas A., Lau J., Hu F. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007; 92 (6): 2017–29.
22. Penckofer S., Kouba J., Wallis D. et al. Vitamin D and diabetes let the sunshine in // Diabet. Educ. — 2008; 34: 939.
23. Paula R., Silva A., Hall J. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration // Hypertension. — 2004; 43 (1): 41–7.
24. Feliciano Pereira P., Eloiza Priore S., Bressan J. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? // Nutr. Hosp. — 2014; 30: 1191–202.
25. Ватулин Н.Т., Шевелек А.Н., Детярева А.Э. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? // Архив внутренней медицины. — 2016; 4 (30): 21–9.
26. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. — 2009; 2: 19–23.
27. Осина А.С. Оценка взаимосвязи инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции у больных СД 2-го типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2010; 21 с.
28. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Роль инсулинорезистентности в развитии кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сибирский мед. журн. — 2009; 24 (1): 13–6.
29. Ерохина Е.Н. Роль инсулинорезистентности в развитии макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа и пути ее коррекции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007; 25 с.
30. An D., Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2006; 291: 1489–506.
31. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности // Рос. кардиол. журн. — 2006; 5: 100–3.
32. Kendall M., Sobel B., Coulston A. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease // Coron. Artery Dis. — 2003; 14 (4): 335–48.
33. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда // Пробл. эндокринологии. — 2011; 2: 9–13.
34. Sinha D., Ahmed S., Baneerjee A. et al. Significance of an index of insulin resistance in non-diabetic patients with impaired fasting glucose with acute myocardial infarction and its correlation to short term outcome // Indian Heart J. — 2009; 61 (1): 40–3.
35. Tamita K., Yamamuro A., Kaji S. et al. Insulin resistance adds prognostic information on long-term clinical outcome after acute myocardial infarction among Japanese patients with and without glucose intolerance // Circulation. — 2006; 114: 743.
36. Еленская Т.С., Благовещенская О.П., Квиткова Л.В. и др. Роль инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых событий постинфарктного периода // Кардиология в Белоруссии. — 2011; 5: 104.
37. Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г. и др. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда // Врач. — 2015; 12: 30–4.
38. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. и др. Эволюция инсулинорезистентности на примере больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Сибирский мед. журн. — 2011; 26 (4–2): 161–5.
39. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2014; 4: 32–8.

40. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2016; 2: 63–8.
41. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А. и др. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2014; 2: 17–23.
42. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Медведева И.В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2014; 6: 18–24.
43. Захарова Н.Н., Дворянский С.А. Синдром поликистозных яичников // Вятский мед. вестн. – 2010; 2: 3–8.
44. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И. и др. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников // Ожирение и метаболизм. – 2010; 2: 29–35.
45. Закирова В.Б. Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра // Практическая медицина. – 2010; 44: 27–31.
46. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // Тер. арх. – 2004; 5: 51–6.
47. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. и др. Параметры эндотелиальной функции и инсулинорезистентности больных метаболическим синдромом до и после снижения массы тела // Ожирение и метаболизм. – 2008; 1: 18–22.
48. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 // Фарматека. – 2010; 16: 18–24.
49. Петунина Н.А., Кузина И.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2013; 1 (34): 3–8.
50. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium Medicum. – 2002; 10: 523–7.
51. Шишкова В.Н. Современный подход к терапии сахарного диабета 2-го типа – влияние на инсулинорезистентность // Фарматека. – 2011; 3: 42–9.
52. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме // Врач. – 2012; 12: 42–5.
53. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // Cardiovasc. Diabetol. – 2005; 4: 6–11.
54. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // Системные гипертензии. – 2006; 2: 14–7.
55. Дедов И.И. Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2006; 1: 50–1.

INSULIN RESISTANCE AND DISEASES OF THE INTERNAL ORGANS

Professor A. Verbovoy, MD; L. Sharonova, Candidate of Medical Sciences; A. Pashentseva, Candidate of Medical Sciences; Professor N. Verbovaya, MD; Professor R. Galkin, MD
Samara State Medical University

The paper considers the mechanism of insulin resistance and its impact on the development of different diseases (type 2 diabetes mellitus and its complications, cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, and gout), as well as current methods for correcting insulin resistance.

Key words: endocrinology, insulin resistance, diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, and gout.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ОЖИРЕНИИ: ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ

© Е.А. Лавренова*, О.М. Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Распространенность ожирения в мире носит на сегодняшний день характер глобальной эпидемии. Являясь не только рецидивирующим, хроническим заболеванием, но и серьезным фактором риска, ожирение приводит к развитию и усугублению течения многих неинфекционных заболеваний. На фоне избытка и дисфункции жировой ткани при ожирении значительно возрастает риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени и др. Основой патогенеза некоторых из них является развитие вторичной инсулинорезистентности. Механизмы влияния избытка жировой ткани на развитие резистентности к инсулину активно изучаются на протяжении последних десятилетий, однако до сих пор исследователями не получены ответы на все волнующие вопросы. В статье представлены основные механизмы развития инсулинорезистентности при ожирении и методы ее диагностики, а также актуальные данные исследований в ключе данной темы; рассмотрена тесная взаимосвязь инсулинорезистентности с развитием целого ряда ассоциированных с ожирением заболеваний, а именно – нарушениями углеводного обмена, дислипидемией, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, а также нарушениями репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; абдоминальное ожирение; инсулинорезистентность; сахарный диабет; жировая ткань; инсулин; дислипидемия; неалкогольная жировая болезнь печени; бесплодие.

INSULIN RESISTANCE IN OBESITY: PATHOGENESIS AND EFFECTS

© Evgenia A. Lavrenova*, Oxana M. Drapkina

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

The prevalence of obesity in the world is described as the global epidemic. Being not only a chronic recurrent disease but also a serious risk factor, obesity leads to the development and aggravation of many non-communicable diseases. Excessive amount and adipose tissue dysfunction in obesity determines the risk of the development of type 2 diabetes, arterial hypertension, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease etc. Secondary insulin resistance often underlies the development of the above mentioned conditions. The mechanisms contributing to the development of insulin resistance in case of excessive adipose tissue accumulation are being intensively investigated over the last decades, however many questions yet remain unsolved. In this article we present the key mechanisms underlying insulin resistance in obesity and diagnostic approaches for insulin resistance as well as the current data in this topic. The authors review the close links between insulin resistance and obesity related diseases, namely disorders of carbohydrate metabolism, dyslipidemia, arterial hypertension, coronary artery disease and reproductive disorders.

KEYWORDS: obesity; abdominal obesity; insulin resistance; diabetes; adipose tissue; insulin; dyslipidemia; nonalcoholic fatty liver disease; infertility; reproductive disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – хроническое рецидивирующее гетерогенное заболевание, которое развивается под влиянием генетических, физиологических факторов и факторов внешней среды и характеризуется избыточным накоплением жировой ткани, дисфункция которой приводит к многочисленным негативным последствиям.

Число людей с избыточной массой тела в современном мире увеличивается на 10% каждые 10 лет. Это позволило определить ожирение как неинфекционную эпидемию. В англоязычных источниках часто можно встретить термин «Globesity» («глобальное ожирение»), который как нельзя более точно отражает остроту проблемы. По данным ВОЗ, на 2016 г. около 2 млрд человек

в мире имеют избыточную массу тела и около 650 млн из них страдают ожирением [1].

В России статистика также неутешительна. Каждый второй россиянин на сегодняшний день имеет избыточную массу тела. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013 г.), 29,7% россиян страдают ожирением. При этом мужчины прибавляют в весе гораздо более стремительно, чем женщины. Процент мужчин с ожирением в нашей стране за период с 1993 по 2003 г. увеличился в три раза и составляет 26,9% [2].

Каковы же основные причины ожирения? Основными причинами на сегодняшний день являются неправильная система питания и гиподинамия: избыточное энергопотребление на фоне низких энергозатрат неминуемо

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

приводит к развитию экзогенно-конституционального ожирения. Современный человек потребляет гораздо больше килокалорий, чем может потратить. На долю вторичного ожирения, то есть ожирения при различных заболеваниях (генетических, эндокринных, заболеваний ЦНС и др.), включая и ятрогенное ожирение, приходится не более 5% случаев.

Зачастую лица с ожирением воспринимают избыточную массу тела не более как эстетическую проблему, не осознавая, насколько серьезными могут быть последствия. Так, ожирение является фактором риска развития целого ряда заболеваний – сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, неалкогольной жировой болезни печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдрома обструктивного апноэ сна, различных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, некоторых онкологических заболеваний (рак молочной железы, эндометрия, колоректальный рак), поражений опорно-двигательного аппарата и др.

ОЖИРЕНИЕ И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Ожирение является одним из основных факторов риска развития нарушений углеводного обмена. Сахарный диабет – еще одна глобальная катастрофа в современном мире. По данным Международной Федерации Диабета, на конец 2019 г. зарегистрировано порядка 463 млн больных сахарным диабетом, из них более 90% – пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [3]. В 2016 г. были оглашены результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования по выявлению распространенности СД2 на территории Россий-

ской Федерации, по данным которого, среди взрослого населения России 20–79 лет у 19,3% выявлен предиабет, у 5,4% населения диагностирован СД2, при этом у 54% из них заболевание ранее диагностировано не было. При этом среди лиц с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²) распространенность данных нарушений углеводного обмена составила 33,3% и 12% соответственно [4].

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что риск развития диабета возрастает по мере увеличения массы жировой ткани в организме. Неоспоримым является и тот факт, что именно наличие висцерального (центрального, абдоминального, андрогидного) ожирения свидетельствует о высоком риске развития различных кардиометаболических последствий. Поэтому, оценивая статус пациента, важно не только рассчитывать ИМТ, но и определять окружность талии. Критическим размером, в ключе развития осложнений, для представителей европеоидной расы является окружность талии более 84 см у женщин и более 90 см у мужчин.

Основной ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена является развитие вторичной инсулинорезистентности (ИР) на фоне гипертрофии и дисфункции жировых клеток. На протяжении последних десятилетий изучению механизмов влияния избытка жировой ткани на развитие системной резистентности к инсулину посвящены многие научно-исследовательские работы, однако до сих пор не получены ответы на все вопросы. Гиперинсулинемия, неизбежно развивающаяся на фоне ИР, приводит к увеличению массы тела, замыкая порочный круг и вызывая целый спектр других патофизиологических осложнений, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, атеросклероз и др. (рис. 1).

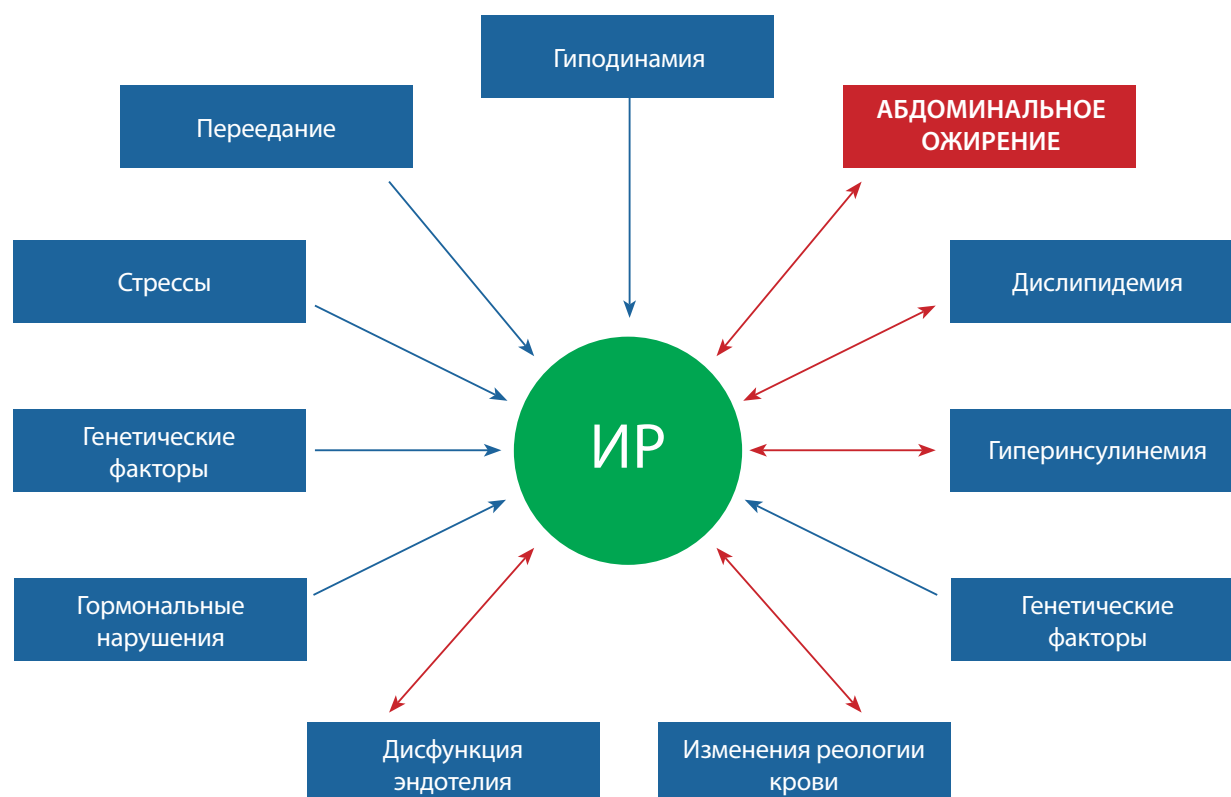


Рисунок 1. Развитие инсулинорезистентности (ИР)

Для диагностики ИР на сегодняшний день существует около десяти различных методов. Среди них выделяют прямые и непрямые методы оценки ИР. У каждого из них есть свои преимущества и недостатки. Золотым стандартом диагностики ИР считается эуликемический гиперинсулинемический клэмп-тест – наиболее информативный прямой метод диагностики, обладающий высоким уровнем чувствительности и специфичности. Суть метода заключается в увеличении концентрации инсулина в крови путем инфузии инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела и одновременном внутривенном введении глюкозы для поддержания уровня гликемии около 5,5 ммоль/л. Количество вводимой глюкозы, необходимое для поддержания указанного уровня гликемии, будет отражать ее инсулинообусловленный метаболизм в тканях. Соответственно, чем больше выражена ИР, тем меньше глюкозы понадобится. Однако данный метод достаточно трудоемок, связан с необходимостью инфузии экзогенного инсулина и сложно выполним в повседневной клинической практике. Широкое применение в клинической практике нашли косвенные методы оценки ИР с использованием специальных расчетных индексов, основанных на соотношении концентраций глюкозы и инсулина как натощак, так и через 2 ч после нагрузки при проведении перорального глюкозотолерантного теста. В нашей стране наиболее часто используется индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment), предложенный в 1985 г. [5]: уровень инсулина натощак (мкЕд/л) × уровень глюкозы плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. Уровень индекса НОМА-IR более 2,7 свидетельствует о наличии ИР. Четких критериев интерпретации НОМА-IR нет, в исследованиях можно встретить разные показатели отрезной точки (75 перцентиль кумулятивного популяционного распределения), но всегда следует учитывать – чем выше данный индекс ИР, тем более выражена ИР. Еще один индекс ИР основан на показателях липидного спектра – уровень триглицеридов (ТГ) (мг/дл) / уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (мг/дл). При использовании указанных единиц измерения расчетный индекс более 3,5 свидетельствует о наличии ИР. Вышеперечисленные математические модели широко применяются в практике, однако, в силу своей вариабельности, не могут быть использованы для рутинного скрининга.

В последние годы активно изучаются новые подходы к определению ИР. В частности, в 2007 г. был предложен индекс ИР с участием адипонектина (НОМА-AD) – соотношение НОМА-IR и уровня адипонектина. В качестве порогового значения, свидетельствующего об ИР, принято считать уровень НОМА-AD более 0,95 [6].

В 2014 г. опубликованы данные о применении нового метаболического индекса (МИ) для определения ИР, где учтены не только показатели углеводного обмена, но и уровень ТГ и ХС-ЛПВП натощак. $МИ = ТГ \text{ (ммоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{ХС-ЛПВП (ммоль/л)}$. ИР диагностируется при уровне МИ 7,0 и более [7].

ИНСУЛИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ В НОРМЕ И ПРИ ОЖИРЕНИИ

Инсулин является гормоном, оказывающим влияние на все виды обмена, с выраженным анаболическим эффектом. В рамках жирового обмена под действием инсулина стимулируются поступление глюкозы в адипоциты, образование жирных кислот, триглицеридов и глицерофосфата; подавляется липолиз. Эффекты инсулина реализуются посредством целого ряда каскадных реакций при активации инсулиновых рецепторов. Количество данных рецепторов в клетках различно, больше всего инсулиновых рецепторов в гепатоцитах, адипоцитах и миоцитах. Рецептор состоит из двух альфа-субъединиц, обладающих сродством к инсулину, и двух каталитических бета-субъединиц, обладающих тирозин-протеинкиназной активностью. Активированный инсулиновый рецептор взаимодействует с цитоплазматическими белками – субстратами инсулиновых рецепторов (insulin-receptor substrate – IRS), основными из них являются IRS-1 и IRS-2. От степени выраженности фосфорилирования субстрата зависит степень чувствительности клетки к инсулину. Посредством субстрата инсулин активирует фосфатидилинозитол-3-киназу, которая, в свою очередь, стимулирует транслокацию основного переносчика глюкозы - GLUT4 (Glucose transporter type 4) – из цитоплазмы на мембрану, при участии которого и осуществляется трансмембранный перенос глюкозы в клетки (рис. 2). Кроме того, в жировых клетках активация фосфатидилинозитол-3-киназы инсулином приводит к ингибированию липолиза [8].

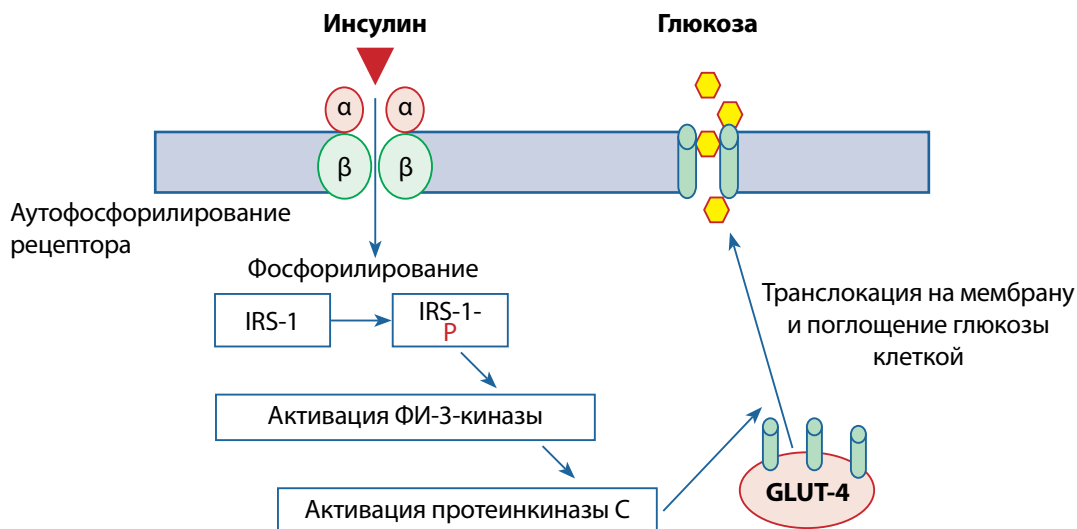


Рисунок 2. Трансмембранный перенос глюкозы

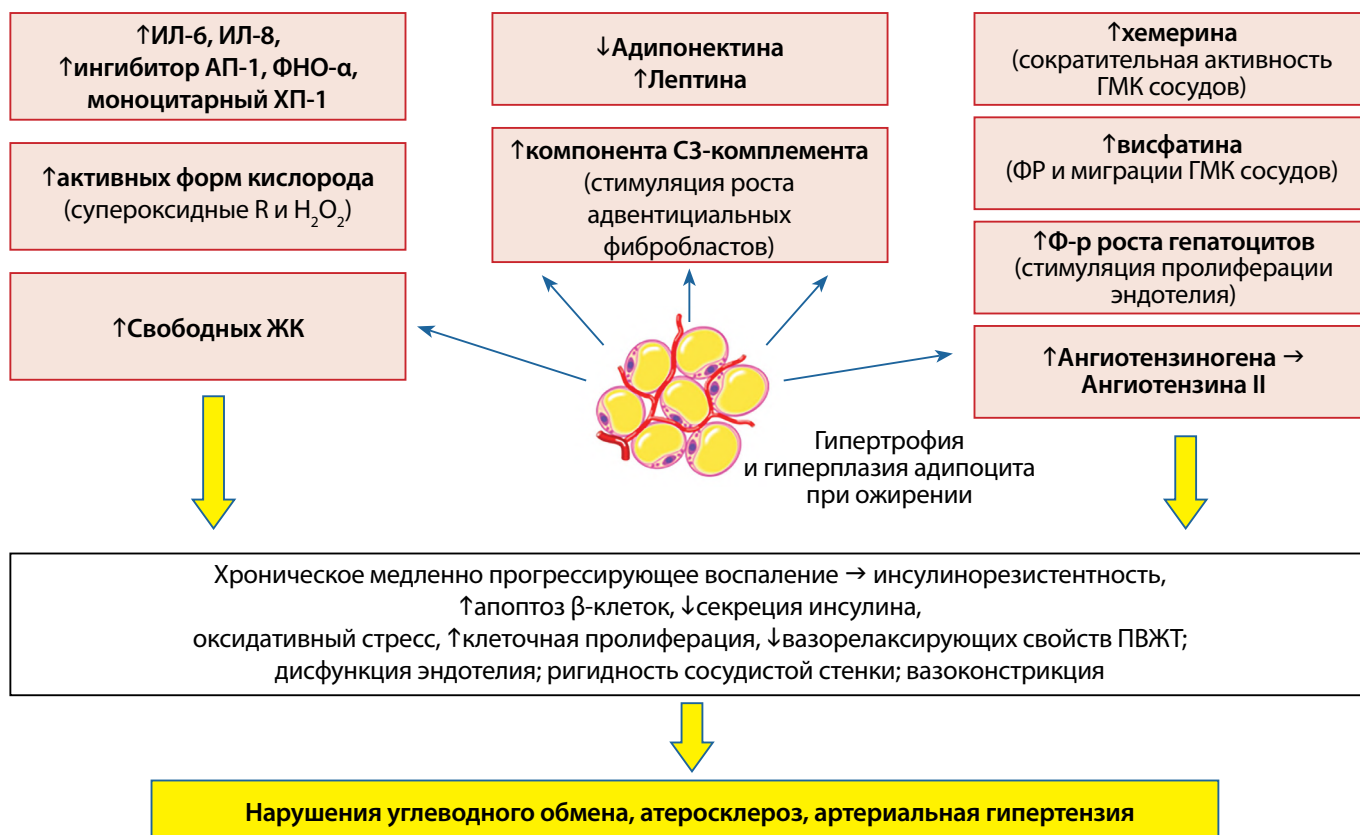


Рисунок 3. Дисбаланс секреции метаболитов жировой ткани при ожирении и его последствия

Значительное увеличение размеров и гиперплазия адипоцитов при ожирении сопровождаются выраженными изменениями их секреторной активности: дисбалансом секреции адипокинов, увеличением секреции провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот (СЖК), активных форм кислорода и других метаболитов. Все это приводит к развитию хронического медленно прогрессирующего воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и др. В результате увеличивается риск развития СД2, атеросклероза, артериальной гипертензии (рис. 3) [9–12].

ИР при ожирении проявляется в снижении индуцированного инсулином транспорта и метаболизма глюкозы в адипоцитах, скелетных мышцах и печени [13]. Эти функциональные дефекты частично вызваны нарушением трансдукции инсулинового сигнала во всех тканях-мишенях, вследствие ингибирования транслокации и регуляции действия GLUT4, уменьшения количества инсулиновых рецепторов в миоцитах и адипоцитах, нарушения аутофосфорилирования рецепторов, снижения активности тирозинкиназы и фосфорилирования IRS. Также одними из механизмов развития сигнальных дефектов при ожирении могут быть повышенная экспрессия и активность нескольких белковых тирозинфосфатаз, возрастающие на фоне хронического воспаления, которые дефосфорилируют субстраты инсулиновых рецепторов и, таким образом, прекращают передачу сигналов, что, в свою очередь, способствует развитию ИР.

В некоторых работах показана взаимосвязь между уровнем адипонектина и развитием ИР. В одних – прослеживалась обратная связь между уровнем адипонектина и показателями индекса ИР НОМА-IR, ИМТ и окружностью талии [14]. В других – было продемонстрировано,

что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) или СД2 уровень адипонектина существенно ниже [15]. Кроме того, есть данные о влиянии лептина на секрецию инсулина при ожирении и ИР. Результаты ряда работ демонстрируют положительную корреляцию степени выраженности гиперлептинемии и ИР у лиц с различным ИМТ [16]. Описанные результаты позволяют судить о том, что дисбаланс секреции адипокинов вносит существенный вклад в развитие ИР при ожирении.

В снижении чувствительности к инсулину в разных тканях ведущая роль принадлежит различным механизмам. В адипоцитах преобладает снижение плотности инсулиновых рецепторов, в мышечной ткани – снижение тирозинкиназной активности, что приводит к нарушению поглощения глюкозы, угнетается антилипидическое влияние инсулина, растет уровень СЖК; значительно активизируются гликогенолиз и глюконеогенез.

Именно ИР является одним из важнейших звеньев патогенеза целого ряда основных, ассоциированных с ожирением метаболических и гемодинамических нарушений, в патогенезе которых дисфункция жировой ткани и ИР тесно переплетены.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ДИСЛИПИДЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время собрана широкая доказательная база близкой взаимосвязи ИР, гиперинсулинемии и артериальной гипертензии (АГ). По данным некоторых авторов, до 58% пациентов с АГ имеют ИР той или иной степени выраженности [17]. Есть данные, что ИР является независимым фактором риска развития АГ и у людей с нормальной массой тела и может являться

первым предиктором ее развития [18]. При ожирении ИР усугубляет развитие воспалительной реакции, усиливает гиперактивацию симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствует увеличению объема циркулирующей крови на фоне повышения реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, что приводит к возрастанию сердечного выброса и повышению общего периферического сопротивления сосудов [19]. В условиях развивающейся дисфункции эндотелия на фоне ожирения гиперинсулинемия приводит к подавлению синтеза оксида азота (NO), простациклина и увеличению синтеза вазоконстрикторов.

Хроническое воспаление, снижение синтеза NO, вазоконстрикция, оксидативный стресс оказывают существенное влияние на развитие атеросклероза. Во многих работах продемонстрировано увеличение частоты и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий на фоне ИР и гиперинсулинемии. Результаты исследований показывают, что ИР способствует развитию ишемической болезни сердца и осложнений, в частности, острого инфаркта миокарда, влияя на их исход [20]. Известно, что дисбаланс секреции активных метаболитов жировой ткани существенно влияет на коагуляцию крови. Развившаяся ИР и гиперинсулинемия усугубляют эти нарушения, приводят к увеличению уровня фибриногена и повышению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 [21]. Снижение фибринолитической активности способствует развитию тромбозов и формированию атеросклеротической бляшки, что значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски у таких пациентов.

Снижение чувствительности миоцитов к инсулину захватывает все типы мышечной ткани, в том числе и кардиомиоциты. Прогрессирование ИР в миокарде усугубляет дисфункцию и изменение морфологии митохондрий при ожирении, приводит к снижению энергетического запаса в кардиомиоцитах, к увеличению риска развития дисфункции левого желудочка на фоне увеличения объема циркулирующей крови и хронической стимуляции симпатической нервной системы [22]. Отмечено, что ИР усугубляет развитие дислипидемии при ожирении. При ИР возрастает уровень триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), умеренно повышается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Субстратом для избыточного образования ТГ являются СЖК, синтез которых увеличен при ожирении и ИР. Помимо избыточного синтеза СЖК на фоне избытка жировой ткани и ИР, эти изменения также связаны с нарушением регулирующих влияний инсулина на липидный обмен. В условиях ИР и гиперинсулинемии происходит изменение активности ферментов – липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, приводящее к увеличению синтеза и секреции ЛПОНП и замедлению их удаления из кровотока. Кроме того, подавляется ингибирующее влияние инсулина на высвобождение ЛПОНП в печени, вследствие чего нарушается баланс между синтезом и элиминацией ЛПОНП. В свою очередь, дислипидемия усиливает инсулинорезистентность. Известно, что высокий уровень ЛПНП способствует снижению числа рецепторов к инсулину [23].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Как уже упоминалось, печень также является одним из основных органов-мишеней для действия инсулина, функция которого значительно страдает при развитии ожирения и ИР. И еще одним ассоциированным с ожирением заболеванием, имеющим в своем патогенезе тесную взаимосвязь с ИР и носящим характер глобальной эпидемии, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Данные эпидемиологических исследований существенно варьируют в зависимости от используемого метода диагностики. По данным первого российского эпидемиологического исследования-наблюдения DIREG L 01903, распространенность НАЖБП в Российской Федерации в 2007 г. составила 27%, в том числе 80,3% случаев приходилось на стеатоз печени, 16,8% – на неалкогольный стеатогепатит и 2,9% – на цирроз печени. Показано увеличение частоты выявления НАЖБП с возрастом, с максимальной распространенностью среди лиц 50–59 лет – 31,1% [24]. Другие исследования демонстрируют, что среди лиц с ожирением выявляемость НАЖБП составляет до 100% [25]. Выделяют три основные формы НАЖБП, которые отображают и стадийность развития заболевания: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени. Зачастую НАЖБП протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими жалобами. В случае если развивается цирроз печени, на первый план выходит симптоматика печеночной недостаточности, портальной гипертензии.

Патогенез НАЖБП является сложным многокомпонентным процессом, в основе которого лежит развитие ИР, накопление триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах. Ожирение и ИР способствуют образованию избыточного количества СЖК, замедлению их высвобождения и утилизации из печени, что приводит к их избыточному накоплению в печени. Ввиду высокого уровня СЖК активизируются процессы перекисного окисления, что приводит к накоплению активных форм кислорода, повреждению митохондрий, дефициту АТФ, избыточной продукции фактора некроза опухоли альфа, развитию хронического воспалительного процесса и печеночной ИР. В результате чего инициируется гибель гепатоцитов и парадоксально увеличивается продукция глюкозы печенью, несмотря на имеющуюся гиперинсулинемию. На сегодняшний день доказана корреляция между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием признаков цитолиза; увеличением индекса НОМА-IR и выраженностью фиброза печени, что продемонстрировано во многих клинических исследованиях [26]. Кроме того, известно, что запущенный цикл патологических процессов при НАЖБП стимулирует развитие ИР, способствует атерогенезу и существенно увеличивает сердечно-сосудистые риски (рис. 4).

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Еще одной острой проблемой является нарушение репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин с ожирением и ИР. Различные нарушения менструаль-

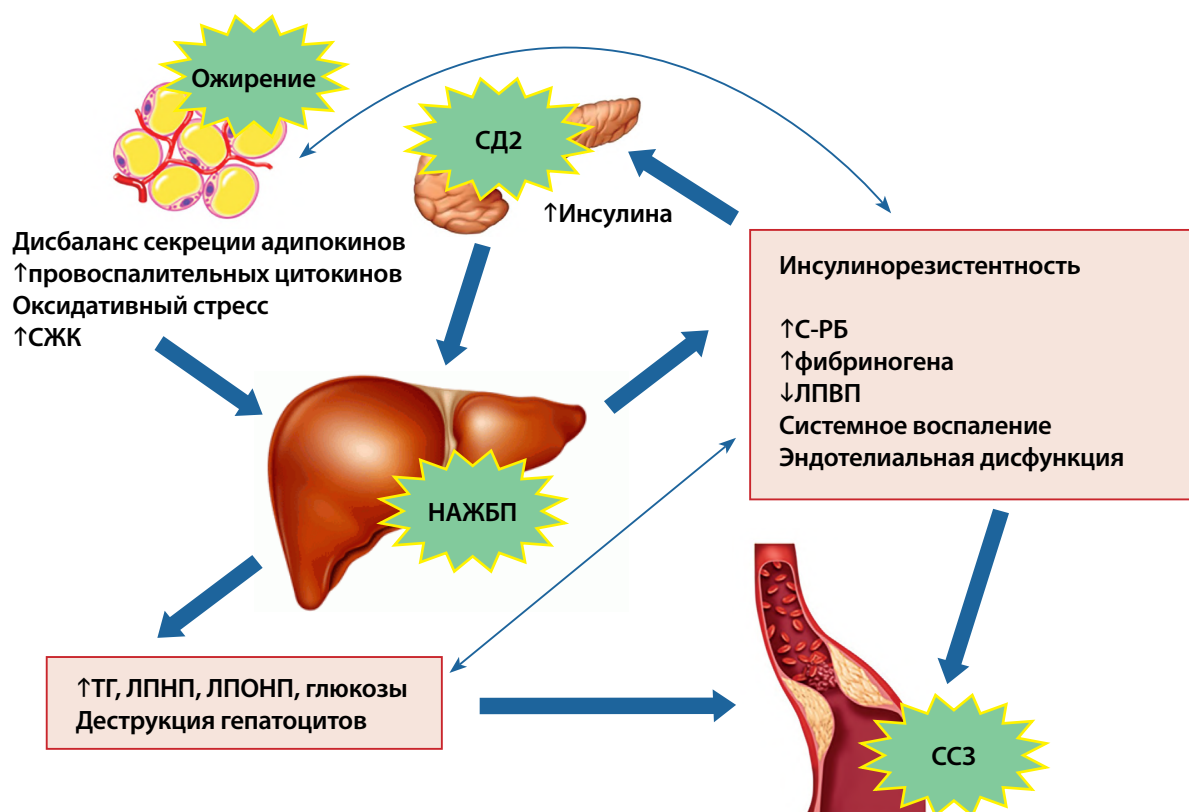


Рисунок 4. Формирование порочного круга метаболических и гемодинамических нарушений при ожирении.

ного цикла, в том числе ановуляторный менструальный цикл, у женщин с ожирением встречаются в 3–5 раз чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. Помимо известных дисгормональных нарушений на фоне избытка жировой ткани, ИР усугубляет развитие гиперандрогении у женщин с ожирением, способствует прогрессированию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), что может являться причиной нарушений овуляторного цикла и привести к бесплодию. Распространенность ожирения и ИР среди женщин с СПКЯ составляет 65% [27]. Гиперинсулинемия стимулирует синтез яичниковых андрогенов, а также ингибирует секрецию глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ) в печени, что приводит к увеличению циркуляции свободных андрогенов в кровотоке. Патологическая ИР при беременности может стать причиной развития гестационного СД, артериальной гипертензии, привести к прерыванию беременности. Увеличивается риск осложнений и в неонатальном периоде, что связано с нарушениями развития плода, – гипертрофия и гипотрофия плода встречается у женщин с патологической ИР в 2 и в 3 раза чаще соответственно, чем у здоровых женщин [28].

Значительное негативное влияние ожирение оказывает и на репродуктивный потенциал мужчин. Вследствие гиперлептинемии, увеличения уровня ароматазы и, соответственно, конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани, у мужчин с ожирением развивается андрогенный дефицит. Кроме того, хроническое медленно прогрессирующее системное воспаление, оксидативный стресс, в свою очередь, оказывают непосредственное действие на морфологию, количество и подвижность сперматозоидов. Перечисленные процессы являются основными ключевыми механизмами в развитии бесплодия у мужчин с ожирением. Взаимосвязь высокого ИМТ и частоты бесплодия у мужчин про-

демонстрирована в большом количестве исследований [29, 30] и на сегодняшний день, не вызывает сомнений. Гипогонадизм у мужчин с ожирением усугубляет ИР, увеличивает риск развития СД и вносит значительный вклад в развитие метаболических нарушений и увеличение массы тела, замыкая тем самым патологический порочный круг.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Ключевым аспектом лечения ИР при ожирении является снижение массы тела. В основе терапии лежит сбалансированное питание, индивидуальный подбор калорийности суточного рациона и борьба с гиподинамией. Важно, чтобы расход энергии превышал энергопотребление при сохранении полноценности и разнообразия питания. В комплексе с немедикаментозными методами, при ИМТ ≥ 30 кг/м², а также у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии осложнений возможно применение лекарственных препаратов для снижения массы тела. В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано три таких препарата – орлистат, сибутрамин и лираглутид 3,0 мг. Каждый из препаратов имеет свой механизм действия, должен применяться строго в соответствии с инструкцией и с учетом противопоказаний. При морбидном ожирении и в случае ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии осложнений возможно оперативное лечение с применением различных методов бариатрической хирургии. Препараты, снижающие ИР (бигуаниды, тиазолидинионы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) применяются только в случае диагностированного предиабета, СД2, АГ, а при изолированной ИР на фоне ожирения без указанных проявлений их использовать не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ИР, развивающаяся на фоне избыточной массы тела и ожирения, является, с одной стороны, независимым, а с другой – усугубляющим фактором развития таких ассоциированных с ожирением заболеваний, как СД, ишемическая болезнь сердца, АГ, НАЖБП и др., находящихся в тесной патогенетической взаимосвязи друг с другом. Формируется порочный круг, разорвать который необходимо на ранних стадиях проявления. И, несмотря на то, что в настоящее время хорошо развиты медикаментозные методы лечения, важно понимать, что фундаментом терапии и основой профилактики ожирения и нарушений углеводного обмена является модификация образа жизни (изменение системы питания и расширение режима физической активности). Формирование культуры питания имеет огромное значение на всех уровнях профилактики и лечения данных

заболеваний. Поэтому сегодня все силы мирового здравоохранения направлены на реализацию этой цели, формирование среди населения приверженности к здоровому образу жизни и ответственности за собственное здоровье.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы работы сообщают, что потенциальных и явных конфликтов интересов (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), связанных с рукописью, не существует.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Who.int [Internet]. Obesity and overweight [cited 2018 Jun 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13. — № 6. — С. 4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00280883>
- Vilela BS, Vasques AC, Cassani RS, et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *PLoS One*. 2016;11(8):e0158751. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158751>
- Ройтберг Г.Е., Дорosh Ж.В., Шархун О.О., и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10. — №3. — С. 264-274. [Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO, et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(3):264-274. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274>
- Николаев А.Я., Осипов Е.В., Кцолева С.А. Биохимия инсулинозависимого сахарного диабета. — М.: Медицина; 2000. [Nikolaev AY, Osipov EV, Ktsoeva SA. *Biokhimiya insulinozavisimogo sakharnogo diabeta*. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ.)]
- Britton KA, Pedley A, Massaro JM, et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high thoracic periaortic fat in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e004200. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004200>
- Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):268-274. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803726>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. // Ожирение и метаболизм. — 2006. — Т. 3. — №1. — С. 6-13. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):6-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-49375>
- Szasz T, Bomfim GF, Webb RC. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:105-116. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S33760>
- Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75(3):473-486. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.3.473>
- Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2665-2671. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031777>
- Скудаева Е.С., Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Уровни резистина, адипонектина и инсулинорезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена. // Ожирение и метаболизм. — 2011. — Т. 8. — №3. — С. 57-60. [Skudaeva ES, Pashentseva AV, Verbovoy AF. Urovni resistina, adiponektina i insulinoresistentnosti u patsientov s raznoy stepen' u narusheniy uglevodnogo obmena. *Obesity and metabolism*. 2011;8(3):57-60. (In Russ.)]
- Osegbe I, Okpara H, Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med*. 2016;15(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.4103/1596-3519.158524>
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643-1649. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.10.1643>
- Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens*. 1991;9(3):217-223. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-199103000-00004>
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — Т. 11. — №5. — С. 100-103. [Korneeva ON, Drapkina OM. Pathogenetic interaction of arterial hypertension and insulin resistance. *Russian journal of cardiology*. 2006;11(5):100-103. (In Russ.)]
- Груздева О.В., Каретникова В.Н., Учасова Е.Г., и др. Инсулинорезистентность и риск неблагоприятного исхода через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда. // Врач. — 2015. — №12. — С. 30-34. [Gruzdeva OV, Karetnikova VN, Uchasova EG, et al. Insulin resistance and a risk for poor outcome one year after myocardial infarction. *Vrach*. 2015;(12):30-34. (In Russ.)]

21. Potter van Loon BJ, Klufft C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism*. 1993;42(8):945-949. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90005-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90005-9)
22. Hu P, Zhang D, Swenson L, et al. Minimally invasive aortic banding in mice: effects of altered cardiomyocyte insulin signaling during pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H1261-1269. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00108.2003>
23. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334(15):952-957. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199604113341504>
24. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24. — №4. — С. 32-38. [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pečeni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya nablyudeniya DIREGL 01903). *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(4):32-38 (In Russ.)]
25. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;172(7):899-905. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.045232>
26. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42(3):142-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.002>
27. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113(10):1148-1159. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x>
28. Шибанова Е.И. Клинико-иммунологические аспекты инсулинорезистентности во время беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. [Shibanova EI. *Kliniko-immunologicheskie aspekty insulinorezistentnosti vo vremya beremennosti*. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ.)]
29. Ohwaki K, Endo F, Yano E. Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study. *Andrologia*. 2009;41(2):100-104. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00896.x>
30. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488-2493. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem139>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Лавренова Евгения Александровна [Evgenia A. Lavrenova, MD]; адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3 [address: 10/3 Petroverigskiy Pereulok, 101990 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1429-8154>; Researcher ID: J-3968-2017; eLibrary SPIN: 6440-3431; e-mail: evlavren@gmail.com

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор [Oxana M. Drapkina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>; eLibrary SPIN: 4456-1297; e-mail: p310849@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №1. – С. 48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9759>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9759>

Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек

Тюзиков И.А.

ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики-Плюс», Ярославль
(генеральный директор – к.м.н. Т.В.Крюкова)

В литературном обзоре на основе результатов новейших эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований проведен всесторонний анализ патофизиологической роли инсулинорезистентности как системного фактора патогенеза заболеваний почек, а также освещены доказанные и возможные механизмы этого влияния. Показано, что инсулинорезистентность, кроме специфической диагностической нагрузки как маркера нарушений углеводного обмена, является независимым предиктором риска развития и прогрессирования почечных заболеваний, включая хронические почечные заболевания, уролитиаз, кистозную болезнь и злокачественные опухоли почек. Раннее выявление и коррекция инсулинорезистентности может рассматриваться как перспективный и эффективный механизм ранней диагностики любых заболеваний почек, а также как один из компонентов их патогенетической фармакотерапии и профилактики.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; хронические заболевания почек; уролитиаз; кистозная почечная болезнь; рак почки; патогенез; диагностика

Insulin resistance as a systemic player in renal pathology: a review

Tyuzikov I.A.

Medical Centre for Diagnostics and Prevention «Plus», Yaroslavl, Russian Federation

Current review provides a multifaceted analysis of epidemiological, clinical and experimental evidence for insulin resistance as a systemic player in the development of renal pathology. We discuss both established and potential mechanisms for this effect. Aside from being a marker for glycemic disorders, insulin resistance was shown to be an independent predictor of renal pathology, including such chronic conditions as urolithiasis, renal cysts and malignant renal neoplasms. Early detection and correction of insulin resistance is a promising approach to diagnostics, treatment and prevention of renal pathology.

Keywords: insulin resistance; chronic kidney disease; urolithiasis; renal cysts; renal cancer; pathogenesis; diagnostics

DOI: 10.14341/DM2014147-56

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из самых актуальных медико-социальных заболеваний человека, рост заболеваемости которым позволяет многим исследователям и клиницистам относить его к так называемым «неинфекционным эпидемиям XXI века», так как каждые 10–15 лет количество больных удваивается, а многие ранние осложнения заболевания долгое время протекают без клинических симптомов, что существенно затрудняет их своевременную диагностику и отодвигает сроки назначения патогенетической терапии больным [1–3]. Почки являются одними из наиболее часто поражаемых органов-мишеней при СД2. Диабетическая нефропатия впервые описана американскими патологоанатомами Киммельстилем и Вилсоном в 1936 г., которые обнаружили специфические изменения почечной ткани при аутопсии больных инсулин-независимым сахарным диабетом, подтвержденные затем другими исследователями [4–6].

Наиболее патогномичный признак диабетического поражения почек – узелковый гломерулосклероз, для которого характерно наличие эозинофильных узел-

ков Киммельстиля–Вилсона по периферии клубочков, однако оно выявляется только у 10–20% пациентов с диабетическим поражением почек [7, 8]. Диабетическая нефропатия – одно из наиболее грозных осложнений уже имеющегося СД2, влекущее за собой раннюю инвалидизацию больных и их гибель от терминальной почечной недостаточности (ТПН) [9, 10, 11]. Ее наиболее детальная классификация была разработана С.Е. Mogensen (1983) и затем официально признана Всемирной Организацией Здравоохранения в качестве базовой [11].

Однако к настоящему времени накоплен огромный научно-экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о том, что уже на ранних (доклинических) стадиях нарушения углеводного обмена (до постановки диагноза СД2) происходит существенная сначала функциональная, а затем и структурная перестройка всех элементов почек (тубулярный и канальцевый аппарат, интерстициальная ткань почки, сосуды, нервные окончания), которая исподволь, постепенно, но неуклонно ведет к формированию ее заболеваний [2–16]. Сегодня наибольший практический интерес вызывают ранние доклинические нарушения

углеводного обмена – инсулинорезистентность (ИР), рассматриваемая не просто как изолированный метаболический феномен, но как ключевой компонент метаболического синдрома (МС), частота и выраженность которого в популяции людей уже приобрели характер «мировой эпидемии XXI века» [12–16].

Углубленное изучение патофизиологических эффектов инсулина в последние годы привело к более широкому и комплексному пониманию его роли не только в патогенезе МС, но и в патогенезе заболеваний почек, поэтому выявление и коррекция ИР являются сегодня не только целевой задачей эндокринологов, но и вовлекают в лечебно-диагностический процесс врачей смежных специальностей, которые прямо или косвенно связаны с проблемами диагностики и лечения заболеваний почек: терапевтов, нефрологов, урологов, трансплантологов. С учетом профилактической направленности медицины XXI века только междисциплинарный подход позволяет планировать и осуществлять профилактические и лечебные мероприятия при заболеваниях почек у больных при наличии доклинических или манифестированных нарушений углеводного обмена на качественно новом методологическом и научно-практическом уровне.

Патофизиологические механизмы инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек

Основная физиологическая функция инсулина сводится к поддержанию важной гомеостатической константы метаболизма человека – обеспечению нормального уровня глюкозы в крови и поддержанию адекватного обмена глюкозы как основного источника энергии внутри клетки [6, 17, 18]. ИР/гиперинсулинемия, являясь ключевым патогенетическим фактором МС, есть комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения, часто ассоциированного с андрогенным дефицитом у мужчин [19, 20–24]. При развитии и прогрессировании ожирения резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину, а одновременное повышение уровня основного гормона жировой ткани – лептина – разрушает функциональную связь между гипофизом и гонадами, что является патогенетической основой формирования и прогрессирования андрогенного дефицита у мужчин одновременно с прогрессированием ожирения и ИР [20–24]. Развивающаяся ИР сопровождается гиперинсулинемией, которая в данном случае обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена и обеспечение адекватной митохондриальной активности жизнеспособности и деления клеток [20, 21]. Однако ИР имеет не только эндокринологический аспект как ранняя обратимая стадия СД2. Развитие ИР приводит к целому ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей внутренних органов, включая почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения.

Согласно литературным данным последних лет, повреждающее действие гиперинсулинемии на почечную паренхиму на фоне снижения чувствительности тканей к инсулину вследствие снижения плотности или дефектов строения инсулиновых рецепторов может быть обусловлено несколькими механизмами.

ИР приводит к нарушению структуры и функции нервной ткани, при этом первоначальные повреждения отмечаются в самых мелких периферических нервных окончаниях внутренних органов (слюнные железы, почки, половой член, предстательная железа), т.е., **ИР индуцирует нейропатию**, в основе которой лежит внутренняя симпатическая гиперактивность как результат гиперактивации сначала центральных α -адренорецепторов паравентрикулярных гипоталамических ядер, а затем и органного (тканевого) адренергического нейрорецепторного аппарата [25–28].

Индукцируемая ИР нейропатия приводит к развитию системных и местных (органных и тканевых) вазоконстрикторных реакций и заканчивается **развитием эндотелиальной дисфункции**, приводящей к дефициту основного вазодилатора – оксида азота NO (т.к. 90% синтеза оксида азота происходит не в эндотелии, а в терминалях нервных окончаний сосудов) [29–31]. Это усугубляет нарушения местного ренального кровообращения в результате нарушения динамического равновесия между ведущими вазомодуляторами – оксидом азота (NO) и эндотелином-1 (ET-1) с преобладанием эффектов последнего [31, 32] (рис. 1).

Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [33]. Ренальная висцеральная нейропатия, длительное время протекающая бессимптомно или с минимальными клиническими про-



Рис. 1. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при ожирении и инсулинорезистентности.

явлениями со стороны почек, обычно не диагностируется, так как доступных методов нейрофизиологического исследования почек в урологической практике в настоящее время просто нет. Однако именно она вызывает начальные нарушения тонуса верхних мочевых путей и почек, которые впоследствии могут оказаться важными причинами развития уростаза и формирования почечных камней [34–36].

Ишемия и гипоксия ткани почек вследствие недиагностированной и не корректируемой ИР запускает компенсаторный каскад **активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон»**, которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и микроциркуляторных нарушений в почках [37].

Нейропатические механизмы практически всегда ассоциируются с активацией системы перекисного окисления липидов – **системным оксидативным стрессом**, который является мощным фактором, повреждающим клетки канальцевого эпителия и гломерулярного аппарата почек, способствуя нарушению их функций фильтрации, секреции, экскреции и реабсорбции [38]. Механизм, посредством которого ИР и гипергликемия вызывают избыточное образование свободных радикалов, очень сложный [38, 39]. Повышенное содержание глюкозы в крови или нарушение к ней чувствительности клеток способствует гликозилированию клеточных белков и может инициировать серию аутоокислительных реакций, которые завершаются образованием и накоплением конечных продуктов гликозилирования в паренхиме почек [39]. Эти механизмы участвуют как в процессах почечного камнеобразования, так и в развитии и поддержании воспалительных заболеваний почек, во много раз усиливая нефротоксические эффекты микроорганизмов, вызывающих пиелонефрит, и нефротоксические эффекты некоторых антибактериальных препаратов [40–44]. Поэтому острые инфекционно-воспалительные заболевания почек у больных с нарушениями углеводного обмена склонны протекать достаточно бурно, с тенденцией к переходу из серозной стадии в гнойную [45]. При этом нередко бурное течение уросепсиса не сопровождается выраженным болевым синдромом в поясничной области, что может свидетельствовать о наличии висцеральной автономной нейропатии органов мочевой системы [46, 47]. Нарушения иннервации почек вследствие висцеральной ренальной нейропатии могут оказаться дополнительным патогенетическим фактором кистозно-ретенционных изменений в них. По данным некоторых авторов, ИР и СД2 часто ассоциируются с кистозной болезнью почек, частота которой достигает 58,8%, при этом в 29,4% случаев кистозной болезни почек у пациентов одновременно наблюдались ожирение и ИР [47].

Уровень инсулина в крови у мужчин достоверно обратно пропорционально связан с **уровнем мужских половых гормонов**, что доказано многочисленными исследованиями [13, 19, 22, 23, 48]. Работы по изучению роли андрогенного дефицита в патогенезе заболеваний почек у мужчин достоверно продемонстрировали

его патофизиологическую роль в инициации и прогрессировании большинства уронефрологических заболеваний [22, 23, 48]. Кроме того, показано, что андрогенный дефицит у мужчин усугубляет клиническое течение ИР, способен нарушать клубочковую фильтрацию, физико-химические свойства мочи, выступая как литогенный фактор, а также влиять посредством функции андрогенных рецепторов мышечных элементов почек и верхних мочевых путей на уродинамику верхних мочевых путей, т.е., по сути дела, на все элементы современного патогенеза уролитиаза [49–55].

Тесная патогенетическая связь ожирения, ИР, системного хронического воспаления свидетельствуют о существенной роли ИР в реализации еще одного малоизвестного широкому кругу врачей феномена негативного влияния на анатоμο-функциональное состояние почек – **ренальной липотоксичности**. Избыток жирных кислот в условиях накопления триглицеридов в паренхиматозных клетках целого ряда тканей, включая скелетные мышцы, миоциты сердца, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы, ренальный эпителий приводит к хронической дисфункции клеток вследствие их повреждения [56, 57]. Применительно к почечной ткани можно говорить о ренальной липотоксичности [13, 56, 57]. Большинство последних данных показывает, что триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами, такими, как керамиды и диацилглицеролы [56]. В почках эти метаболиты способны вызывать и усугублять повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата, что ведет к развитию протеинурии как результату функциональной перегрузки мембран нефронов липидами, возникновению и прогрессированию нефропатии [57]. Индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция почечных клеток является основным механизмом нарушений структуры и функции почек, приводя к развитию их заболеваний [58–60].

Инсулин является не просто важнейшим регулятором обмена глюкозы в организме, но и одним из **наиболее активных жирозапасающих гормонов**, наряду с кортизолом и пролактином, что объясняет патогенетическую связь ожирения и ИР у больных МС [17, 18]. Наряду с этим, у инсулина и его физиологических посредников (в частности, инсулиноподобных факторов роста ИФР-1 и ИФР-3) имеется **выраженный промитогенный эффект**, который позволяет сегодня рассматривать патогенетическую связь между ожирением, ИР и онкологическими заболеваниями, как достоверно доказанную [61–63]. Исторически нарушения углеводного обмена (СД2 и ИР) давно привлекали внимание онкологов [61]. Лица, страдающие СД2, в большей степени, чем здоровые, подвержены развитию злокачественных опухолей [61, 63]. По статистике, более чем в 60% случаев злокачественное новообразование выявляется после установления диагноза СД2 [61]. По мнению ряда исследователей, возможные механизмы, связанные с действием инсулина,

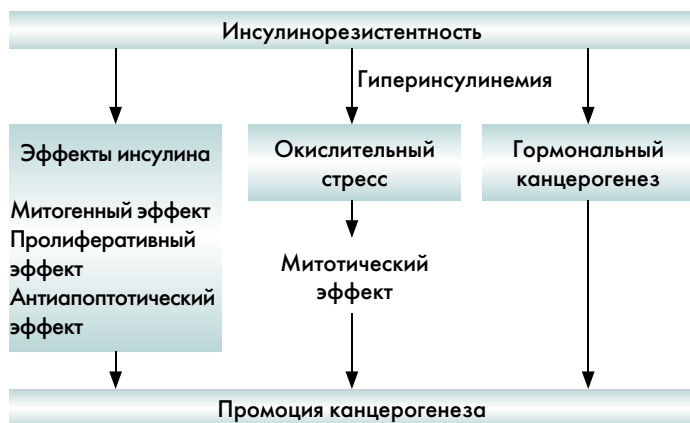


Рис. 2. Возможные механизмы канцерогенных эффектов инсулинорезистентности.

вовлечены во все стадии онкогенеза: пролиферация, неоангиогенез, патологическая гипертрофия, что предопределяет доказанную роль ожирения и ИР в индукции менее 12 локализаций злокачественных опухолей человека, включая рак почки и предстательной железы [64, 65] (рис. 2).

Таким образом, эти и еще ряд менее изученных метаболических эффектов инсулина на анатомо-функциональное состояние почечной паренхимы делают его весьма привлекательным и перспективным объектом исследований не только в эндокринологии и нефрологии, но также в урологии, онкологии и трансплантологии.

Инсулинорезистентность и хронические заболевания почек (ХЗП)

Патогенетическая связь СД2 и ХЗП, классическим примером которых является диабетическая нефропатия, давно и достоверно установлена, а многие из проведенных исследований стали классикой доказательной медицины [4–11]. В последнее время интерес исследователей и клиницистов направлен на выяснение и уточнение роли ИР в патогенезе ХЗП, поскольку диагностика нарушений углеводного обмена на стадии ИР, по их мнению, позволяет сделать революционный прорыв не только в ранней диагностике СД2, но и диагностике, лечении и, самое главное, в профилактике заболеваний почек, ассоциированных с СД2, которые характеризуются длительным бессимптомным течением и нередкой манифестацией уже на стадии протеинурии, когда говорить об их профилактике и даже активном патогенетическом лечении уже поздно [58, 59].

Так, по мнению Niemczyk S. и соавт. (2012), в настоящее время следует больше обращать внимания на эндокринологические аспекты ХЗП [58]. Проведенное авторами исследование показало, что наиболее частыми базовыми эндокринологическими нарушениями, ассоциированными с заболеваниями почек, являются вторичный гиперпаратиреозидизм, ИР, нарушения синтеза гормона роста и гиперпролактинемия. Гипоталамо-гипофизарная система как основной вегетативный регуляторный центр пока не подвергалась комплексному

исследованию при данной патологии, но клиническая практика, по мнению авторов, этого уже требует [58].

Pham H. и соавт. (2011) считают, что ИР является известным проявлением нарушений углеводного обмена и может развиваться уже на самых начальных стадиях СД2, протекающих бессимптомно [59]. Это независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому является важной терапевтической целью лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний. ИР при заболеваниях почек развивается вследствие ожирения и МС [59]. Установлено, что уровень инсулина крови может неадекватно отражать степень ИР, так как нарушения функции печени и почек способны влиять на метаболизм инсулина. Проведенные исследования показывают, что ИР может быть важной терапевтической целью при ХЗП [59].

Ensling M. и соавт. (2011) на основании проведенного ими анализа баз данных PubMed (1961–2010) утверждают, что почки могут быть непосредственной мишенью для повреждающего воздействия всех компонентов МС, включая ИР [66]. При этом достаточно часто одновременно повреждаются и кардиомиоциты, поэтому авторы склонны говорить о так называемом кардио-ренальном синдроме [66].

Инсулинорезистентность и уролитиаз

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о существенном росте заболеваемости уролитиазом в общей популяции [67–70]. Эта общемировая тенденция идет параллельно с ростом частоты ожирения и МС как у мужчин, так и у женщин, что является неоспоримым доказательством патогенетического единства уролитиаза и МС [67, 68]. Наибольшее практическое значение имеет факт высокой частоты встречаемости уролитиаза у лиц среднего, самого трудоспособного возраста (20–55 лет), что обуславливает определенные финансовые потери общества в связи с временной утратой трудоспособности по поводу лечения различных клинических вариантов мочекаменной болезни [69].

Патогенетическая связь ожирения, дислипидемии, артериальной гипертонии с уролитиазом доказана многочисленными исследованиями [71–73]. Недавнее перекрестное исследование из Италии продемонстрировало, что мужчины с МС имеют увеличенный вдвое риск развития ультразвуковых признаков почечных конкрементов [71]. Используя данные NHANES III (Третье Национальное Здоровье и Обзор Экспертизы Пищи), West и соавт. (2008) также показали, что при МС риск спонтанно образующихся почечных камней в два раза выше, чем без него [72]. Они продемонстрировали, что при повышении числа компонентов МС пропорционально увеличивается риск камнеобразования: у 3% больных камни образовывались без МС, при наличии 3 компонентов МС частота выявления камней составила 7,5%, и в 9,8% камни выявлены у больных с 5 компонентами МС [87]. Окружность талии, высокий индекс массы тела (ИМТ), СД2 и артериальная гипертония также коррелировали с высоким риском уролитиаза [72]. МС может способ-

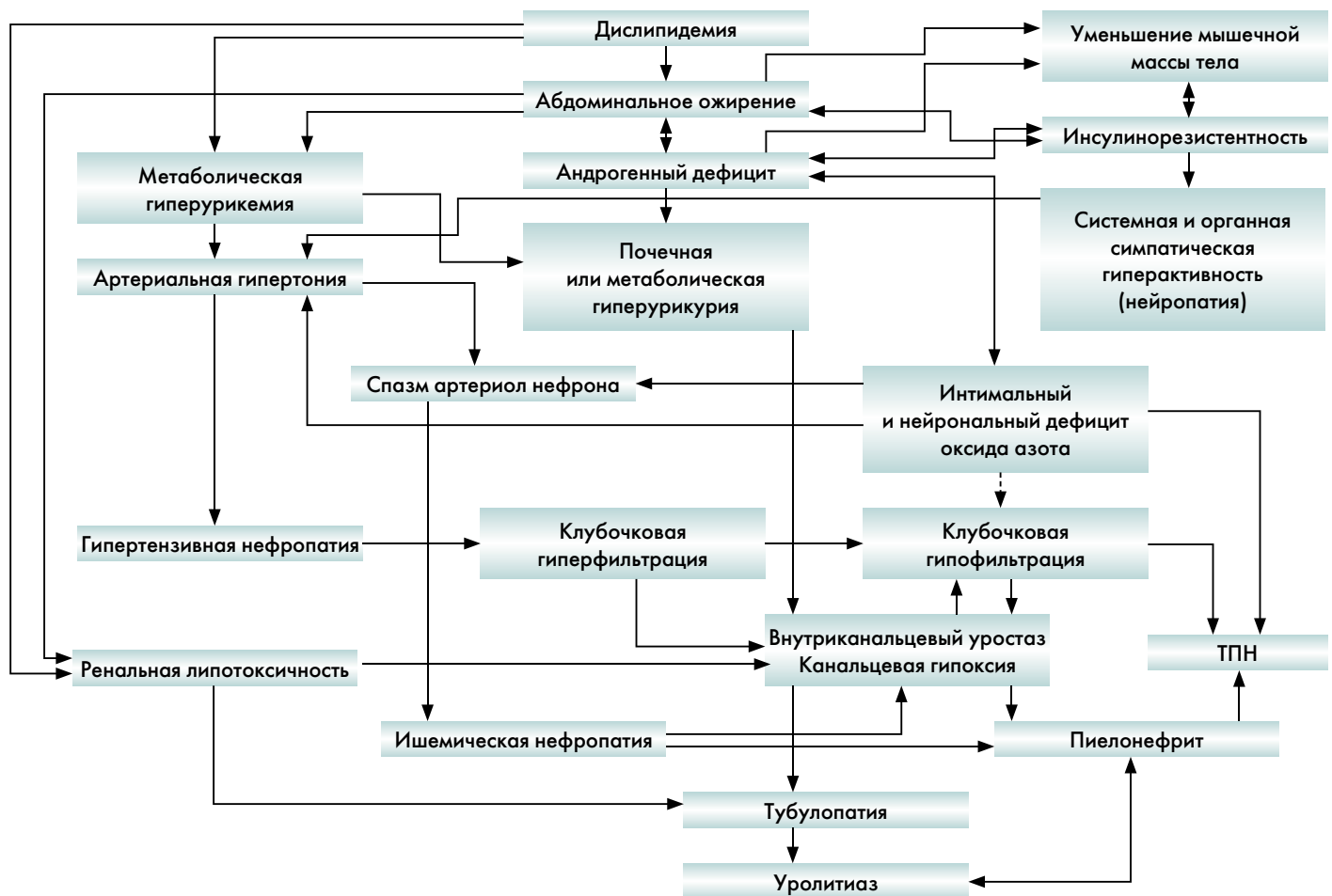


Рис. 3. Возможные механизмы участия инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек.

ствовать реализации гендерных особенностей формирования камней в мочевых путях [72].

Scales C.D. и соавт. (2007) сообщили об уменьшении соотношения «мужчины/женщины» среди больных уролитолизом [73]. Для почечных камней оно изменилось с 1,7:1 в 1997 г. к 1,3:1 в 2002 г. Авторы выдвинули рабочую гипотезу, что непропорциональное увеличение избытка массы тела и ожирения у женщин по сравнению с мужчинами могло бы объяснять это явление [73]. Кроме того, относительно ИМТ, женщины имеют более высокий процент жира от массы тела, чем мужчины, что влияет на риск образования камней [73].

Роль ИР в патогенезе различных форм уролитолиза изучена не достаточно. В последних исследованиях показано, что связь между факторами патогенеза МС и уролитолиза может осуществляться через уменьшение рН мочи, а ИР может выступать в роли фактора ее ацидофикации [74]. В своих исследованиях Abate N. и соавт. (2004) показали, что увеличение ИР, определяемой на основании суточного эугликемического клэмп-теста, связано с более кислой реакцией мочи [75]. Maalouf N.M. и соавт. (2004, 2007) показали те же самые отношения, но использовали лабораторную модель ИР [76, 77]. Кроме того, они же показали, что при увеличении числа компонентов МС экскреция аммония нарушается в большей степени. Одним из объяснений может быть ИР, которая, очевидно, уменьшает экскрецию аммония [77].

Инсулин показал себя как стимулятор почечного аммионогенеза в почках у крыс, собак и опоссумов [78, 79]. Дополнительно к этому, Klisic J. и соавт. (2002) показали, что инсулин стимулирует Na^+/H^+ обменник 3-го типа (NHE3) в почечных клетках опоссумов [80]. Это позволяет тубулярному аммиаку быть преобразованным в аммоний, таким образом, заманивая в ловушку молекулу, которая под низким рН мочи создает условия в пределах почечных канальцев, что может являться преобладающим механизмом экскреции аммиака [80]. Когда были выявлены эти эффекты инсулина в почках, возникла мысль, что ИР может нарушать как аммионогенез, так и экскрецию аммония в почках [80]. Schwille O.P. и соавт. (1997) сравнили мужчин с идиопатической гиперкальциурией ($n=30$) с группой контроля ($n=8$) и отметили, что первая группа продемонстрировала постпрандиальную гиперинсулинемию и ИР без гипергликемии [79]. Worcester E.M. и соавт. (2007) установили, что пациенты с идиопатической постпрандиальной экскрецией кальция выделяли большее количество кальция (по сравнению с контрольной группой) вследствие уменьшения тубулярной резорбции кальция без увеличения фильтрационной способности [81]. Возможно, ИР – причина этого уменьшенного всасывания, заканчивающегося гиперкальциурией [81]. Поскольку ИР является компонентом МС, возможно, что это могло бы объяснять гиперкальциурию у больных с артериальной гипертензией [81]. Lemann J.Jr.

и соавт. (1996) нашли положительную корреляцию между уровнем оксалатов и массой тела, оцененной по экскреции креатинина [82]. Одной из причин гипероксалурии у больных МС может быть увеличение эндогенного синтеза оксалатов из эндогенных гликогенных аминокислот. ИР может гипотетически увеличивать пул глюкозы, а метаболизм глюкозы тесно связан с эндогенным синтезом оксалатов, маркером обмена которых и может являться гликемический профиль [82]. Поэтому углеводный профиль Кабеуа У. и соавт. (2012) рассматривают как независимый фактор развития мочекаменной болезни [83] (рис. 3).

Инсулинорезистентность и рак почки

Рак почки составляет около 3% среди всех раковых заболеваний у взрослых, среди злокачественных новообразований мочеполовой системы занимает третье место после рака предстательной железы и мочевого пузыря, а по смертности выходит на первое место [84]. В современных условиях в России и в развитых странах мира выявляется четкая тенденция к росту заболеваемости с темпом прироста 4,5% ежегодно, что так же, как и в случае с уролитиазом, происходит в условиях эпидемического роста заболеваемости ожирением, МС и СД2 [84, 85]. Рак почки является полиэтиологическим заболеванием, и существует целый ряд доказанных факторов риска его развития, в частности: пол и возраст (мужчины заболевают чаще женщин с максимумом в возрасте 70 лет); курение (особенно длительное (более 30 лет) и начатое в молодом возрасте (до 24 лет)); избыточная масса тела (особенно у женщин); артериальная гипертония; применение определенных лекарственных препаратов; заболевания почек; СД2; репродуктивные и гормональные факторы; особенности питания (употребление пиролизных аминов, образующихся при высокой температурной обработке мяса, жирной и углеводной пищи); профессиональные вредности; пролонгированное низкодозовое ионизирующее излучение [84]. Гормонально-метаболические факторы патогенеза рака почки, в частности, роль ИР, изучены недостаточно. Однако митогенные эффекты инсулина и механизмы его реализации (ИФР) продолжают активно изучаться, и в настоящее время произошел определенный прорыв в понимании роли ИР и МС в онкогенезе рака почки, что связано, в частности, с открытием роли тирозинкиназы и аденозинмонофосфат-киназы (АМФ-киназы) в функционировании инсулиновых рецепторов здоровых клеток и клеток со злокачественным потенциалом развития [86–88].

Так, Belfiore A. и соавт. (2011) показали, что повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов в опухолевой ткани может объяснять их повышенную чувствительность к гиперинсулинемии. Более того, изоформа А инсулиновых рецепторов вместе с аутокринной продукцией лиганда ИФР-2 является важным фактором роста как нормальных, так и опухолевых клеток [86]. Авторы считают, что выявление и коррекция ИР могут иметь большее значение при проведении противоопухолевой

терапии, чем предполагалось ранее. Любая противораковая терапия, по их мнению, может стимулировать формирование или усугублять уже имеющуюся ИР, что ведет к снижению эффективности противоопухолевой терапии [86]. Поэтому будущее противоопухолевой терапии видится в создании таргетного препарата к инсулиновым рецепторам с целью устранения и предотвращения усугубления ИР, которая ведет как к прогрессированию опухоли, так и к снижению ее чувствительности к химиопрепаратам [86].

Tanaka S. и соавт. (2011) выявили, что ИФР-1 и ИР инициируют фосфорилирование тирозина в рецепторах инсулина: этот механизм может быть компенсаторным при защите клеток от апоптоза, но может присутствовать при любой карциноме, в том числе, и при раке почки [87]. По мнению ряда авторов, современная терапия метастатического рака почки с использованием ингибиторов тирозинкиназы, кажущаяся эффективной, имеет и другую сторону медали: ингибирование тирозинкиназы при этом происходит как в опухолевой клетке, так и здоровой клетке. Если учесть, что тирозинкиназный механизм является одним из важнейших путей реализации эффектов инсулиновых рецепторов, то становится очевидным, что замедление прогрессирования злокачественной опухоли почки сопровождается возникновением и прогрессированием ИР [87].

Frasca F. и соавт. (2007) утверждают, что рецепторы АМФ-тирозинкиназы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака человека, так как наличие рецепторов к инсулину и тирозинкиназовых рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухолевой клетке четко документировано [88]. По их мнению, гиперинсулинемия и нарушения функции тирозинкиназового рецептора, обуславливающие развитие ИР, играют важнейшую роль в биологии рака человека [88].

Результаты этих исследований роли ИР в онкогенезе позволяют выявить основные моменты уместности борьбы с ожирением с точки зрения профилактики рака. Несколько взаимодействующих метаболических и гормональных путей лежат в основе ассоциации между ожирением, ИР и раком, при этом ИР играет центральную роль [86–88].

Многочисленные современные эпидемиологические исследования подтверждают, что распространенность ожирения и метаболического кардио-ренального синдрома чрезвычайно высока, что особенно резко проявилось за последние три десятилетия. По мнению Forte V. и соавт. (2012), эпидемиологические данные показывают, что ожирение, МС и СД2 неразрывно связаны как между собой, так и с увеличением онкологической заболеваемости [89]. Механизмы ИР в онкогенезе рака почки только начинают изучаться, но патофизиологические эффекты ИР на процессы онкогенеза в почках и ряде других органов уже не вызывают сомнений [89].

Новейшие исследования показали, что управление ИР и канцерогенными эффектами инсулина является перспективным направлением противораковой терапии и профилактики рака человека в современных неблаго-

приятных экологических и метаболических условиях его существования [64, 65, 87–90].

Заключение

Полученные в последние годы результаты многочисленных клинико-экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о все более возрастающей роли системных гормонально-метаболических факторов в патогенезе большинства заболеваний человека, включая заболевания почек. Нарушения метаболического гомеостаза способны приводить к разнообразным анатомо-функциональным нарушениям на клеточном и органном уровнях, создавая своеобразный биохимический и патофизиологический базис для развития патологического процесса в органе, приводящий к клиническому проявлению, а затем и прогрессированию почечного заболевания.

Перспективным направлением патогенетической профилактики и лечения заболеваний почек является междисциплинарный подход, в рамках которого особый

интерес представляет один из ключевых компонентов МС – ИР, оказывающая разносторонние патофизиологические эффекты, способные приводить к развитию и прогрессированию многих заболеваний почек, включая онкологические. Таким образом, ИР может рассматриваться как независимый предиктор почечных заболеваний. Поэтому совершенно очевидно, что раннее выявление и коррекция ИР у больных с метаболическими нарушениями будет способствовать как ранней профилактике, так и оптимизации результатов современного лечения заболеваний почек, стандартные схемы диагностики и лечения которых пока не содержат требований оценки углеводного статуса у каждого пациента при наличии хотя бы одного из компонентов МС. Эффективное управление углеводным обменом позволит успешно решать задачи профилактической и патогенетической медицины XXI века в отношении заболеваний почек, что возможно только на принципах междисциплинарного подхода в рамках доказательной медицины.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при создании данной рукописи.

Список литературы

- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1278–1283. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.9.1278>
- Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in Incidence of Diabetes in U.S. Adults, 1997–2003. *American Journal of Preventive Medicine*. 2006;30(5):371–377. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2005.12.009>
- Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(6):1853–1878. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1210/jc.2008-2291>
- Геллер ЛИ. Патология внутренних органов при сахарном диабете. М: Медицина; 1975. С. 132. [Geller LE. *Visceral pathology in diabetes*. Moscow: Medicine; 1975. p.132.]
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Диабетическая нефропатия. М: Универсум публицинг; 2000. [Dedov II, Shestakova MV. *Diabetic nephropathy*. Moscow: The Universe Publishing; 2000.]
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет. М: Медицина; 2003. [Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes mellitus*. Moscow: Medicine; 2003.]
- Groop L, Forsblom C, Lehtvirta M. Characterization of the Prediabetic State. *American Journal of Hypertension*. 1997;10(S6):172S–180S. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00149-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00149-0)
- Jeffrey R. Diabetic nephropathy. In: *Nephrology Secrets*. Philadelphia. Перевод с англ. под ред. Наточина ЮВ. М – СПб; 2001. С. 115–119. [Jeffrey R. *Diabetic nephropathy*. In: *Nephrology Secrets*. Philadelphia. Translated from English. ed. Natochina YuV. Moscow – St. Petersburg; 2001. Pp. 115–119.]
- Шулуток БИ. Вторичные нефропатии: клинико-морфологическое исследование. Л.: Медицина, 1987. 208 с. [Shulutko BI. *Secondary nephropathy: clinical and morphological study*. Leningrad: Medicine; 1987. P. 208.]
- Adler SG. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*, 5-th ed. Saunders; 1996.
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement 2):64–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome. *European Heart Journal Supplements*. 2005;7(suppl D):D3–D5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/sui021>
- Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases. *Reviews in Urology*. 2010;12(4): 157–180.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–2752. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.105.169404>
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*. 2009;2(5–6):231–237. DOI: <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.001180>
- Бутрова СА. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. *Лечащий врач*. 1999; (7): 26–29. [Butrova CA. *Insulinresistance syndrome with abdominal obesity*. *The attending physician*. 1999; (7): 26–29.]
- Балаболкин МИ. Эндокринология. М: Универсум публицинг; 1998. 582 с. [Balabolkin MI. *Endocrinology*. Moscow: The Universe Publishing; 1998. 582 p.]
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология. М: Медицина; 2000. 631 с. [Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. *Endocrinology*. Moscow: Medicine; 2000. 631 p.]
- Lansberg L. Diet, Obesity and Hypertension: An Hypothesis Involving Insulin, the Sympathetic Nervous System, and Adaptive Thermogenesis. *QJM*. 1986;61(3):1081–1090.
- Rustenbeck I. Desensitization of insulin secretion. *Biochemical Pharmacology*. 2002;63(11):1921–1935. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)00996-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-2952(02)00996-6)

21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*. 2002; (346): 393–403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
22. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative Muscle Mass Is Inversely Associated with Insulin Resistance and Prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(9):2898–2903. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1210/jc.2011-0435>
23. Traish AM, Saad F, Guay A. The Dark Side of Testosterone Deficiency: II. Type 2 Diabetes and Insulin Resistance. *Journal of Andrology*. 2009;30(1):23–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.108.005751>
24. Калинин СЮ, Тюзиков ИА. Практическая андрология. М: Практическая медицина; 2009. 400 с. [Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA. Practical andrology. Moscow: Practical Medicine; 2009. 400 p.]
25. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. 2009;296(6):E1230–E1238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.90927.2008>
26. Leibson CL, O'Brien PC, Atkinson E, Palumbo PJ, Melton LJ. Relative Contributions of Incidence and Survival to Increasing Prevalence of Adult-Onset Diabetes Mellitus: A Population-based Study. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(1):12–22.
27. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2005;174(4, Part 1):1327–1333. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000173072.73702.64>
28. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–1579. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>
29. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *Русский Медицинский Журнал*. 2001;9(2):88–101. [Shestakova MV. Endothelial dysfunction – a cause or consequence of metabolic syndrome? *Russian Medical Journal*. 2001, 9 (2): 88–101.]
30. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2002;16(1):92–102. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia*. 2008;40(4):259–264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x>
31. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia*. 2008;40(4):259–264. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00851.x>
32. Krentz A J. Insulin resistance: a clinical handbook. UK: Blackwell Science; 2002. 190 p.
33. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response. *Endocrine Regulations*. 2011. 45(1):37–41. DOI: http://dx.doi.org/10.4149/endo_2011_01_3
34. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2001;4(6):499–502.
35. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Benvenuto D, Vivona CL, Imbrosino A, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(3):900–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn548>
36. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008;17(3):304–309. DOI: [10.1093/MNH.1090b1013e3282f1098b1034d](http://dx.doi.org/10.1093/MNH.1090b1013e3282f1098b1034d)
37. Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;302(2):148–158. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.003>
38. Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF- β 1 in normal and diabetic rats. *Kidney International*. 2001;59(4):1342–1353. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041342.x>
39. Mansouri E, Panahi M, Ghaffari MA, Ghorbani A. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on oxidative stress induced by diabetes in rat kidney. *Iranian Biomedical Journal*. 2011.15(3):100–106.
40. Maniu A, Perde-Schrepler M, Cosgarea M. Protective effect of LN-acetylcysteine against gentamycin ototoxicity in the organ cultures of the rat cochlea. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2011;52(1):159–164.
41. Rodrigo R, Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(3):409–422. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00908-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00908-5)
42. Тюзиков ИА. Роль профилактических осмотров в выявлении инфекции мочеполовой системы у мужчин с сахарным диабетом. Сборник материалов V Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекции мочевых путей у взрослых и детей». Ярославль: 2010. С. 43–44. [Tyuzikov IA. The role of preventive examinations in detecting infections of the genitourinary system in men with diabetes. Collected materials V Interregional Scientific and Practical. Conference "Urinary tract infections in adults and children." Yaroslavl; 2010. p. 43–44.]
43. Тюзиков ИА, Иванов АП. Новые патогенетические механизмы заболеваний единственной почки (пилотное исследование). *Фундаментальные исследования*. 2011; 11 (2): 366–368. [Tyuzikov IA, Ivanov AP. New pathogenetic mechanisms of single kidney disease (pilot study). *Fundamental research*. 2011, 11 (2): 366–368.]
44. Калинин СЮ, Тюзиков ИА. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор). *Медицинский алфавит. Больница*. 2011; 3(6): 33–40. [Kalinchenko SYu, Tyuzikov IA. Metabolic Syndrome and urolithiasis (review). *Medical alphabet. Hospital*. 2011; 3(6): 33–40.]
45. Иванов АП, Тюзиков ИА. Влияние заболеваний единственной почки на ее функциональное состояние в отдаленном периоде после нефрэктомии. *Российский медицинский журнал*. 2012; (1): 24–26. 33. [Ivanov AP, Tyuzikov IA. Impact of diseases of a solitary kidney on its functional status in the late period of nephrectomy. *Russian medical journal*. 2012; (1): 24–26. 33.]
46. Тюзиков ИА, Иванов АП, Калинин СЮ. Клинико-экспериментальное обоснование патогенеза заболеваний единственной почки как междисциплинарной проблемы. *Вестник Российского научного Центра рентгенодиологии (электронный журнал)*. 2012; 2(12). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/tuzikov_v12.htm (дата обращения 29.06.2012). [Tyuzikov IA, Ivanov AP, Kalinchenko SYu. Clinical and Experimental Substantiation of Solitary Kidney' Diseases Pathogenesis as Interdisciplinary Problem. *Russian*

- Scientific Center of Roentgen Radiology. 2012; 2(12). Available from: http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v12/papers/tuzikov_v12.htm
47. Тюзиков ИА, Мартов АГ. Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной почки у мужчин (пилотное исследование). Урология. 2012; (3): 11–14. [Tuzikov IA, Martov AG. Systemic metabolic pathogenetic factors of affection of the solitary kidney in males (a pilot trial). Urology. 2012; (3): 11–14.]
 48. Svartberg J, von Muhlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. European Journal of Endocrinology. 2004; 150(1):65–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1500065>
 49. Печерский АВ, Домбровская ЮА, Печерская ОВ, Мороз БТ. Половые гормоны и регуляция экспрессии инсулиновых рецепторов. Материалы VI Российского Конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. Москва; 2010. С. 308–310. [Pecherskiy AV, Dombrovskaya YuA, Pecherskaya OV, Moroz BT. Sex hormones and the regulation of expression of insulin receptors. Proceedings of the VI Congress of the Russian "Men's Health" with international participation. Moscow, 2010. Pp. 308–310.]
 50. Печерский АВ, Домбровская ЮА, Печерская ОВ, Мороз БТ. Роль частичного возрастного андрогенного дефицита в развитии инсулинорезистентности и нарушений микроциркуляции. Материалы Международного Конгресса по андрологии. Сочи, Дагомыс; 2009. С. 132. [Pecherskiy AV, Dombrovskaya YuA, Pecherskaya OV, Moroz BT. The role of partial androgen deficiency of age in the development of insulin resistance and microcirculatory disorders. Proceedings of the International Congress of Andrology. Sochi, Dagomys; 2009. P. 132.]
 51. Тюзиков ИА, Борисов НВ. Гормонально-метаболические аспекты нарушения функции единственной почки у мужчин. Материалы IX Форума и медицинской выставки «Мужское здоровье и долголетие». Москва; 2011. С. 65–66. [Tuzikov IA, Borisov NV. Hormonal and metabolic aspects of single renal dysfunction in men. Proceedings of IX Forum and medical exhibition «Men's health and longevity» Moscow; 2011. Pp. 65–66.]
 52. Шустер ПИ. Возрастной андрогенный дефицит – один из ведущих этиологических факторов уролитиаза у мужчин. Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». Москва; 2008. С. 37–38. [Shuster PI. Age androgen deficiency – one of the leading etiological factors of urolithiasis in men. Proceedings of the IV Russian Congress of "Men's Health". Moscow; 2008. Pp. 37–38.]
 53. Назаров ТН, Александров ВП, Михайличенко ВВ. Физико-химические свойства мочи и крови при уролитиазе с сопутствующим возрастным андрогенным дефицитом. Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». Москва; 2008. С. 34–35. [Nazarov VT, Aleksandrov VP, Mikhaylichenko VV. Physico-chemical properties of urine and blood urolithiasis with concomitant androgen deficiency. Proceedings of the IV Russian Congress of "Men's Health". Moscow; 2008. Pp. 34–35.]
 54. Назаров ТН, Трубникова КЕ. Изменения показателей почечного кровотока до и после тестостерон заместительной терапии при уролитиазе с сопутствующим возрастным андрогенным дефицитом. Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». Москва; 2008. С. 280–281. [Nazarov VT, Trubnikova KE. Changes in renal blood flow before and after therapy testosterone replacement therapy in urolithiasis with concomitant androgen deficiency. Proceedings of the IV Russian Congress of "Men's Health". Moscow; 2008. Pp. 280–281.]
 55. Новикова МС, Шилов ЕМ, Калинин СЮ, Борисов ВВ, Тишова ЮА. Влияние гипогонадизма и его коррекции на скорость клубочковой фильтрации у мужчин с метаболическим синдромом. Материалы IV Всероссийского Конгресса «Мужское здоровье». Москва; 2008. С. 35–36. [Novikova MS, Shilov EM, Kalinchenko SYu, Borisov VV, Tishova YuA. Effect of hypogonadism and correction glomerular filtration rate in men with metabolic syndrome. Proceedings of the IV Russian Congress of "Men's Health". Moscow; 2008. Pp. 35–36.]
 56. Weinberg JM. Lipotoxicity. Kidney International. 2006;70(9):1560–1566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001834>
 57. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. Current Opinion in Lipidology. 2003;14(3):281–287.
 58. Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure Polish Journal of Endocrinology. 2012;63(3):250–257.
 59. Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2011; 20(6): 640–646. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e32834b23c1>
 60. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, Yen CJ, Hung KY, Wu KD. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012; 97(4):1268–1276. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2658>
 61. Бернштейн ЛМ. Метформин и онкологическая заболеваемость. Сахарный диабет. 2010; (3): 66–70. [Bershteyn LM. Metformin and cancer mortality. Diabetes mellitus. (3): 66–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5491>]
 62. Васильев ДА, Семенова НВ, Бернштейн ЛМ. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные новообразования: степень риска и меры воздействия. Российский онкологический журнал. 2008; (3):49–54. [Vasil'ev DA, Semenova NV, Bernshteyn LM. Diabetes mellitus, glucose intolerance, and malignancies: the degree of a risk and interventional measures. Russian Journal of Oncology. 2008; (3):49–54.]
 63. Метаболический синдром. Под ред. Ройтберга ГЕ. М: МЕД-пресс-информ; 2007. 224 с. [Metabolic syndrome. Ed. Roitberg GE. Moscow: MED-press-inform; 2007. 224 p.]
 64. Sánchez-Lara K, Morales-Graf L, Green D, Sosa-Sánchez R, Méndez-Sánchez N. Cancer and obesity. Gaceta Medica de Mexico. 2010; 146(5):326–331.
 65. Wu QM, Wu QY, Zhang AQ. Metabolic disturbance and insulin resistance in patients with colorectal cancer. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2011;14(4):261–263.
 66. Enslin M, Steinmann W, Whaley-Connell A. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome). Cardiorenal medicine. 2011;1(1): 67–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000322886>
 67. Duffey BG, Pedro RN, Kriedberg C, Weiland D, Melquist J, Ikramuddin S, et al. Lithogenic Risk Factors in the Morbidly Obese Population. The Journal of urology. 2008;179(4):1401–1406. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.072>
 68. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese

- patients. The Journal of urology. 2004;172(1):159–163. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/O1.ju.0000128574.50588.97>
69. Аполихин ОИ, Сивков АВ, Бешлиев ДА, Солнцева ТВ, Комарова ВА. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;(1):4–11. [Apolihin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solntseva TV, Komarova VA.] Analysis of urological incidence in children in the Russian Federation according to official statistics. Experimental and clinical urology. 2010; (1):4–11].
70. Голованов СА, Сивков АВ, Дзеранов НК, Яненко ЭК, Дрожжева ВВ. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: сравнительный анализ за период с 1990 по 2000 годы. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;(3):27–32. [Golovanov SA, Sivkov AV, Dzeranov NK, Yanenko EK, Drojjeva VV. Moscow region metabolic types of urolithiasis occurrence: comparative analysis for 1990–2000 period. Experimental and clinical urology. 2010;(3):27–32]
71. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Benvenuto D, Vivona CL, Imbroinise A, et al. Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24(3):900–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn548>
72. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic Syndrome and Self-Reported History of Kidney Stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2008;51(5):741–747. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.12.030
73. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing Gender Prevalence of Stone Disease. The Journal of urology. 2007;177(3):979–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.069>
74. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Northern America. 2002;(31):885–893.
75. Abate N, Chandalia M, Cabochan A, Jr., Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney International. 2004;65(2):386–392. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00386.x>
76. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low Urine pH: A Novel Feature of the Metabolic Syndrome. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2007;2(5):883–888. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.00670207>
77. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2004;13(2):181–189.
78. Nagami GT. Luminal secretion of ammonia in the mouse proximal tubule perfused in vitro The Journal of Clinical Investigation. 1988;81(1):159–164. doi: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI113287>.
79. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Wipplinger J, Schwille PO. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: Attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. Urological Research. 1997;25(1):49–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00941906>
80. Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, et al. Insulin activates Na⁺/H⁺ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. American Journal of Physiology – Renal Physiology. 2002;283(3):F532–F539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00365.2001>
81. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. American Journal of Physiology – Renal Physiology. 2007;292(1):F66–F75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00115.2006>
82. Lemann JJr, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. Kidney International.– 1996; 49(1):200–208.
83. Kabeya Y, Kato K, Tomita M, Katsuki T, Oikawa Y, Shimada A, Atsumi Y. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones. Internal Medicine. 2012;51(7):699–705. DOI:<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6426>
84. Урология. Национальное руководство. Под ред. Лопаткина НА. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1014 с. [Urology. National leadership. Ed. Lopatkin ON. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1014 p.]
85. Moudouni S, En-Nia I, Riox-Leclerq N, Bensalah K. Renal cell carcinoma before the age of 40: prognostic factors Progres en Urologie: Journal de L'Association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie. 2002;12(4):575–578.
86. Belfiore A, Roberta M. The insulin receptor and cancer. Journal of Clinical Oncology.– 2011; Epub ahead of print PubMed.
87. Tanaka S, Wands JR. Insulin receptor substrate 1 overexpression in human hepatocellular carcinoma cells prevents transforming growth factor beta1-induced apoptosis. Endocrine-Related Cancer. 2011; Epub ahead of print PubMed.
88. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. Archives of Physiology and Biochemistry. 2008;114(1):23–37. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1080/13813450801969715>
89. Forte V, Pandey A, Abdelmessih R, Forte G, Whaley-Connell A, Sowers JR, McFarlane SI. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome and Risk for Cancer. Cardiorenal Medicine. 2012;2(2):143–162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000337314>
90. Tanner R, Brown T, Muntner P. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease. Current Hypertension Reports. 2012;14(2):152–159. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0254-y>

Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом

Кондратьева Л.В.¹, Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Любовь Валерьевна Кондратьева;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Contact:
Lyubov Kondratyeva;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 30.01.19

Цель — определить частоту инсулинорезистентности (ИР) у больных ревматоидным артритом (РА) и оценить взаимосвязь ИР с изменениями липидного профиля крови и наличием метаболического синдрома (МС). **Материал и методы.** В исследование включены 47 больных РА (41 женщина, 6 мужчин) без сахарного диабета (СД) в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы натощак при обследовании. Медиана возраста пациентов составила 56 [39; 62] лет, длительности заболевания — 6 [5; 14] лет. Большинство больных имели низкую (40,4%) или умеренную (42,6%) активность РА по индексу DAS28. ИР диагностировали при значении индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-ИР) $\geq 2,77$. Наличие МС оценивали по критериям National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и критериям International Diabetes Federation (IDF).

Результаты и обсуждение. Медиана уровня НОМА-ИР у больных РА составила 1,7 [1,1; 3,2]. Индекс НОМА-ИР коррелировал с возрастом ($r=0,3$; $p=0,04$), индексом массы тела ($r=0,6$; $p<0,001$), окружностью талии ($r=0,6$; $p<0,001$), концентрацией общего холестерина ($r=0,3$; $p=0,02$) и триглицеридов (ТГ; $r=0,5$; $p<0,001$). ИР выявлена у 15 (31,9%) больных РА. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на две группы: в первую вошли больные с ИР ($n=15$), во вторую — без ИР ($n=32$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой терапии, но у больных РА с ИР чаще, чем при отсутствии ИР, встречались абдоминальное ожирение (100,0 и 37,5%), гипертриглицеридемия (33,3 и 6,3%) и индекс атерогенности (ИА) $>3,0$ (40,0 и 6,3% соответственно; $p<0,05$ для всех случаев). МС по критериям NCEP/ATPIII диагностирован в 46,7% случаев при наличии ИР и в 6,3% — при отсутствии ИР, МС по критериям IDF — в 60,0 и 12,5% случаев соответственно ($p<0,01$ для всех). Различий между группами по частоте артериальной гипертензии, инфарктов миокарда или операций по его реваскуляризации не выявлено.

Выводы. Более 30% больных РА без СД имеют ИР (НОМА-ИР $\geq 2,77$). ИР при РА ассоциируется с ожирением, увеличением уровня ТГ в крови и проатерогенным липидным профилем. Использование критериев МС не всегда позволяло заподозрить ИР у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инсулинорезистентность; липидный профиль; абдоминальное ожирение; метаболический синдром.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):280-283.

INSULIN RESISTANCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP TO LIPID METABOLISM DISORDERS AND METABOLIC SYNDROME Kondratyeva L.V.¹, Popkova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine the incidence of insulin resistance (IR) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to assess the relationship of IR to blood lipid profile changes and the presence of metabolic syndrome (MS).

Subjects and methods. The investigation enrolled 47 RA patients (41 women and 6 men) without a history of diabetes mellitus (DM) and with normal fasting glucose levels during examination. The patients' median age was 56 [39; 62] years; disease duration — 6 [5; 14] years. Most of the patients had low (40.4%) or moderate (42.6%) RA activity (DAS28). IR was diagnosed using the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index 2.77. The presence of MS was assessed by the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) criteria and the International Diabetes Federation (IDF) criteria.

Results and discussion. The median HOMA-IR value in RA patients was 1.7 [1.1; 3.2]. The HOMA-IR index correlated with age ($r=0.3$; $p=0.04$), body mass index ($r=0.6$; $p<0.001$), waist circumference ($r=0.6$; $p<0.001$), and the concentrations of total cholesterol ($r=0.3$; $p=0.02$) and triglycerides (TG) ($r=0.5$; $p<0.001$). All the patients were divided into two groups: 1) 15 patients with IR; 2) 32 patients without IR. The patients of both groups were matched for sex, age, RA duration and activity, and therapy, but the RA patients with IR more often had abdominal obesity (100.0 and 37.5%), hypertriglyceridemia (33.3 and 6.3%) and the atherogenic index >3.0 (40.0 and 6.3%, respectively; $p<0.05$ in all cases). MS was diagnosed using the NCEP/ATPIII criteria in 46.7% of cases with RI and in 6.3% of those without IR; MS was identified by the IDF criteria in 60.0 and 12.5% of cases, respectively ($p<0.01$ in all cases). There were no differences between groups in the incidence of hypertension, myocardial infarction, or in the frequency of surgeries for myocardial revascularization. **Conclusion.** More than 30% of RA patients without DM have IR (HOMA-IR ≥ 2.77). IR in RA is associated with obesity, elevated blood TG levels, and a proatherogenic lipid profile. The use of the criteria for MS could not always allow suspect IR in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; insulin resistance; lipid profile; abdominal obesity; metabolic syndrome.

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):280-283 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-280-283

При ревматоидном артрите (РА) заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа выше, чем в общей популяции [1]. Предполагают, что это может быть связано как со снижением продукции инсулина под действием провоспалительных цитокинов, так и с высокой распространенностью инсулинорезистентности (ИР) [2]. ИР – самый ранний этап нарушений углеводного обмена, предиктор развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. В то же время не ясно, является ли ИР самостоятельным фактором риска прогрессирования атеросклероза у больных РА или большее значение имеют сопутствующие дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение.

В большинстве случаев ИР оценивают с помощью различных индексов, но их применение ограничено, так как определение концентрации инсулина, необходимое для расчета, не является стандартной процедурой в реальной клинической практике [4]. Предполагают, что ИР играет важную роль в развитии метаболического синдрома (МС), поэтому соответствие критериям МС часто расценивается как суррогатный маркер ИР [4, 5]. Однако распространенность МС сильно варьирует в зависимости от варианта используемых критериев, в том числе при РА [6]. Кроме того, ИР может встречаться и у больных без МС. В России ИР у больных ревматическими заболеваниями, в том числе РА, не изучалась.

Цель данного исследования – определить частоту ИР у больных РА и оценить взаимосвязь ИР с изменениями липидного профиля крови и наличием МС.

Материал и методы

В исследование включены 47 больных РА (41 женщина, 6 мужчин), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [7]. **Критерии исключения:** беременность и лактация, наличие СД в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы в венозной крови

≥6,1 ммоль/л) и/или прием сахароснижающих препаратов, а также острые или обострение хронических инфекций в момент обследования.

Медиана возраста пациентов составила 56 [39; 62] лет, длительности заболевания – 6 [5; 14] лет. Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ; 83,0%) и антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) (83,0%), имели низкую (40,4%) или умеренную (42,6%) активность РА по индексу DAS28. Терапию метотрексатом получали 27 (57,4%) пациентов, другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – 11 (23,4%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 8 (17,0%), глюкокортикоиды (ГК) – 24 (51,1%), статины – 5 (10,6%) больных.

У всех пациентов исследовали уровни глюкозы, липидов [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)] на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C311 (Roche Diagnostics, Германия) и иммунореактивного инсулина натощак, С-пептида с помощью микропланшетного ридера Tecan Sunrise (Tecan, Австрия), электрохимиллюминесцентного анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия). Для оценки ИР рассчитывали индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5 [8].$$

Значение индекса НОМА-IR ≥2,77 соответствовало наличию ИР. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП} [9].$$

Значение ИА >3,0 расценивали как проатерогенное.

Наличие МС оценивали по критериям National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и критериям International Diabetes Federation (IDF) [10, 11]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин. Признаком избыточной массы тела считали индекс массы тела (ИМТ) ≥25 кг/м².

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков представлены медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – χ²-тест с поправкой по Fisher. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В целом медиана уровня НОМА-IR у больных РА составила 1,7 [1,1; 3,2]. Индекс НОМА-IR коррелировал с возрастом (r=0,3; p=0,04), ИМТ (r=0,6; p<0,001), ОТ (r=0,6; p<0,001), концентрацией ОХС (r=0,3; p=0,02) и ТГ (r=0,5; p<0,001).

ИР выявлена у 15 (31,9%) больных РА. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на две группы: в первую вошли больные с ИР (n=15), во вторую – без ИР (n=32). Пациенты с ИР и без нее были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой терапии (p>0,05) (табл. 1).

Таблица 1 Характеристика больных РА, n (%)

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)
Пол (женщины/мужчины), n (%)	12 (80,0) / 3 (20,0)	29 (90,6) / 3 (9,4)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [45; 66]	53 [34; 61]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 14]	5 [4; 14]
Активность РА по DAS28, n (%):		
низкая (DAS28 <3,2)	7 (46,7)	12 (37,5)
умеренная (3,2 ≤ DAS28 <5,1)	5 (33,3)	15 (46,9)
высокая (DAS28 ≥5,1)	3 (20,0)	5 (15,6)
Позитивность по РФ, n (%)	14 (93,3)	25 (78,1)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	14 (93,3)	25 (78,1)
ГК, n (%)	5 (33,3)	19 (59,4)
Метотрексат, n (%)	8 (53,3)	19 (59,4)
ГИБП, n (%):		
ингибиторы ФНОα	0	3 (9,4)
тоцилизумаб	0	2 (6,3)
ритуксимаб	3 (20,0)	0
Статины, n (%)	3 (20,0)	2 (6,3)

Примечание. ФНОα – фактор некроза опухоли α.

Уровни глюкозы, инсулина и С-пептида при РА с ИР были выше, чем у больных без ИР (табл. 2). У двух пациентов без ИР с нормогликемией концентрация С-пептида оказалась ниже референсного интервала (<1,1 нг/мл).

В группе РА с ИР курильщиков на момент обследования не было, в группе без ИР курили 6 (18,8%) пациентов (p>0,05). АГ встречалась у 10 (66,7%) больных с ИР и 13 (40,6%) пациентов без ИР, инфаркт миокарда или операции по реваскуляризации миокарда перенесли ранее 1 (6,7%) и 3 (9,4%) больных, соответственно (во всех случаях p>0,05). Концентрации ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в группах с ИР и без нее оказались сопоставимы, но больные РА с ИР чаще, чем пациенты без ИР, имели гипертриглицеридемию (33,3 и 6,3%; p=0,03) и проатерогенный ИА (40,0 и 6,3%; p=0,01 соответственно). При наличии ИР уровень ТГ был выше, чем при ее отсутствии (табл. 3).

Медиана ИМТ в первой группе была выше, чем во второй (29,7 [25,1; 32,5] и 22,4 [20,3; 26,5] кг/м² без ИР соответственно; p=0,0003). АО, избыточная масса тела и ожирение по ИМТ, МС по критериям NСЕР/АТРIII и критериям IDF при наличии ИР диагностировали чаще, чем при ее отсутствии (табл. 4).

Чувствительность критериев NСЕР/АТРIII для оценки ИР составила 47%, специфичность – 94%, прогностическая ценность положительного результата – 78%, прогностическая ценность отрицательного результата – 79%. Для критериев IDF данные показатели составили 60; 88; 69 и 82% соответственно (см. рисунок).

Обсуждение

ИР выявлена почти у трети (31,9%) больных РА без СД в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы натощак при обследовании. Следует учитывать, что частота ИР, как и частота СД 2-го типа, различается в разных странах и регионах из-за генетических особенностей, традиционных диетических предпочтений и образа жизни. По данным литературы, частота ИР при РА колеблется от 53 до 89% [12–15], что значительно выше, чем в представленной работе. Возможно, это обусловлено применением менее жестких критериев для определения ИР. В единственном исследовании, в котором использовался сходный критерий (значение НОМА-IR >2,75), частота ИР оказалась гораздо ниже (21%) и сопоставима с полученными нами результатами [16].

Мы не выявили корреляции ИР с активностью РА, СОЭ и уровнем СРБ, возможно, из-за небольшого размера выборки, хотя в большинстве работ подобная взаимосвязь была прослежена [12–15, 17–19]. Однако в нескольких исследованиях у больных ранним и развернутым РА активность воспаления не оказывала существенного влияния на индекс НОМА-IR [13, 20, 21].

Наиболее важным фактором риска ИР при РА, как и в общей популяции, является ожирение [15–18, 21]. Избыточную массу тела по ИМТ имели 80,0% наших больных с ИР и только 28,1% без нее, а АО диагностировано у 100,0 и 37,5% пациентов соответственно. Использование критериев МС не всегда позволяло заподозрить ИР у пациентов с РА. Более чувствительными для диагностики ИР были критерии IDF, более специфичными – критерии NСЕР/АТРIII. Ранее тенденцию к увеличению числа компонентов МС (p=0,059) и вероятности наличия МС по критериям NСЕР/АТРIII (p=0,062) у больных РА с ИР отметили G. La Montagna и соавт. [13]. В работе С.Р. Chung и соавт. [22] у пациентов с РА и МС был выше индекс НОМА-IR.

В серии исследований продемонстрирована ассоциация ИР с субклиническими признаками атеросклероза (утолщением комплекса интима–медиа [13], наличием атеросклеротических бляшек [20], кальцинозом коронарных артерий [18]). Однако по данным J.T. Giles и соавт. [19], при динамическом наблюдении исходный индекс НОМА-IR не коррелировал с изменениями указанных параметров, поэтому вопрос о роли ИР в патогенезе ССО при РА остается открытым. Мы не обнаружили увеличения частоты перенесенных ИМ и операций по реваскуляризации миокарда у больных с ИР. В то же время при ИР чаще встречались проатерогенный липидный профиль крови и гипертриглицеридемия, что свидетельствует о возможности более быст-

Таблица 2 Показатели углеводного обмена, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,2; 5,6]	4,8 [4,6; 5,3]	0,0001
Инсулин, мкЕд/мл	15,8 [13,1; 20,1]	6,7 [4,7; 8,1]	<0,0001
НОМА-IR	3,9 [3,2; 5,0]	1,4 [1,0; 1,7]	<0,0001
С-пептид, нг/мл	3,2 [2,5; 4,3]	1,7 [1,4; 2,1]	<0,0001

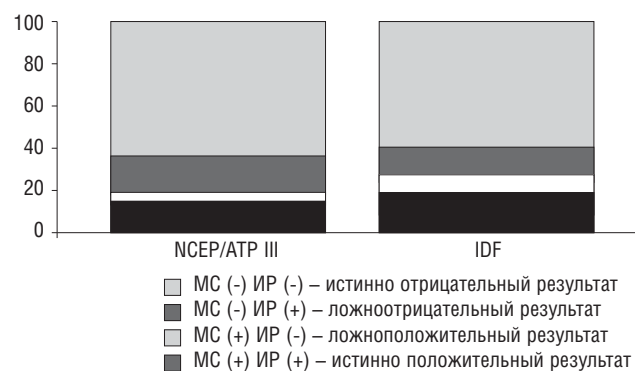
Таблица 3 Липидный профиль, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,5]	5,2 [4,3; 5,8]	0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,3; 1,9]	1,7 [1,6; 2,1]	0,25
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,5; 4,2]	2,9 [2,1; 3,5]	0,12
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,8; 2,2]	0,9 [0,7; 1,1]	0,007
ИА	2,3 [1,5; 3,4]	1,8 [1,3; 2,4]	0,11

Примечание. ИА – индекс атерогенности.

Таблица 4 Ожирение и МС, n (%)

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
АО	15 (100)	12 (37,5)	0,0002
ИМТ ≥25кг/м ²	12 (80,0)	9 (28,1)	0,001
МС по критериям NСЕР/АТРIII	7 (46,7)	2 (6,3)	0,003
МС по критериям IDF	9 (60,0)	4 (12,5)	0,001



Распределение положительных и отрицательных результатов определения ИР с помощью критериев МС

рого прогрессирования атеросклероза у этих пациентов в будущем. Сходные данные о взаимосвязи индекса НОМА-IR и уровней ОХС, ТГ получены другими авторами, в том числе при раннем РА до назначения патогенетической терапии [15, 20, 21]. Если данный факт подтвердится в более масштабных исследованиях, обнаружение гипертриглицеридемии у больного РА может послужить основанием для его дополнительного обследования в отношении ИР и/или включения пациента в группу риска по СД 2-го типа.

Заключение

Таким образом, более 30% больных РА без СД 2-го типа в анамнезе с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови имеют нарушение углеводного обмена в виде ИР, ассоциирующей с ожирением, увеличением уровня ТГ в крови и проатерогенным липидным профилем крови. Использование критериев МС не всегда позволяет заподо-

зрить ИР у пациентов с РА. Более чувствительными для диагностики ИР являются критерии IDF, более специфичными — критерии NCEP/АТР. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения ранних проявлений развития ИР у больных РА и своевременного начала профилактических мероприятий.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114-7. doi: 10.1136/ard.2009.125476
- Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1887-94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
- Caccamo G, Bonura F, Bonura F, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):672-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.033
- Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР и др. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19-23 [Maiorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR, et al. Methods for quantifying insulin resistance. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5313
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med*. 1993;44:121-31. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.001005
- Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):170361. doi: 10.1371/journal.pone.0170361
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9. doi: 10.1007/BF00280883
- Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
- Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005;112(24):3713-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559633
- Bradham WS, Ormseth MJ, Oeser A, et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. *Inflammation*. 2014;37(3):801-8. doi: 10.1007/s10753-013-9799-4
- La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(2):130-5. doi: 10.3132/dvdr.2007.031
- Müller R, Kull M, Polluste K, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):21-7. doi: 10.1007/s00296-016-3464-9
- Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssen M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2010;43(7-8):661-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.01.012
- Manrique-Ariza S, Urena I, Valdivielso P, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):43-53. doi: 10.1007/s10067-015-3106-8
- Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75. doi: 10.1002/art.22053
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600
- Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):626-36. doi: 10.1002/art.38986
- Pamuc ON, Unlu E, Cakir N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2447-52.
- Mirjafari H, Farragher TM, Verstappen SMM, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:159. doi: arthritis-research.com/content/13/5/R159
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:756-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Звенигородская Л. А., Дроздов В. Н., Егорова Е. Г.

ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

В последнее время проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) привлекает внимание многих клиницистов, что обусловлено все большей распространенностью и диагностикой данной патологии в популяции. Клинически НАЖБП протекает бессимптомно, и пациенты обращаются за медицинской помощью на стадии уже выраженных изменений в печени. К сожалению, не всегда клиническая картина, инструментальные и лабораторные методы исследования позволяют верифицировать данную нозологию на ранних стадиях. Единственным стандартом определения степени поражения ткани остается морфологическое исследование. В связи с этим проблема ранней диагностики и выявления признаков НАЖБП является чрезвычайно актуальной.

Многие годы изменения печени при нарушении углеводного обмена считали относительно доброкачественным состоянием. В 1980 г., когда Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», было впервые сформулировано определение [1]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) расценивался как самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени [2]. В последние несколько лет исследователи уделяют пристальное внимание изучению как в целом жировой болезни печени, так и ее варианта — неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Понятие «НАЖБП» четко очерчено и охватывает спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию (ЖД), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) и фиброз (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [5].

По ряду факторов патогенез НАЖБП тесно связан с наличием у пациента синдрома инсулинорезистентности (ИР), ожирения, атерогенной дислипидемией и сопутствующей артериальной

гипертензией, то есть компонентами метаболического синдрома [3, 4]. Последние несколько лет предлагается внести неалкогольную жировую дистрофию печени как новый компонент в состав метаболического синдрома.

Одной из особенностей НАЖБП является ее бессимптомное течение, а также сравнительная редкость на стадии выраженного фиброза (цирроза) печени [4].

Чаще всего поражение печени выявляется случайно, во время обследования тучных больных или больных, страдающих сахарным диабетом. Симптомы НАЖБП свидетельствуют в пользу самого факта поражения печени, однако не коррелируют со степенью его тяжести.

Клинически пациента может беспокоить тяжесть в правом квадранте живота, утомляемость. Объективно может определяться гепатомегалия. Но данные клинические признаки малоспецифичны. При объективном осмотре у 30–100% пациентов выявляется повышение массы тела [6, 7]. На более выраженных стадиях НАЖБП могут появиться кожный зуд, анорексия, малые печеночные знаки, вплоть до появления симптомов печеночной недостаточности при развитии портальной гипертензии [5].

Инструментально (по данным УЗИ или компьютерной томографии) верифицируется гепатомегалия, косвенно возможно определить степень стеатоза и зарегистрировать формирование портальной гипертензии.

При лабораторных исследованиях пациентов с НАЖБП цитолитический синдром описывается у 50–90% больных. АЛТ при этом бывает выше АСТ, коэффициент де Ритиса редко превышает 2. Уровень печеночных трансаминаз, как правило, не превышает норму более чем в четыре раза. Исследование Botnu и соавт., проведенное в 2001 г. в Финляндии и Швеции с использованием новых критериев диагностики метаболического синдрома, показало, что инсулинорезистентность при нормальной толерантности к глюкозе встречается у 10% женщин и 15% мужчин, при нарушенной толерантности к глюкозе — у 42% женщин и 64% мужчин, а при



сахарном диабете 2 типа — у 78 % женщин и 84 % мужчин [8].

Данные о высокой распространенности инсулинорезистентности в популяции свидетельствуют, что диагностика инсулинорезистентности является в настоящее время приоритетной проблемой.

Методики определения инсулинорезистентности разделяют на прямые и непрямые. К прямым (экзогенным) методам относятся инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп (ЭГК). Наиболее надежным и точным является клэмп-тест, однако его стоимость и трудоемкость ограничивает применение в широкой практике.

Непрямые методы (эндогенные) оценивают действие эндогенного инсулина. Это пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозо-толерантный тест (ВВГТТ) и постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО).

Пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) наиболее часто применяется в клинической практике как скрининговый метод. Широкое использование метода обусловлено простотой исполнения, неинвазивностью, физиологичностью и экономичностью. Хотя ПГТТ не позволяет произвести оценку инсулинорезистентности, а лишь определяет наличие и степень выраженности гиперинсулинемии, с клинической точки зрения определение последней представляется не менее важным, чем собственно инсулинорезистентности. Концентрацию глюкозы крови натощак более 5,5 ммоль/л расценивают как гипергликемию натощак [9], а более 6,7 ммоль/л — как сахарный диабет [10].

Между тем как синдром инсулинорезистентности достаточно хорошо изучен, остаются невыясненными процессы патогенеза и характер поражения ткани печени при ИР.

В литературе к настоящему времени накоплено достаточно данных об изменениях при неалкогольной жировой болезни печени. Одни авторы придерживаются мнения, что первоначальные изменения в печени опосредованно приводят к феномену инсулинорезистентности. Другие считают, что сама инсулинорезистентность является причиной развития НАЖБП. В связи с этим цель данного исследования — установить взаимосвязь между наличием инсулинорезистентности и лабораторными изменениями, сцепленными с поражением печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 126 пациентов с признаками неалкогольной жировой болезни печени различной степени, среди которых 71 женщина (56,34 ± 4,41 %) в возрасте 50,9 ± 1,89 лет и 55 мужчин (43,65 ± 4,41 %) в возрасте 41,6 ± 6,22 года. Из них

не имело нарушений углеводного обмена 86 (68,2 % ± 4,1) пациентов, нарушение толерантности к глюкозе было у 40 человек (31,7 ± 4,1 %).

В исследование не включались больные с алкогольной, вирусной, аутоиммунной болезнью печени, болезнями накопления, лекарственным поражением печени и онкологические больные. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Всех больных обследовали по схеме: анализ жалоб, анамнез, клинико-инструментальные исследования.

Проводилось объективное исследование трофологического статуса, анкетирование больных с помощью опросника SF 36.

Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), протромбина. Биохимические исследования проводились с помощью коммерческих наборов реактивов фирмы Olimpus (Япония) на биохимическом анализаторе Olimpus 400 (Япония).

Определялся липидный спектр крови: общий холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ).

Для выявления нарушения толерантности к глюкозе проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

Для уточнения характера и степени поражения печени 27 больным проведена пункционная биопсия печени. Пункция печени проводилась под ультразвуковым (УЗИ) контролем иглой Менгини.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным клинико-лабораторного обследования, 62 (49,28 ± 4,5 %) пациентам был поставлен диагноз стеатоза печени, у 64 человек (50,79 ± 4,5 %) был верифицирован неалкогольный стеатогепатит.

По клиническим проявлениям, данным биохимических исследований, больные представляли собой классическую группу пациентов с НАЖБП. Средние значения биохимических показателей в данной группе больных представлены в *табл. 1*.

В группе больных с НАЖБП отмечалось повышение уровня трансаминаз, ГГТП по сравнению с нормальными значениями. Также было выявлено нарушение липидного обмена — увеличение триглицеридов.

Определение инсулинорезистентности проводилось с помощью перорального глюкозо-толерантного теста. При анализе группы 126 пациентов с НАЖБП у 78 человек (61,9 ± 2,7 %) не отмечалось нарушения толерантности к глюкозе, у 48 (38,09 ± 7,0 %) — была выявлена инсулинорезистентность.

Таблица 1

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С НАЖБП,
M ± M (N = 126)**

Показатели	Больные НАЖБП	Норма
АлАТ (Е/л)	63,41 ± 0,53*	5 – 34
АсАТ (Е/л)	50,60 ± 0,42*	5 – 31
ЩФ (Е/л)	146,70 ± 1,26	30 – 120
ГГТП (Е/л)	138,19 ± 2,29*	7 – 24
Глюкоза крови, ммоль/л	5,80 ± 0,32	3 – 6,4
Холестерин, ммоль/л	5,94 ± 0,32	3,1 – 5,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,63 ± 0,04*	2,1 – 3,4
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,97 ± 0,06	1,1 – 2,3
ТГ, моль/л	2,30 ± 0,03*	0,0 – 1,7

* $p < 0,05$ по сравнению с нормальным уровнем значений.

Группу больных без нарушений толерантности к глюкозе составили 45 (57,64 ± 4,4%) женщин в возрасте 51,69 ± 1,89 года и 33 (42,35 ± 4,4%) мужчины в возрасте 41,64 ± 2,42 года. При объективном исследовании отмечалась повышенная масса тела, по данным биохимического исследования отмечалась умеренная активность трансаминаз (табл. 2).

При сравнении лабораторных показателей у женщин были выявлены более высокие значения трансаминаз, ГГТП и ЩФ, чем у мужчин. Однако нарушения липидного обмена были больше выражены у мужчин: уровни ХС-ЛПНП, ТГ у них отмечались выше, чем у женщин.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ УРОВНЯ ЦИТОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НТГ, M ± M

	Без НТГ (n = 78)	С НТГ (n = 48)
ИМТ, кг/м ²	33,71 ± 0,13	33,57 ± 0,31
АлАТ, Е/л	50,54 ± 5,97	118,16 ± 3,77*
АсАТ, Е/л	42,05 ± 4,19	77,81 ± 2,73*
ЩФ, Е/л	188,77 ± 6,64	138,76 ± 1,92*
ГГТП, Е/л	164,82 ± 12,05*	115,11 ± 2,45

* $p < 0,05$ — достоверность между группами больных с НТГ и без нее.

Как видно из представленной таблицы, все пациенты с НАЖБП имели повышенную массу тела. Не отмечено достоверных различий в группе больных без НТГ по ИМТ. В группе пациентов с НТГ достоверно различались показатели АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЩФ.

Для уточнения характера поражения печени была проведена пункционная биопсия печени 27 больным с клинически верифицированной НАЖБП (n = 27). Морфологически верифицирован неалкогольный стеатогепатит у 19 (70,3 ± 8,8%) пациентов, у остальных 8 (29,62 ± 8,8%) — портальный, перипортальный и лобулярный гепатит различной степени активности.

Среди пациентов с морфологически доказанной неалкогольной жировой болезнью печени 14 (70 ± 8,8%) женщин в возрасте 48,93 ± 2,28 года и 5 мужчин (30 ± 8,8%) в возрасте 40,66 ± 4,2 года.

По наличию инсулинорезистентности пациенты были разделены на две группы: 1 группа — с ИР (наличие ИР было подтверждено глюкозотолерантным тестом), 2 группа — без ИР. Не было получено достоверной связи наличия инсулинорезистентности с активностью цитолитического синдрома ($r = -0,34, p < 0,33$) и синдрома холестаза ($p = -0,7, p < 0,05$). Однако при этом получена четкая прямая корреляция между уровнем глюкозы после проведения перорального глюкозотолерантного теста и дислипидемией ($r = 0,99, p < 0,005$).

Был проведен анализ групп пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП с синдромом ИР и без нее. Результаты представлены в табл. 4.

Таким образом, можно сделать вывод, что инсулинорезистентность является дополнительным этиологическим фактором в развитии НАЖБП, что находит

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА У ПАЦИЕНТОВ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ НАЖБП, М ± М		
	Женщины (n = 14)	Мужчины (n = 5)
Глюкоза, ммоль/л	6,04 ± 0,31	5,62 ± 1,09
АлАТ, Е/л	113 ± 7,81 *	58,76 ± 6,52
АсАТ, Е/л	79,57 ± 5,61*	35,90 ± 2,85
ЩФ, Е/л	131,42 ± 4,94*	99,16 ± 5,04
ГГТП, Е/л	110,99 ± 5,3*	61,04 ± 4,81
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,00 ± 0,09	4,65 ± 0,42*
ХС-ЛПВП, моль/л	1,25 ± 0,2	0,91 ± 0,01
ТГ, ммоль/л	2,06 ± 0,08	3,57 ± 0,48*

* $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами с верифицированной НАЖБП.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИР У ПАЦИЕНТОВ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ НАЖБП, М ± М		
	Нет ИР (n = 6)	С ИР (n = 13)
АлАт, Е/л	86,36 ± 8,28	114,95 ± 7,22*
АсАт, Е/л	48,65 ± 2,92	76,37 ± 4,84*
ЩФ, Е/л	193,18 ± 16,1	132,02 ± 3,54*
ГГТП, Е/л	146,65 ± 27,6	135,52 ± 7,56
Холестерин об., ммоль/л	6,31 ± 0,26	6,61 ± 0,08
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75 ± 0,34	4,38 ± 0,09*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,36 ± 0,02	1,22 ± 0,02
ТГ, ммоль/л	1,41 ± 0,1	2,51 ± 0,08*

* $p < 0,05$ между пациентами с морфологически доказанной НАЖБП с ИР и без нее.

Таблица 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИР, М ± М		
	При стеатозе (n = 6)	При стеатогепатите (n = 21)
ИГА	2,3 ± 0,74	4,6 ± 0,94
ИС	3,0 ± 0,01	1,88 ± 0,94
АлАТ	30,57 ± 5,02	143,18 ± 6,68*
АсАТ	25,35 ± 3,2	92,8 ± 5,01*
ЩФ	130,10 ± 15,41	138,24 ± 13,18
ГГТП	70,10 ± 12,24	123,33 ± 20,05

* $p < 0,05$ между пациентами со стеатозом и неалкогольным стеатогепатитом.
 ИС — индекс стеатоза.

подтверждение во многих публикациях [11, 12, 13, 14]. Если в группе без ИР активность печеночных трансаминаз составила две-три нормы, то во 2 группе, с ИР, показатели цитолитического синдрома повышались до четырёх норм. Уровень холестаза невыраженно отличался у пациентов 1 и 2 групп.

Характерной особенностью при исследовании липидного спектра крови являлась гипертриглицеридемия в группе больных с ИР.

У пациентов с нормальным уровнем трансаминаз, по данным морфологии, возможны наличие жировой инфильтрации, выраженное воспаление, фиброз. У четырёх больных были признаки формирования цирротических изменений. При сравнении индекса стеатоза и индекса гистологической активности (ИГА) уровень трансаминаз последней более тесно коррелирует с лабораторными показателями.

При сравнительной характеристике данных морфологического исследования (оценивались индекс стеатоза, индекс гистологической активности [ИГА]) и уровня глюкозы после проведения ГТТ получена положительная корреляция (с индексом стеатоза [$r = 0,32, p = 0,33, n = 27$] и ИГА [$r = 0,12, p = 0,71, n = 27$]). Также положительная корреляция наблюдалась между ГТТП, ЩФ и признаками морфологической активности печени (индексом стеатоза и ИГА). При проведении корреляционного анализа между изменениями, по данным морфологии и ТГ, положительный результат получен с индексом стеатоза ($r = 0,25, p = 0,74, n = 27$).

Наличие инсулинорезистентности у больного с чувствительностью 75 % и специфичностью 50 % свидетельствует о возможном развитии НАЖБП.

Прогностическая ценность отрицательного результата составила 23,3 %, положительного — 18,1 %.

Отношение правдоподобия положительного результата — 1,5, отрицательного — 0,125.

Данные статистического анализа свидетельствуют о невысокой специфичности ГТТ для диагностики НАЖБП. Вероятность наличия у пациента неалкогольного стеатогепатита при положительном ГТТ невысока и составляет 1,5 : 1. Однако отрицательный ГТТ может с вероятностью 1 : 8 свидетельствовать об отсутствии у больного неалкогольного стеатогепатита.

ВЫВОДЫ

1. У 74 % пациентов с наличием инсулинорезистентности нами были выявлены клинические признаки неалкогольной жировой болезни печени.
2. Морфологически подтвержденная НАЖБП отмечалась у $70,3 \pm 8,8$ % больных с ИР.
3. У пациентов с инсулинорезистентностью в нарушении обмена липидов преобладали повышение ХС-ЛПНП и гипертриглицеридемия.
4. Наличие инсулинорезистентности достоверно коррелировало с морфологическими изменениями в печени, проявляющимися развитием НАЖБП.
5. Не получено достоверной зависимости между инсулинорезистентностью и степенью морфологических изменений.
6. Невысокая специфичность (50 %) глюкозотолерантного теста для диагностики НАЖБП требует морфологического подтверждения данного заболевания.

Таблица 6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИР И БЕЗ ИР, $M \pm M$

	С ИР ($n = 18$)	Без ИР ($n = 9$)
ИГА	$3,76 \pm 0,65$	$3,5 \pm 0,69$
ИС	$1,85 \pm 0,22$	$2,00 \pm 0,38$
АлАТ	$118 \pm 26,33^*$	$60,40 \pm 17,92$
АсАТ	$77,81 \pm 19,05$	$45,55 \pm 12,87$
ЩФ	$136,64 \pm 13,57$	$179,75 \pm 42,3$
ГТТП	$110,80 \pm 17,36$	$146,50 \pm 73,4$

* $p < 0,05$ между лабораторно-морфологическими показателями у пациентов с ИР и без нее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанов, Ю. М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова. — Кафедра гастроэнтерологии и терапии факультета последилового образования Днепропетровской государственной медицинской академии, 2004 г.
2. де Мура, М. Карнейро / М. Карнейро де Мура // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 12–15.
3. Shet, S. G. Nonalcoholic Steatohepatitis / S. G. Shet, F. D. Gordon, S. Chopra // Ann. Intern. Med. 1997. P. 137–145.
4. Буеверов, А. О. Многофакторный генез жировой болезни печени / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Гепатологич. форум. 2006. С. 6–12.
5. Богомолов, П. О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П. О. Богомолов, Т. В. Павлова // Фарматека. № 10 (73). Гастроэнтерология.
6. Wanless, I. R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors / I. R. Wanless et al. // Hepatology. 1990. Vol. 11. P. 74–80.
7. Lee, R. G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients / R. G. Lee // Hum. Pathol. 1989. Vol. 20. P. 594–598.
8. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study // Diabetes. 2000. Vol. 49, № 6. P. 975–980.
9. Bergman, R. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man / R. Bergman, L. Phillips, C. Cobelli // J. Clin. Invest. 1981. Vol. 68. P. 1456–1467.
10. World Health Organization: report of a WHO consultation: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. — Geneva: World Health Organization, 1999.
11. Marceau, P. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity / P. Marceau, S. Biron, F.-S. Hould et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 1513–1517.
12. Larter, C. Z. Farrell insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? / C. Z. Larter, C. Geoffrey // J. Hepatol. 2006. Vol. 44, № 2. P. 253–261.
13. Bugianesi, E. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / E. Bugianesi, A. J. McCullough, G. Marchesini // Hepatol. 2005. Vol. 42, № 5. P. 987–1000.
14. Utzschneider, K. M. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease, division of metabolism, endocrinology and nutrition / K. M. Utzschneider, S. E. Kahn. — Seattle, Washington 98108: Department of medicine, veterans affairs puget sound health care system and University of Washington.

Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций)

© Титов В.Н., Ширинский В.П.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Биологическое предназначение позднего в филогенезе гуморального медиатора инсулина состоит в обеспечении субстратами для наработки энергии биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов. Инсулин призван реализовать эволюционное развитие – повысить кинетические параметры организма за счет эффективной наработки АТФ митохондриями. Субстратами же для синтеза АТФ являются, в первую очередь, экзогенные жирные кислоты, оптимальные эндогенные жирные кислоты, синтезированные из экзогенной глюкозы, и сама глюкоза. При действии инсулина клетки из глюкозы синтезируют ω-9 C18:1 олеиновую жирную кислоту; митохондрии окисляют ее с более высокой скоростью, чем экзогенную и эндогенно синтезированную C16:0 пальмитиновую жирную кислоту. При физиологичном действии инсулина и нормальной функции митохондрий наиболее частой причиной формирования резистентности к инсулину являются неоптимальные свойства экзогенных жирных кислот пищи для окисления их в митохондриях.

*Превышение в пище содержания пальмитиновой насыщенной жирной кислоты над олеиновой мононенасыщенной жирной кислотой – условие формирования синдрома резистентности к инсулину. Основа синдрома резистентности к инсулину – хроническое состояние дефицита *in vivo* энергии, недостаточная продукция АТФ для реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Поздний в филогенезе инсулин эффективно ингибирует липолиз только в филогенетически поздних подкожных адипоцитах, но не в более ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках сальника. Несогласованность регуляции метаболизма субстратов энергии в разных депо жировых клеток *in vivo* на фоне кажущегося «относительного биологического совершенства» и составляет этиологическую основу резистентности к инсулину.*

Ключевые слова: инсулин; резистентность к инсулину; АТФ; пальмитиновая кислота; олеиновая кислота; биологическая адаптация; глюкоза

Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint)

Vladimir N. Titov, Vladimir P. Shirinsky

Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

*A biological function of the phylogenetically late humoral mediator insulin is to provide energy substrates for locomotion, i.e. movement resulting from contraction of striated muscles. Insulin is able to meet this evolutionary demand of an organism by means of the effective ATP production in the mitochondria. Exogenous fatty acids, optimised endogenous fatty acids produced from glucose and glucose itself are the major substrates for ATP synthesis. Cells stimulated by insulin produce ω-9 C18:1 oleic acid from glucose. This fatty acid is oxidised by the mitochondria at a higher rate than exogenous and endogenous C16:0 palmitic fatty acid. In the normal state of insulin system and mitochondria, the frequent cause of insulin resistance is the non-optimal properties of dietary fatty acids supplied for oxidation by the mitochondria. Dietary excess of saturated palmitic fatty acid over monogenic oleic fatty acid causes insulin resistance to develop. Insulin resistance syndrome is the condition of *in vivo* energy deficiency and insufficient production of ATP for the realisation of the biological adaptation and compensation. Insulin effectively inhibits lipolysis only in phylogenetically late subcutaneous adipocytes but not in phylogenetically early visceral fat cells of the omentum. Discrepancy in the regulation of energy substrate metabolism against the background of a 'relative biological perfection' of higher mammals is the aetiological basis of insulin resistance.*

Keywords: insulin; insulin resistance; ATP; palmitic acid; oleic acid; biological adaptation; glucose

Согласно данным ВОЗ, число пациентов с синдромом резистентности к инсулину составляет только в Европе около 60 млн человек. В индустриальных странах распространенность его среди лиц старше 30 лет составляет 10–34%. Если раньше считали, что резистентность к инсулину – в основном удел пожилых, то сегодня выявлено много случаев заболевания у молодых людей и подростков. Синдром резистентности к инсулину всегда проявляется в гипергликемии, а при длительной продолжительности ее закономерно формируется гиперинсулинемия. На этом основании синдром резистентности к инсулину почти сто лет трактуют как нарушение метаболизма глюкозы; это действительно происходит, но всегда является вторичным. Синдром резистентности к инсулину – это, в первую очередь, нарушение регуляции инсулином метаболизма жирных кислот (ЖК). Почему это так, становится понятно при рассмотрении биологической роли гуморального медиатора инсулина с позиций предложенной нами филогенетической теории общей патологии, при рассмотрении формирования системы инсулина на ступенях филогенеза, в эволюционном аспекте при оценке биологической роли гормона в последовательном взаимоотношении его с более ранними в филогенезе гуморальными медиаторами регуляции метаболизма.

Становление биологических функций и биологических реакций на ранних ступенях филогенеза

Согласно разрабатываемой нами филогенетической теории общей патологии [1], в развитии организмов и становлении биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза можно выделить несколько уровней.

Первый уровень соответствует ранним стадиям филогенеза, когда каждая клетка независима и реализует биологическую функцию адаптации, биологические реакции стресса и компенсации аутокринного метаболизма только «для себя и за свой счет». Через миллионы лет на пути аутокринного развития регуляции метаболизма клетки достигли уровня «относительного биологического совершенства». С этого времени начинается становление второго уровня регуляции метаболизма – уровня паракринной регуляции сообществ функционально разных клеток и далее органов. Для обеспечения регуляции в паракринных сообществах (ПС) клеток начинается становление кровеносной, а позже и лимфатической системы. Особую роль в регуляции метаболизма приобретают микроциркуляция и поддержание физико-химического состава межклеточной среды путем реализации биологических функций гомеостаза и биологической функции эндозоологии – поддержания «чистоты» межклеточной среды.

Возникает пул клеток рыхлой соединительной ткани, который реализует локальную секрецию гуморальных (гормональных) медиаторов в ПС; позже это происходит в органах. На основе функции гуморальных меди-

торов начинается реализация регуляции биологической реакции «метаболизм ↔ микроциркуляция» ($M \leftrightarrow M$). Дальнейшее единение сформированных из ПС органов и систем органов, осуществление ими одновременно биологической функции трофологии и гомеостаза, биологической функции эндозоологии и адаптации, функции продолжения вида обеспечило формирование новой регуляторной системы – гуморальной, векторной, нейрогуморальной и далее вегетативной нервной системы.

Произошло функциональное разделение клеток и по отношению к субстратам метаболизма для наработки энергии. Так, энтероциты всасывают ЖК, этерифицируют их со спиртом глицерином в неполярные триглицериды (ТГ) и далее с помощью микросомального белка, переносящего триглицериды, формируют хиломикроны (ХМ). Это ассоциаты первичных капель из неполярных ТГ, покрытые монослоем из полярных фосфолипидов (ФЛ), фосфатидилхолина (ФХ) и неэтерифицированного спирта холестерина (ХС). Липопротеиды, в том виде, в каком мы их знаем сегодня, появились в эволюции позднее на миллионы лет. ХМ по сформированным лимфатическим протокам поступали в клетки рыхлой соединительной ткани. Будучи полифункциональными, клетки рыхлой соединительной ткани стали одновременно депонировать экзогенные ЖК в форме ТГ и реализовывать ранние возможности биологической реакции врожденного иммунитета, биологической функции адаптации.

В дальнейшем в организмах сформировались два централизованных депо субстратов для наработки клетками энергии; это: а) пул перипортальных гепатоцитов, которые запасают глюкозу в форме гликогена и б) клетки висцеральной жировой ткани сальника; они запасают ЖК в форме капель ТГ. Реализуя биологическую функцию адаптации при нарушении гомеостаза путем биологических реакций компенсации и стресса, перипортальные гепатоциты и висцеральные жировые клетки (ВЖК) стали централизованно освобождать в межклеточную среду глюкозу при гидролизе гликогена и освобожденные из запасенных ТГ ЖК в форме полярных неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). В плазме крови и межклеточной среде НЭЖК связывает и переносит к клеткам липидпереносящий белок альбумин. Это обеспечило реализацию биологической функции гомеостаза – для каждой из клеток *in vivo* всегда всего должно быть достаточно, в частности субстратов для наработки энергии в форме АТФ.

Через миллионы лет, на втором уровне регуляции метаболизма в ПС клеток, органов и систем, на основе реализации биологической реакции « $M \leftrightarrow M$ », в свою очередь, достигнуто состояние «относительного биологического совершенства». С этого времени начался третий уровень совершенствования регуляции биологической реакции « $M \leftrightarrow M$ », уже на уровне организма; продолжается он и в настоящее время.

Особенностями третьего уровня является формирование новой, биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых,

скелетных миоцитов и выраженное повышение «кинетиических параметров» организма как биологической системы [2]. На поздних ступенях филогенеза для большинства организмов, включая человека, это явилось облигатным условием совершенствования биологической функции адаптации в постоянном противостоянии воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

На третьем уровне совершенствования регуляции метаболизма произошло:

- а) формирование замкнутой системы кровообращения из филогенетически раннего дистального и более позднего проксимального отделов артериального русла с разной гуморальной регуляцией, включая функцию и нового органа – центрального насоса, сердца;
- б) образование из гладкомышечных клеток поперечно-полосатых миоцитов, скелетной мускулатуры и синцития кардиомиоцитов;
- в) завершение формирования централизованной, адаптивной регуляции метаболизма в рамках совершенствования биологической реакции «М \leftrightarrow М» с участием гуморальных (гормональных) медиаторов, вегетативной нервной системы, включая афферентную импульсацию с интероцептивных сенсорных окончаний прямо в сосудодвигательный центр продолговатого мозга и последующую эфферентную, симпатическую/парасимпатическую импульсацию от центра на сердце и сосуды;
- г) окончательное становление системы инсулина, предназначенной для обеспечения субстратами наработки энергии инсулинозависимых клеток; к ним относятся скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, перипортальные гепатоциты, адипоциты и высокоспециализированные оседлые макрофаги печени – клетки Купфера;
- д) завершение компенсации не устраненных в филогенезе несоответствий регуляции биологической реакции «М \leftrightarrow М» на втором и третьем уровнях «относительного биологического совершенства». К устранению несогласованностей регуляции метаболизма подключилась новая биологическая функция – когнитивная. Можно полагать, что через миллионы лет развития она стала проявлять и элементы биологической функции интеллекта.

Взаимоотношение жирных кислот и глюкозы – субстратов наработки энергии для реализации в биологических функциях трофологии, гомеостаза и адаптации

В настоящее время ЖК и глюкоза являются основными субстратами для выработки биологической энергии высшими организмами, в том числе и видом *Homo sapiens*. Введение их в энергетический метаболизм в филогенезе происходило, по-видимому, не одновременно. Древнейшие одноклеточные организмы Археи были хемоавтотрофами и использовали для вы-

работки энергии окисление неорганических веществ, таких как аммиак, сероводород, сера, закисное железо, метан, присутствовавших на Земле на ранних этапах развития жизни. Одним из таких субстратов мог быть ацетат, образование которого из неорганических предшественников (сероуглерода и хлора) в условиях, сходных с таковыми на Земле того времени, было показано экспериментально А. Кольбе в XIX в. Резонно полагать, что такой относительно сложный энергетический субстрат как глюкоза в этот период еще не возник. Используя ацетат, Археи с помощью специальных ферментных систем создали более длинные ЖК вплоть до C18, включая полиненасыщенные ЖК [3]. Эти молекулы использовались ими для построения клеточной мембраны и могли служить альтернативным источником энергии.

Спустя миллионы лет сформировались более поздние одноклеточные – автотрофы; они, используя энергию солнца, стали из углекислого газа и воды синтезировать глюкозу, образуя одновременно и O₂. Позже на ступенях филогенеза произошло «великое свершение» – симбиотическое слияние одноклеточных организмов с образованием более совершенных, полифункциональных клеток-симбионтов, имеющих отделенное от цитоплазмы ядро, содержащее геном клетки, и специальные органеллы с собственной мембраной и собственным геномом – митохондрии и хлоропласты (последние в настоящее время имеются в клетках растений). По ряду признаков этими органеллами могли стать представители древних Архей. От Архей симбионты получили, в частности, транспортер CD36 – транслоказу ЖК, гидрофобные рафты (плоты) клеточной мембраны, на которых располагается CD36, и семейство белков переносчиков ЖК в цитоплазме. При этом клетки-симбионты остались автотрофами-аэробами и продолжили синтезировать глюкозу и реализовывать ее метаболизм.

Симбионты для удовлетворения потребностей клеток в энергии, для метаболизма в митохондриях, в цикле Кребса стали использовать: а) ацетил-КоА, образованный в митохондриях *in situ* из кетоновых тел и ЖК и б) ацетил-КоА, сформированный из глюкозы, из пировиноградной кислоты в цитоплазме клеток. Аутокринное, биохимическое переключение окисления в митохондриях ацетил-КоА из ЖК и ацетил-КоА из глюкозы (пирувата) в литературе именуется циклом Рендла. В клетках эти реакции определены наличием в межклеточной среде в первую очередь ацетата, кетоновых тел и ЖК; если же этих субстратов нет, клетки начинают поглощать глюкозу.

Формирование автотрофами основ гуморальной, векторной регуляции метаболизма как прообраза нейрогуморальной системы

Ранним прообразом центральной нервной системы (ЦНС), как структурно, так и функционально, мы полагаем, является система гуморальной, векторной регу-

ляции метаболизма. Согласно филогенетической теории общей патологии, зачатки этой системы сформировались у древних одноклеточных автотрофов еще до возникновения симбиотических организмов. В силу такой филогенетической последовательности обеспечение всех энергетических затрат гуморальной векторной системы регуляции метаболизма, а позже и сформированных на ее основе начальных структур ЦНС, было осуществлено за счет метаболизма ацетил-КоА, образованного из глюкозы, из пировиноградной кислоты. Таким образом, в качестве базового процесса симбиотические организмы унаследовали от древних автотрофов обеспечение будущей нервной системы макроэргическим АТФ за счет метаболизма глюкозы, включая последовательность реакции гликолиза в цитоплазме, образования молочной кислоты, формирования в цитоплазме пировиноградной кислоты и далее окисления ацетил-КоА в биохимических реакциях цикла Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи.

ЦНС – система, которая с ранних этапов становления многоклеточных организмов призвана привести в соответствие не устраненные на ступенях филогенеза несогласованности биологической реакции $M \leftrightarrow M$ на уровне органов, систем органов и организма. Гуморальная, векторная (позже электроимпульсная) регуляция метаболизма *in vivo* стала сочетанно, логично управлять процессами метаболизма на разных уровнях «относительного биологического совершенства».

На аутокринном уровне у симбионтов не могло произойти полного обособления системы гуморальной, векторной регуляции метаболизма от остальных оргanelл цитоплазмы. Это разделение началось на уровне ПС клеток и было завершено на стадии многоклеточных организмов путем формирования функционального бислоя клеток эндотелия – астроцитов с образованием структуры, обозначаемой как гематоэнцефалический барьер. Одновременно с этим произошло формирование локального пула межклеточной среды – цереброспинальной жидкости, с которой непосредственно контактируют клетки нервной системы, включая нейроны, их дендриты и аксоны. При гипергликемии уровень глюкозы в цереброспинальной жидкости повышается за счет диффузии глюкозы из крови по градиенту концентрации, и это лежит в основе формирования диабетической нейропатии.

Инсулин и оптимизация *in vivo* субстратов для выработки энергии

Поскольку реализация биологической функции питания на всех ступенях филогенеза оставалась проблемой (пищи всегда не хватало), повлиять *in vivo* на функцию трофологии (питания) в плане ограничения потребления субстратов не столь легко. Решить эту проблему можно только с использованием когнитивной биологической функции и интеллекта вида Человек разумный. В то же время у небольшой части людей, которые постоянно имеют небольшую массу тела, больших

усилий для этого не прилагая, на уровне генома усилена экспрессия рецепторов активации пролиферации пероксисом. Органеллы пероксисомы в гепатоцитах всех животных, приматов и человека призваны, в первую очередь, оптимизировать состав экзогенных ЖК, поступающих в гепатоциты. Происходит это при действии комплекса оксидаз, путем окисления в пероксисомах всех экзогенных, афизиологичных ЖК, которые гепатоциты поглотили в составе ХМ, которые сформировали энтероциты.

Процедура оптимизации экзогенных ЖК состоит в активации одновременно α -, β - и ω -оксидаз ЖК и окислении в пероксисомах всех афизиологичных ЖК. Образование АТФ при этом не происходит, выделяются только калории тепла. Если при окислении образуются фрагменты ЖК, которые можно окислить в митохондриях, белки цитоплазмы, связывающие ЖК, переносят их к митохондриям. Когда же образуются конечные катаболиты ЖК – короткоцепочечные дикарбоновые кислоты, они экскретируются почками с мочой.

Начиная с ранних стадий филогенеза, с аутокринного уровня регуляции метаболизма, все клетки из ацетил-КоА синтезируют насыщенную С16:0 пальмитиновую ЖК. Инсулинзависимые адипоциты реализуют синтез более длинноцепочечной и мононенасыщенной С18:1 олеиновой ЖК. Инсулин стимулирует поглощение клетками глюкозы, активируя экспрессию и выставление на плазматическую мембрану дополнительного количества глюкозных транспортеров GLUT4. Одновременно этот гормон индуцирует экспрессию ферментов липогенеза: ацетил-КоА-карбоксилазу, синтазу ЖК и пальмитоил-КоА-элонгазу [4] и стеарил-КоА-десатуразу [5]. Последние два фермента удлиняют пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК) на молекулу ацетил-КоА (на 2 атома углерода) с образованием С18:0 стеариновой ЖК [6]. Затем стеарил-КоА-десатураза превращает С18:0 стеариновую ЖК в С18:1 олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) [7], которая является оптимальным субстратом для окисления в митохондриях, обеспечивая повышение эффективности выработки АТФ по сравнению с окислением пальмитиновой НЖК [8, 9].

Скорость выработки АТФ имеет важное биологическое значение для обеспечения высокого уровня подвижности организма. Способа депонировать в клетках АТФ для продолжительного использования не создано; если в биологической реакции стресса требуется истратить большое количество АТФ, он должен быть синтезирован в этот же промежуток времени. Повышение «кинетической эффективности» не только биологической функции локомоции, но и биологических функций адаптации, биологических реакций стресса и адаптации является первостепенной биологической ответственностью инсулина на уровне организма.

In vivo функционирует и филогенетически более ранняя – пальмитоил-КоА-десатураза. Она превращает пальмитиновую НЖК в ω -7 С16:1 пальмитолеиновую МЖК. Мы полагаем, что экспрессию ее индуцировал

филогенетический предшественник инсулина – инсулиноподобный фактор роста. Можно полагать, что синтез на ступенях филогенеза ω -7 C16:1 пальмитолеиновой ЖК, который индуцировал инсулиноподобный фактор роста, – это первый в филогенезе опыт оптимизации для митохондрий C16:0 пальмитиновой НЖК [10]. Удачным он не был; пальмитолеиновую ЖК, как и пальмитиновую ЖК, митохондрии окисляют с низкой скоростью. В дальнейшем, при формировании биологической функции локомоции и становлении регуляторного действия инсулина, синтез оптимальной для митохондрий ЖК все-таки был совершен.

Неоптимальный состав ЖК пищи – наиболее частая причина формирования резистентности к инсулину

Согласно филогенетической теории общей патологии, инсулин призван повысить кинетические параметры организма при реализации биологической функции локомоции за счет повышения эффективности наработки энергии в поперечнополосатых миоцитах путем увеличения синтеза АТФ в единицу времени [2]. Физиологичными субстратами же для синтеза АТФ *in vivo* являются, в первую очередь, экзогенные ЖК и во вторую – глюкоза. Удельная энергоемкость ЖК более чем вдвое выше таковой для глюкозы. Как энергетический субстрат для многих клеток, и в первую очередь мышечных, ЖК являются предпочтительными. Однако не все ЖК в равной мере обеспечивают скорость наработки митохондриями АТФ. Из двух основных ЖК в организме человека, пальмитиновой и олеиновой, с более высокой скоростью митохондрии подвергают β -окислению ω -9 C18:1 олеиновую МЖК [8]. Аналогичная закономерность наблюдается и в модельных системах окисления индивидуальных ЖК *in vitro* [11]. Таким образом, при равном энергетическом выходе двух энергетических субстратов наработка АТФ при окислении олеиновой ЖК происходит быстрее.

Митохондрии не окисляют такие ЖК, как:

- 1) ЖК с разветвленной цепью атомов углерода;
- 2) очень длинноцепочечные ЖК, более C22;
- 3) дикарбоновые ЖК;
- 4) ЖК с циклическими радикалами в цепи.

Вероятно, существенно различается и скорость, с которой митохондрии поглощают НЖК и МЖК и проводят их через наружную мембрану в матрикс. На ступенях филогенеза для транспорта длинноцепочечных ЖК в митохондрии возник специфичный транспортер – карнитинпальмитоилацилтрансфераза, который переносит ЖК в форме эфира с карнитином, но не в форме ацил-КоА эфира. Несмотря на наличие переносчика ЖК в мембране митохондрий, по-видимому, сохраняется разница в скорости поглощения пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК, и последняя транспортируется в митохондрии быстрее. Разумный выход из положения напрашивается один – в силу объективных физико-хи-

мических свойств – понизить поступление экзогенной пальмитиновой НЖК с пищей.

Когда клетки не имеют возможности физиологично, оптимально:

- a) поглощать из межклеточной среды ЖК, в том числе и пальмитиновую НЖК (кинетически неоптимальную, но все-таки физиологичную);
- b) формировать в митохондриях ацетил-КоА из ЖК, окислять его в цикле Кребса и в дыхательной цепи, нарабатывая АТФ, в соответствии с закономерностями цикла Рендла клетки начнут образовывать ацетил-КоА в цитоплазме из пирувата (из глюкозы) и окислять его в митохондриях.

Активация в цитоплазме ферментов пируватдегидрогеназного комплекса усиливает образование пирувата из лактата. Понижение в цитоплазме содержания молочной кислоты активирует биохимические реакции гликолиза и понижает концентрацию глюкозы в цитозоле клеток. И только теперь, при увеличении градиента межклеточная среда:цитоплазма, срабатывает ранний в филогенезе фактор – поглощение глюкозы стимулирует не инсулин, а гипергликемия во внешней среде и гипогликемия в цитоплазме клеток.

С ранних ступеней филогенеза, с аутокринного уровня регуляции метаболизма, отработана функциональная зависимость: пока клетки *in vivo* могут из межклеточной среды поглощать ЖК, поглощать глюкозу они не начнут. Чтобы клетки стали поглощать глюкозу, необходимо: а) снизить содержание в плазме крови НЭЖК ниже нижней границы их физиологического уровня или б) инициировать гипогликемию в цитоплазме клеток.

Именно так и «поступает» филогенетически поздний инсулин; блокируя липолиз в инсулинозависимых подкожных адипоцитах, гормон понижает содержание НЭЖК в межклеточной среде. Одновременно в клетках инсулин экспрессирует образование и выставление на мембрану GLUT4, ускоряя активированное поглощение глюкозы по градиенту концентрации. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы с целью использовать ее для эндогенной ω -9 олеиновой МЖК, которую митохондрии окисляют с более высокой скоростью.

С нашей точки зрения, разделяемой и другими авторами [12], биологическая роль инсулина – регуляция *in vivo* метаболизма ЖК в биологической функции локомоции и, косвенно, вторично – регуляция метаболизма глюкозы. Поэтому потребление углеводов при синдроме резистентности к инсулину является оптимально необходимым, поскольку оно поставляет субстрат для синтеза *in vivo* тех ЖК, которые митохондрии окисляют с наиболее высокой скоростью.

Различия в поглощении клетками жирных кислот и глюкозы

Независимо от наличия рецепторов к инсулину, большинство типов клеток *in vivo* практически не по-

глощают глюкозу из межклеточной среды и из плазмы крови, если есть возможность поглощать ЖК. Это определено тем, что:

- а) градиент концентрации НЭЖК по обе стороны плазматической мембраны всегда высокий: 0,5–0,8 ммоль/л вне клетки и следовые количества в цитоплазме;
- б) в то же время градиент концентрации глюкозы составляет всего несколько десятых ммоль/л при невыраженной активности глюкозных транспортеров ГЛЮТ1-3;
- в) транспортер ЖК – CD36-транслоказа переносит ЖК при взаимодействии с клатрином на мембране из ассоциатов с альбумином; в цитоплазме НЭЖК связывают НЭЖК-переносящие белки и быстро переносят их к митохондриям; органеллы поглощают НЭЖК, метаболизируют их в ацетил-КоА и в биохимических реакциях цикла Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи нарабатывают макроэргический АТФ;
- г) после поглощения клеткой глюкозы через транспортеры ГЛЮТ1-3 в цитоплазме следуют реакции фосфорилирования при действии гексокиназа (глюкокиназы) и атомарного кислорода; далее следуют 9 реакций гликолиза с образованием молочной кислоты. После этого из лактата в цитоплазме образуется пируват, и уже из него клетки образуют ацетил-КоА, который метаболизируют митохондрии с образованием АТФ.

Столь выраженные различия в путях метаболизма в клетках ЖК и глюкозы являются основой того, что клетки поглощают глюкозу в ситуации, когда нет возможности поглощать из межклеточной среды ЖК. Как отмечалось выше, по нашему мнению, настройка митохондрий на использование в качестве базового энергетического субстрата ЖК возникла еще на уровне древних Архей, которые использовали ацетат как один из источников энергии и источник синтеза ЖК и которые при возникновении первых одноклеточных симбиотических организмов стали выполнять функции митохондрий. На основе этой филогенетически ранней функциональной зависимости и действует филогенетически поздний гуморальный медиатор инсулин. В биологической функции трофологии, в биологической реакции экзотрофии, инсулин, блокируя липолиз в подкожных адипоцитах, понижает содержание НЭЖК в крови и межклеточной среде и «вынуждает» клетки поглощать глюкозу.

Ингибируя липолиз, инсулин одновременно стимулирует липогенез, способствуя синтезу из глюкозы олеиновой ЖК в адипоцитах и перипортальных гепатоцитах. Это приводит к снижению концентрации глюкозы в цитоплазме этих клеток, и градиент концентрации глюкозы на их клеточной мембране возрастает. Создаются условия для более активного поступления глюкозы в клетки, а активация этого процесса инсулином за счет экспонирования на мембране переносчиков ГЛЮТ4 резко повышает эффективность захвата глюкозы именно путем тех кле-

ток, которые экспрессируют ГЛЮТ4. В результате достигается предпочтительная адресная доставка глюкозы в инсулинозависимые клетки и ее переработка в оптимальную олеиновую ЖК. При энергетическом запросе организма эта олеиновая ЖК будет направлена в целевую популяцию клеток через систему кровообращения. Поперечнополосатые миоциты также будут усиленно поглощать глюкозу посредством ГЛЮТ4, однако в этих клетках в норме глюкоза преимущественно трансформируется в гликоген для внутреннего потребления – дополнительной гликолитической выработки АТФ.

Высокое содержание НЭЖК в плазме крови – причина ретенционной гипергликемии

Целый ряд гуморальных медиаторов стимулирует липолиз или косвенно способствует его стимуляции. К таким медиаторам относятся катехоламины, глюкагон, трийодтиронин, глюкокортикоиды, эстрогены, тиреотропный гормон, соматотропный гормон, адренотропный гормон, лептин, вазопрессин и др. Инсулин не всегда может противодействовать их липолитическому действию. Так, несмотря на наличие рецепторов инсулина на ВЖК сальника, инсулин значительно слабее тормозит липолиз в этой ткани, чем в подкожных адипоцитах [13], что может быть связано с высокой плотностью β -адренорецепторов на ВЖК или особенностями их внутриклеточной сигнализации.

Каковы бы ни были причины повышения содержания НЭЖК в плазме крови, за ним всегда последует гипергликемия. Когда содержание глюкозы в крови превысит верхний предел нормогликемии, β -клетки поджелудочной железы по механизму обратной связи начнут секретировать депонированный инсулин, что может привести к гиперинсулинемии.

К ситуациям, при которых реализуются эти сценарии, относятся:

- а) физиологичная, биологическая реакция стресса и реакция компенсации в реализации биологической функции адаптации;
- б) биологическая реакция воспаления (вне зависимости от локализации) при реализации биологической функции эндоэкологии, при «замусоривании» межклеточной среды эндогенными флогенами и экзогенными инфекционными патогенами;
- в) физиологичная беременность и гиперсекреции эстрогенов с выраженным анаболическим действием;
- г) афизиологичная гиперсекреции тиреоидных гормонов при гипертиреозе, гиперсекреция глюкокортикоидов при синдроме Кушинга и болезни Иценко-Кушинга, повышение секреции соматотропного гормона при акромегалии, гиперсекреция желудочкового и предсердного натрийуретических пептидов при ожирении.

Стоит подумать, сколь рационально все эти состояния, в том числе, и физиологически обусловленные, относить к синдрому резистентности к инсулину.

Этиологические факторы и патогенез резистентности к инсулину

Этиологическим фактором синдрома резистентности к инсулину является наличие *in vivo* двух пулов жировых клеток, которые депонируют ЖК в цитоплазме в форме капель ТГ:

- а) филогенетически ранний пул ВЖК сальника; предназначен для обеспечения клеток субстратами энергии в виде ЖК при реализации их разнообразных биологических функций;
- б) филогенетически поздний пул подкожных адипоцитов; предназначен для обеспечения субстратами наработки энергии, главным образом, скелетных мышц при реализации ими филогенетически поздней биологической реакции локомоции; подкожные адипоциты имеют рецепторы к инсулину; они формируют и выставляют на мембрану транспортеры глюкозы ГЛЮТ4.

Система регуляции инсулином ГЛЮТ4-зависимого транспорта глюкозы также была реализована в ВЖК сальника, вероятно, как позднее эволюционное приобретение, однако эти клетки сохранили большую независимость от инсулина в плане регуляции липолиза. В отличие от подкожных адипоцитов, где липолиз эффективно подавляется инсулином, этот гормон значительно слабее тормозит липолиз в ВЖК сальника. И когда при реализации биологической функции локомоции, биологической реакции экзотрофии после приема пищи для поглощения клетками глюкозы, инсулин ингибирует липолиз в подкожных адипоцитах, он не может ингибировать липолиз в ВЖК, если тот по каким-то причинам повышен. В этом, по нашему мнению, и состоит этиологическая филогенетически ранняя основа синдрома резистентности к инсулину.

При повышенном содержании НЭЖК в межклеточной среде невозможно реализовать биологическую функцию адаптации и «вынудить» мышечные клетки поглощать глюкозу. Концентрацию НЭЖК в плазме крови вначале надо понизить, только после этого клетки физиологично начнут поглощать глюкозу. Более того, высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК, которая является неоптимальным субстратом для окисления в митохондриях и медленнее утилизируется организмом, чем олеиновая МЖК, приводит к ее длительному нахождению в крови, снижению эффективности образования АТФ, нарушению биологической реакции «М \leftrightarrow М».

Мы ранее обращали внимание клинических биохимиков и клиницистов на то, что превышение в липидах пищи содержания экзогенной пальмитиновой НЖК над олеиновой МЖК (в сумме они составляют более 80% всех ЖК пищи) является облигатным условием формирования резистентности к инсулину.

Стеарил-КоА-десатураза – ключевой фермент активации инсулином синтеза омега-9 олеиновой жирной кислоты

Как отмечено выше, эволюционной «инновацией» в регуляции метаболизма энергетических субстратов

инсулином стал фермент стеарил-КоА-десатураза – ключевой фермент активации инсулином синтеза ω -9 олеиновой С18:1 ЖК. Он превращает малоэффективный вариант пальмитинового метаболизма ЖК с постоянным дефицитом АТФ в высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК с наработкой митохондриями оптимального количества АТФ в единицу времени [14]. В клинической биохимии более правильно говорить о двух сопряженных ферментативных реакциях, которые катализируют пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза. В результате этого клетки образуют оптимальный субстрат для окисления в митохондриях [15].

Если экспрессия этих ферментов снижена:

- а) инсулинозависимые клетки из экзогенной глюкозы синтезируют пальмитиновую НЖК;
- б) при избирательном снижении экспрессии стеарил-КоА-десатуразы возможно усиление синтеза клетками С18:0 стеариновой НЖК.

В отсутствие действия инсулина и синтеза клетками из глюкозы только пальмитиновой НЖК формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. И хотя пальмитиновая НЖК физиологична и рано сформирована на ступенях филогенеза, ее высокая гидрофобность является причиной:

- а) медленного гидролиза пальмитиновых ТГ (пальмитоил-пальмитоил-олеат, олеил-пальмитоил-пальмитат, олеил-пальмитоил-олеат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат) в ВЖК и подкожных адипоцитах в составе капель ТГ, медленного освобождения в кровоток пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК;
- б) медленного поглощения пальмитиновой НЖК митохондриями при действии специфичной карнитин-пальмитоилацилтрансферазы;
- в) медленного окисления в цикле Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи. В результате – наработка митохондриями малого количества АТФ в единицу времени, формирование хронического потенциального дефицита энергии. Это касается не только реализации биологической функции локомоции, но и всех иных функций, включая функцию гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации.

Кроме того, при синдроме резистентности к инсулину часть пальмитиновой НЖК превращается в еще более гидрофобную С18:0 стеариновую НЖК. По сравнению с пальмитиновой ЖК, температура плавления ее почти на 10 °С выше – плюс 73 °С. Нежелательным является не только увеличение содержания стеариновой ЖК в фосфолипидах мембран, но и возможное образование в гепатоцитах ТГ, таких как стеарил-пальмитоил-стеарат глицерол и особенно стеарил-стеарил-стеарат глицерол. Гидролиз последнего вида ТГ постгепариновая липопротеинлипаза в крови и гормонзависимая липаза в клетках осуществляют крайне медленно. Такие ТГ, в конце концов, вынуждено поглощают оседлые макрофаги. Это приводит к формированию осложнений гипертриглицеридемии – эруптивным ксантомам. С позиции

профилактики патологии сердечно-сосудистой системы, увеличение *in vivo* содержания стеариновой ЖК является нежелательным по многим причинам [16].

Повышение активности пальмитоил-КоА-элонгазы выявлено у пациентов со всеми метаболическими пандемиями, включая: атеросклероз, эссенциальную (метаболическую) артериальную гипертонию, метаболический синдром, синдром резистентности к инсулину, ожирение и неалкогольную жировую болезнь печени [17]. Снижение же активности стеарил-КоА-десатуразы у мышей линии Agouti формирует биологическую реакцию воспаления (синдром системного воспалительного ответа) и далее инициирует апоптоз клеток, включая оседлые макрофаги подкожной жировой ткани, сами адипоциты и клетки эндотелия [18]. При этом развивается биологическая реакция стресса эндоплазматического ретикулума и активация синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты, повышается функциональная активность Толл-подобных рецепторов-4 на мембране оседлых макрофагов и системы комплемента.

Стеарил-КоА-десатураза у позвоночных содержится в форме нескольких изоформ [19]. При нокауте у мышей гена стеарил-КоА-десатуразы содержание олеиновой ЖК в ТГ в тканях снижается, активируются параметры β -окисления митохондриями скелетных миоцитов, возрастает потребление энергии и синтез *de novo* церамидов [20]. У здоровых людей высокая активность стеарил-КоА-десатуразы коррелирует с низким содержанием жира в печени [21], и наблюдается позитивная корреляционная зависимость между содержанием в гепатоцитах мРНК стеарил-КоА-десатуразы и величиной отношения C18:1/C18:0 в ТГ в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) плазмы крови [22]. У людей с ожирением и жировой дистрофией печени, напротив, наблюдается низкая экспрессия печеночной стеарил-КоА-десатуразы, ассоциированная с резистентностью к инсулину [23].

Гиполипидемическое действие гипогликемических препаратов

Стратегия фармакологической коррекции метаболизма при синдроме резистентности к инсулину и далее при диабете 2 типа включает в себя воздействие как на углеводный, так и на липидный обмен. При этом важно осознать, что ряд препаратов, которые мы называем гипогликемическими, одновременно являются и гиполипидемическими. Гиполипидемическое, гипотриглицеридемическое действие фибратов и глитазонов [24] является физиологичным и опосредовано на уровне транскрипции. Понижение содержания спирта ХС в плазме крови и ХС-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является следствием улучшения метаболизма ЖК и понижения содержания ТГ в ЛП в плазме крови. Снижение концентрации ТГ в плазме крови всегда вторично понизит и содержание спирта ХС. Статины блокируют синтез в гепатоцитах малого пула спирта ХС, который формирует на поверхности секретируемых ге-

патоцитами ЛПОНП монослой из полярных липидов — ФХ+ХС. После секреции в кровоток гидрофобные ТГ в ЛПОНП (субстрат) и постгепариновая липопротеин-липаза (фермент) на поверхности ЛПОНП оказываются разделены монослоем из полярных липидов. Чем меньше в монослое ХС, тем он более проницаем:

- тем выше биодоступность субстрата для фермента;
- тем с большей константой скорости реакции происходит гидролиз ТГ, которые апоВ-100 связал в составе олеиновых и пальмитиновых ТГ;
- тем скорее апоВ-100 сформирует апоЕ/В-100 лиганд и инсулинозависимые клетки поглотят лигандные ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза [25].

По сути, статины, ингибируя синтез ХС, активируют липолиз в ЛПОНП и ускоряют поглощение клетками ЛПОНП. Хотя механизмы гиполипидемического действия статинов, фибратов и глитазонов различны, итог является единым. Все гиполипидемические препараты активируют поглощение клетками ЛПОНП и ЛПНП, понижая содержание липидов в плазме крови.

Заключение

Итак, мы рассмотрели синдром резистентности к инсулину с позиций филогенетической теории общей патологии, проанализировали становление системы инсулина на ступенях филогенеза, биологическое предназначение инсулина в эволюции и не устраненные в филогенезе несоответствия в действии гормона. Из такого рассмотрения проблемы логично вытекает, что основной причиной формирования синдрома резистентности к инсулину является афизиологичное действие факторов внешней среды, проявляющееся в неоптимальном составе ЖК, поступающих с пищей, и в функциональной неспособности инсулина инициировать оптимизацию метаболизма эндогенных ЖК. В результате нарушается наработка энергии АТФ митохондриями, что ведет к компенсаторным реакциям организма, которые, увы, только усугубляют процесс. Возникающая при резистентности к инсулину гипергликемия является лишь следствием нарушения метаболизма ЖК.

Мы полагаем, что синдром резистентности к инсулину в большинстве случаев — это результат воздействия неблагоприятных факторов внешней среды в форме избыточного количества в пище насыщенных ЖК, главным образом пальмитиновой НЖК, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Результатом формирования пальмитинового, энергетически неэффективного варианта метаболизма ЖК является нарушение биологической функции адаптации.

В большинстве случаев синдром резистентности к инсулину является функциональным; у большей части пациентов его реально устранить, нормализуя качественные и количественные параметры биологической функции питания, придерживаясь физически активного образа жизни с целью повышения энергетических трат, как это и предполагает эволюционно сформированная

биологическая основа человека. Попытка решить проблему резистентности к инсулину лишь технологически (фармакологически) без учета биологических особенностей человека не приводит к большому успеху. Синдром резистентности к инсулину – это патология, в первую очередь связанная с насыщенными ЖК и малоподвижным образом жизни. Однако, чтобы изменить образ жизни, требуется активно и длительно задействовать в процессе профилактики резистентности к инсулину биологическую функцию интеллекта – непреодолимое желание быть здоровым. Иных вариантов нет, *tertium non datur*.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Работа поддержана грантом РФФ 14-35-00026.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе каждого автора

В.Н. Титов – формулировка основных положений работы, написание текста; В.П. Ширинский – развитие положений работы, редактирование текста.

Список литературы | References

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. – М.: ИНФРА-М; 2014. [Titov VN. *Filogeneticheskaya teoriya obshchei patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemii. Sakharnyi diabet*. Moscow: INFRA-M; 2014. (In Russ).]
2. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. – М.: Наука; 1979. [Shnol' SE. *Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoi evolyutsii*. Moscow: Nauka; 1979. (In Russ)]
3. Hamerly T, Tripet B, Wurch L, et al. Characterization of Fatty Acids in Crenarchaeota by GC-MS and NMR. *Archaea*. 2015;2015:472726. doi: 10.1155/2015/472726
4. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147-152. doi: 10.1172/JCI22422
5. Montanaro MA, Bernasconi AM, Gonzalez MS, et al. Effects of fenofibrate and insulin on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in streptozotocin diabetic rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73(5):369-378. doi: 10.1016/j.plefa.2005.06.004
6. Shimano H. Sterol regulatory element-binding protein family as global regulators of lipid synthetic genes in energy metabolism. *Vitamins and hormones*. 2002;65:167-194. doi: 10.1016/s0083-6729(02)65064-2
7. Waters KM, Ntambi JM. Insulin and dietary fructose induce stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression of diabetic mice. *J Biol Chem*. 1994;269(44):27773-27777.
8. DeLany JP, Windhauser MM, Champagne CM, et al. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):905-911.
9. Jones PJ, Pencharz PB, Clandinin MT. Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(5):769-777.
10. Pinnick KE, Neville MJ, Fielding BA, et al. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes*. 2012;61(6):1399-1403. doi: 10.2337/db11-1810
11. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., и др. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138. – №11 – С. 517-519. [Lisitsyn D, Razumovskii S, Tishenin M, et al. Kinetic parameters of oxidation of individual fatty acids with ozone. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004;138(11):517-519. (In Russ).]
12. Панков Ю.А. Адипогенная функция и другие биологические эффекты инсулина. // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – №1 – С. 5-13. [Pankov Y. Adipogenic function and other biologic effects of insulin. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016;62(1):5-13. (In Russ).]
13. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand*. 2005;183(1):13-30. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01385.x
14. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. – М.: ИНФРА; 2016. [Titov VN, Rozhkova TA, Amelyushkina VA. *Zhirnye kisloty, triglyceridy, gipertriglyceridemiya, giperglikemiya i insulin*. Moscow: INFRA; 2016. (In Russ).]
15. Stamatikos AD, Paton CM. Role of stearoyl-CoA desaturase-1 in skeletal muscle function and metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(7):E767-775. doi: 10.1152/ajpendo.00268.2013
16. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):46-63. doi: 10.3945/ajcn.2009.27661
17. Brown JM, Rudel LL. Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 inhibition and the metabolic syndrome: considerations for future drug discovery. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(3):192-197. doi: 10.1097/MOL.0b013e32833854ac
18. Liu X, Miyazaki M, Flowers MT, et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(1):31-38. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195636
19. Ntambi JM, Miyazaki M, Dobrzyn A. Regulation of stearoyl-CoA desaturase expression. *Lipids*. 2004;39(11):1061-1065. doi: 10.1007/s11745-004-1331-2
20. Dobrzyn A, Dobrzyn P. Stearoyl-CoA desaturase--a new player in skeletal muscle metabolism regulation. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 10:31-42.
21. Silbernagel G, Kovarova M, Cegan A, et al. High hepatic SCD1 activity is associated with low liver fat content in healthy subjects under a lipogenic diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):E2288-2292. doi: 10.1210/jc.2012-2152
22. Peter A, Cegan A, Wagner S, 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):2113-2120. doi: 10.1373/clinchem.2009.127274
23. Stefan N, Peter A, Cegan A, et al. Low hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 activity is associated with fatty liver and insulin resistance in obese humans. *Diabetologia*. 2008;51(4):648-656. doi: 10.1007/s00125-008-0938-7
24. Kim YC, Gomez FE, Fox BG, et al. Differential regulation of the stearoyl-CoA desaturase genes by thiazolidinediones in 3T3-L1 adipocytes. *J Lipid Res*. 2000;41(8):1310-1316.
25. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. – М.: ИНФРА-М; 2014. [Titov VN. *Filogeneticheskaya teoriya obshchei patologii. Patogenez boleznei tsivilizatsii. Ateroskleroz*. Moscow: INFRA-M; 2014. (In Russ).]

Информация об авторах [Authors Info]

Титов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Titov, MD, PhD, Professor]; адрес: 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а [address: 15a, 3rd Cherepkovskaya street, Moscow, 121552 Russian Federation]; e-mail: vn_titov@mail.ru.

Ширинский Владимир Павлович, д.б.н., профессор [Vladimir P. Shirinsky, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0002-4643-5507; eLibrary SPIN: 7931-8896; e-mail: shirinsky@cardio.ru.

Цитировать:

Титов В.Н., Ширинский В.П. Резистентность к инсулину – конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №4. – С. 286-294. doi: 10.14341/DM7959

To cite this article:

Titov VN, Shirinsky VP. Insulin resistance: the conflict between biological settings of energy metabolism and human lifestyle (a glance at the problem from evolutionary viewpoint). *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):286-294. doi: 10.14341/DM7959

Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину

В.Н.Титов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А
✉_vn_titov@mail.ru

Биологическая роль инсулина – регуляция метаболизма в первую очередь жирных кислот (ЖК) и во вторую – глюкозы; инсулин регулирует превращение в филогенезе плотоядных (рыбоядных) животных океана в травоядных на суше. Семь этиологических факторов синдрома резистентности к инсулину: 1) соматические клетки не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглощать ЖК; поглощение клетками ЖК всегда более активно. Чтобы клетки поглощали глюкозу, инсулин лишает их возможности поглощать ЖК в форме незатерифицированных ЖК (НЭЖК); 2) инсулин обеспечивает наиболее высокую производительность митохондрий в наработке аденозинтрифосфата (АТФ) и высокие параметры кинетики особей. Инсулин опосредованно регулирует метаболизм клетками глюкозы; глюкоза – субстрат для синтеза олеиновой мононенасыщенной ЖК. Среди длинноцепочечных ЖК митохондрии окисляют ее наиболее активно, нарабатывая АТФ; 3) инсулин не может блокировать освобождение в среду НЭЖК, если в висцеральных жировых клетках сальника липолиз активировал филогенетически более ранний гормон. Инсулин блокирует липолиз только в подкожных адипоцитах; 4) биохимическая активность пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) низкая; высока она у олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). В становлении биологической функции локомоции инсулин экспрессирует синтез *de novo* двух ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Они превращают всю синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК в высокоактивную олеиновую МЖК; 5) инсулин превращает в олеиновую МЖК только пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали из глюкозы *de novo*, но не НЖК плотоядной (мясной) пищи; 6) клетки поглощают ЖК в форме олеиновых триглицеридов путем апоЕ/В-100-эндоцитоза много активнее, чем пальмитиновые триглицериды путем апоВ-100-эндоцитоза; 7) недостаток наработки митохондриями АТФ в биологической функции трофологии при окислении митохондриями пальмитиновой НЖК приходится компенсировать путем активации биологической функции адаптации, биологической реакции эндотрофии, липолиза в висцеральных жировых клетках сальника и освобождения НЭЖК. Высокий уровень в крови НЭЖК – наиболее частая причина синдрома резистентности к инсулину.

Ключевые слова: инсулин, жирные кислоты, глюкоза, резистентность к инсулину, филогенез.

Для цитирования: Титов В.Н. Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину. Consilium Medicum. 2018 (4): 68–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.68-74

Review

Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development

V.N.Titov✉

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

✉_vn_titov@mail.ru

Abstract

Biological role of insulin is metabolic processes regulation of, firstly, fatty acids (FA) and, secondly, of glucose. Insulin is known to regulate phylogenetic transformation of sarcophagous (ichthyophagous) animals of the ocean to herbivorous animals on land. Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome: 1) somatic cells do not absorb glucose while they are able to absorb FA; FA absorption is always more active. To force cells to absorb glucose insulin deprives them of FA in non-esterified FA form (NEFA) absorption opportunity; 2) insulin warrants the highest mitochondria productivity in adenosine triphosphate (ATP) production and high animal unit kinetics parameters. Insulin indirectly regulates glucose metabolism; glucose is a substrate for olein monounsaturated FA synthesis. Among long chain FA mitochondria oxidize it most actively, producing ATP; 3) insulin cannot block NEFA release if lipolysis in visceral fatty omentum cells was activated by phylogenetically earlier hormone. Insulin blocks lipolysis only in subcutaneous adipocytes; 4) biochemical activity of palmitic saturated FA (SFA) is low; it is high in olein monounsaturated FA (MFA). In such biological function as locomotion development insulin expresses *de novo* synthesis of two enzymes: palmytoil-CoA-elongase and stearyl-CoA-desaturase. These enzymes turn all hepatocyte synthesized palmitate SFA to highly active olein MFA; 5) insulin turns to olein MFA only palmitate SFA which was synthesized from glucose *de novo* but not from meat food SFA; 6) cells absorb FA in olein triglycerides form by apoE/B-100-endocytosis more actively than palmitate triglycerides by apoB-100-endocytosis; 7) lack of ATP mitochondria production in trophology biologic function in mitochondria oxidation of palmitate SFA is to be compensated by biologic adaptation function activation, biologic endotrophy reaction, lipolysis in visceral fatty omentum cells and NEFA release. High NEFA serum level is the most common reason for insulin resistance syndrome.

Key words: insulin, fatty acids, glucose, insulin resistance, phylogenesis.

For citation: Titov V.N. Seven etiologic factors of insulin resistance syndrome development. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 68–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.68-74

В стремлении понять этиологические факторы филогенеза и патогенез синдрома инсулинорезистентности (ИР) мы просмотрели литературу последних десятилетий, однако обсуждение проблемы длится намного дольше [1–3]. Что же действительно произошло в филогенезе и происходит *in vivo* в онтогенезе при становлении синдрома ИР? Мы предлагаем: а) по-иному изложить формирование на ступенях филогенеза семи этиологических факторов синдрома ИР;

б) разобрать последовательность становления симптомов в синдроме ИР, взаимосвязь биохимических и функциональных нарушений;

в) понять причины столь широкого распространения синдрома ИР в популяциях развитых стран мира.

Мы предлагаем синдром ИР (метаболическую пандемию, болезнь цивилизации) рассмотреть в свете предложенной нами филогенетической теории общей патологии. По мне-

нию Д.И.Менделеева, «нет ничего более практичного, чем хорошая теория».

Руководствуясь филогенетической теорией общей патологии, мы выделили семь основных «метаболических пандемий» и 7 основных биологических функций. Метаболическими пандемиями являются:

- 1) атеросклероз и атероматоз – два разных, афизиологичных сочетанных процесса;
- 2) метаболическая артериальная гипертензия;
- 3) синдром ИР;
- 4) метаболический синдром;
- 5) ожирение;
- 6) неалкогольная жировая болезнь печени;
- 7) эндогенная гиперурикемия.

Общим для всех афизиологичных состояний (за исключением эндогенной гиперурикемии) является значимое нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК). Согласно этиологическим факторам, сформированным на ступенях филогенеза, метаболические пандемии в этиологии своей принципиально разные, несмотря на выраженное сходство патогенеза в онтогенезе каждого пациента [4]. Согласно патофизиологии синдром – это не произвольное сочетание симптомов, а симптомокомплекс, который объединяет единый патогенез.

Филогенетическая теория общей патологии, биологическая функция трофологии и реакции экзо- и эндотрофии

Филогенез мы представляем как единый анамнез всего живого на протяжении примерно 4 млрд лет. В процессе эволюции (филогенеза) раздельно, далеко не одновременно, произошло формирование биологических функций; мы насчитали их 7:

- 1) биологическая функция трофологии;
- 2) биологическая функция гомеостаза;
- 3) биологическая функция эндэкологии;
- 4) биологическая функция адаптации;
- 5) биологическая функция продолжения вида;
- 6) биологическая функция локомоции;
- 7) когнитивная биологическая функция.

Проявлением когнитивной функции на самом высоком уровне является интеллект.

Мы считаем, что:

- а) нарушения биологических функций и биологических реакций лежат в основе 7 метаболических пандемий;
- б) патогенез каждого афизиологичного процесса рационально исследовать в аспекте филогенеза;
- в) нет никаких оснований рассматривать фармпрепараты как способ профилактики [5].

Применение их оправдано только с лечебной целью, после уяснения того, что мы имеем дело с наследуемым патологическим процессом. Согласно методологическому приему биологической субординации новый гуморальный регулятор *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими гуморальными медиаторами, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний регулятор не может [6].

В рамках функции трофологии сформулированы основные постулаты теории адекватного питания. Охарактеризованы основные субстраты, которые поступают из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду *in vivo*. Этому сопутствуют биологическая функция эндэкологии, гуморальная система регуляции пищеварения, специфичное действие микробиоты (факультативно анаэробной микрофлоры толстого кишечника) в реализации специфичного действия субстратов пищи [7, 8].

Запасов энергии, «биологического аккумулятора» *in vivo* не сформировано, в то же время обработаны:

- а) функциональные системы запасаения субстратов для наработки клетками энергии;
- б) варианты быстрого их освобождения из клеточных депо, перенос к митохондриям;
- в) поглощение органеллами и окисление субстратов в матрикс с наработкой макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ) [9].

Для понимания взаимоотношения субстратов, наработки энергии при поглощении клетками ЖК и глюкозы на аутокринном (клеточном уровне) рационально обратиться к самым ранним ступеням филогенеза.

Липидами, мы полагаем, являются все ЖК и соединения, в которые ЖК входят. Если холестерин (ХС) – это спирт, то эфир его с олеиновой ЖК является липидом. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в позиции *sn-2* (вторичный гидроксил трехатомного спирта глицерина), все триглицериды (ТГ) мы разделяем на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Ни одна внеклеточная липаза не может гидролизовать эфиры ЖК с глицерином в *sn-2* спирта.

Субстраты для наработки АТФ, ЖК и глюкоза на аутокринном, клеточном, уровне

Несколькими миллиардами лет ранее в глубинах мирового океана самые ранние одноклеточные стали из уксусной кислоты, ацетата, ацетил-КоА еще минерального происхождения синтезировать ЖК, далее постепенно сформировались самые ранние одноклеточные археи. Они были экзотрофами, и все, что необходимо для жизни, поглощали из внешней среды. Миллионы лет в полной темноте археи для покрытия потребностей в энергии окисляли в цикле Кребса и физико-химических реакциях дыхательной цепи только ацетил-КоА из короткоцепочечных ЖК, нарабатывая АТФ [10]. Единственную длинноцепочечную C16:0 пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК) археи использовали для построения клеточной мембраны. За миллионы лет анаэробы синтез глюкозы так и не начали.

И только когда биологических субстратов в океане нарабатано такое количество, что они достигли поверхностных слоев океана, которые освещены солнцем, следующие миллионы лет проходило образование иных одноклеточных – автотрофов. Они, используя энергию квантов солнца, физико-химические реакции фотосинтеза, цикл Кальвина, начали из таких субстратов, как H₂O и CO₂, синтезировать глюкозу – C₆H₁₂O₆. В процессе фотосинтеза глюкозы автотрофы нарабатывали O₂, формируя атмосферу Земли; жить анаэробам археям становилось явно неудобно. В конце концов произошел исторический симбиоз – слияние автотрофов с археями; автотрофы поглотили архей с митохондриями и с их геномом. Производными ранних в филогенезе архей *in vivo*, ранее симбиоза их с автотрофами, являются все соматические клетки. Производными от ранних автотрофов, до слияния с археями, являются клетки нервной системы.

За миллионы лет в филогенезе у соматических клеток механизмы активированного поглощения ЖК (активность CD36-транслоказы) стали намного более совершенными, чем пассивное поглощение глюкозы, по градиенту концентрации через ранние глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) тип 1–3. Когда транслоказа CD36 вводит в цитоплазму неэтерифицированные ЖК (НЭЖК), специфичные белки, переносящие ЖК в цитоплазме, быстро доставляют их к митохондриям; они быстро поглощают ЖК, окисляют в матрикс, нарабатывая АТФ. Физиологично концентрация ЖК в цитоплазме клеток в форме НЭЖК составляет лишь следовые количества. В цитоплазме НЭЖК практически нет. Концентрация же глюкозы в цитоплазме клеток физиологично лишь несколько ниже, чем в межклеточной среде.

Первый этиологический фактор ИР

Соматические клетки *in vivo* не поглощают глюкозу, пока есть возможность поглотить ЖК. Чтобы вынудить соматические клетки поглощать глюкозу, инсулин лишает их возможности поглощать НЭЖК. Гормон блокирует липолиз в инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА), понижает в межклеточной среде содержание ЖК в форме НЭЖК и вынуждает клетки начать поглощать глюкозу.

Миллионами лет уровень эугликемии (нормогликемии) в межклеточной среде, биологическую функцию гомеостаза регулировали (регулируют и сейчас) 2 гуморальных медиатора: гипергликемия и глюкагон. На втором уровне относительно биологического совершенства, на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток, органов и систем органов, гипогликемия в крови компенсаторно усиливает секрецию гуморального медиатора (гормона) глюкагона α -клетками островков поджелудочной железы. Глюкагон активирует гликогенолиз (гидролиз полимера гликогена) и освобождает глюкозу в межклеточную среду только из перипортальных гепатоцитов.

За многие миллионы лет жизни в океане археи инсулин *in vivo* не синтезировали. Еще до синтеза инсулина сформировалось центральное депо ЖК в форме неполярных ТГ в составе висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника с целью обеспечения субстратами для наработки энергии всех биологических функций. Одним из поздних в филогенезе произошло становление биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Биологическая роль инсулина сформирована с целью обеспечения субстратами для наработки энергии всех клеток, которые задействованы в биологической функции локомоции [11].

Второй фактор

Инсулин регулирует метаболизм ЖК, обеспечивая высокоэффективную функцию митохондрий и все клетки *in vivo* энергией – АТФ. И только опосредованно инсулин вовлечен в регуляцию метаболизма в клетках глюкозы; используют ее гепатоциты как субстрат для синтеза ЖК и как второй, после ЖК, субстрат при наработке клетками АТФ [12]. На поздних ступенях филогенеза инсулин сформировал систему инсулинзависимых клеток. Она включает функционально разные клетки:

- 1) поперечнополосатые скелетные миоциты;
- 2) синцитий кардиомиоцитов;
- 3) ИПА;
- 4) перипортальные гепатоциты;
- 5) специализированные оседлые макрофаги Купфера в печени [13].

Пул ИПА сформирован как депо субстратов для реализации в первую очередь биологической функции локомоции. В отличие от ВЖК сальника, все клетки ИПА – инсулинзависимые. И, если более ранний в филогенезе гормон адреналин в афизиологичной ситуации усиливает биологическую функцию адаптации, активирует выход из ВЖК сальника ЖК в форме полярных НЭЖК, поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз в ВЖК не может. Действие инсулина инициирует реализацию высокоэффективного олеинового варианта метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, существенно менее эффективного пальмитинового варианта. Это сильно повышает кинетические параметры организмов и их реакции на воздействие факторов внешней среды при реализации когнитивной биологической функции.

Третий фактор

Инсулин не может блокировать активированный липолиз (освобождение в межклеточную среду НЭЖК), если в ВЖК его активировал более ранний в филогенезе гуморальный медиатор, гормон. Инсулин блокирует липолиз только на поздних в филогенезе ИПА, но не в ВЖК сальника. И, ес-

ли ранний в филогенезе пул ВЖК, функционально не зависимый от инсулина, запасает ТГ для снабжения энергией всех биологических функций, поздний в филогенезе пул ИПА инсулин инициировал для обеспечения субстратами энергии одной биологической функции – локомоции. Активация липолиза в ВЖК сальника, который не может ингибировать поздний в филогенезе инсулин, является наиболее частой причиной становления синдрома ИР.

Четвертый фактор

Различие биохимической активности индивидуальных ЖК; активность низкая у пальмитиновой НЖК и высокая у олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК). При становлении *in vivo* биологической функции локомоции инсулин экспрессировал синтез *de novo* 2 новых ферментов. Они стали превращать всю синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК в высокоактивную олеиновую МЖК. Происходит это в гепатоцитах при реализации двух сопряженных биохимических реакций: С16:0 пальмитиновая НЖК (пальмитоил-КоА-элонгаза) \rightarrow С18:0 стеариновая НЖК (стеарил-КоА-десатураза) \rightarrow омега-9 С18:1 цис-олеиновая МЖК [14]. Как установлено нами ранее [15] и в настоящее время, в физико-химических экспериментах, константа скорости окисления озоном олеиновой МЖК существенно выше по сравнению с окислением О₃ пальмитиновой НЖК. Если митохондрии вынуждены окислять в матриксе преимущественно пальмитиновую НЖК, это часто сопровождается *in vivo* дефицитом образования АТФ и энергии для реализации всех биологических функций.

Пятый фактор

Инсулин в олеиновую МЖК превращает только ту пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали из глюкозы *de novo*, но не НЖК из мясной пищи. Если количество экзогенной пальмитиновой НЖК афизиологично возрастает в пище травоядных видов, митохондрии клеток осуществляют метаболизм ее малоэффективным (медленным) пальмитиновым вариантом; это всегда порождает потенциальный, хронический дефицит энергии. Инсулин у травоядных и плотоядных реализует экзогенную глюкозу, эндогенно синтезированную пальмитиновую НЖК только в олеиновом, высокоэффективном варианте метаболизма ЖК [16].

Согласно условиям филогенеза депонирование ЖК в форме ТГ начинают более ранние на ступенях филогенеза ВЖК сальника. ВЖК не пролиферируют, они накапливают ТГ при явлениях гипертрофии, пока переполненные олеиновыми ТГ клетки не станут формировать афизиологичное состояние стресса эндоплазматического ретикулума [17]. Запасание ЖК в форме ТГ продолжают ИПА, способные к активной пролиферации, они накапливают большее количество МЖК и НЖК в форме ТГ в составе капель липидов в порой избыточном числе ИПА, формируя патогенез метаболической пандемии, как ожирение. И если метаболический синдром – это патология ВЖК, то ожирение – это патология более поздних на ступенях филогенеза ИПА.

Шестой фактор

Клетки поглощают ЖК в форме олеиновых ТГ при инсулинзависимом апоЕ/В-100-эндоцитозе в составе олеиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) быстрее, чем пальмитиновые ЛПОНП, путем раннего в филогенезе апоВ-100-эндоцитоза. Подобное же различие характерно и для освобождения ЖК из ВЖК и ИПА в форме полярных НЭЖК. Освободить ЖК в межклеточную среду возможно только в форме полярных НЭЖК и намного быстрее из олеиновых ТГ [18].

Седьмой фактор

Дефицит в митохондриях АТФ в реакции экзотрофии в биологической реакции экзотрофии при избытке в живот-

ной пище пальмитиновой НЖК нередко приходится компенсировать за счет активации биологической реакции экзотрофии, усиления липолиза в ВЖК сальника.

Биологическая роль инсулина, мы полагаем, состоит в том, что он инициировал *in vivo* замену малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на более эффективный – олеиновый вариант. Биологическая функция трофологии, питания состоит из двух биологических реакций, биохимия их выражена разная. Это биологическая реакция экзотрофии (внешнего питания в постпрандиальном периоде) и реакция эндотрофии, внутреннего питания при отсутствии приема пищи. Биологическая реакция экзотрофии проходящая, более краткое время доминирования анаболических процессов *in vivo* с преобладанием биохимических реакций восстановления, межзачаточным состоянием метаболизма и наработкой *in vivo* энергии из экзогенных источников ЖК пищи. Источником субстратов для наработки энергии в реакции экзотрофии являются экзогенные с тарелки поступающие субстраты пищи на протяжении постпрандиального периода в условиях транзитной гиперлипидемии, гипергликемии и гиперпротеинемии [19].

В период биологической, анаболической реакции экзотрофии (4–6 ч после приема пищи) происходит перенос от энтероцитов к печени экзогенных НЖК+МЖК + полиеновых ЖК (ПНЖК) в форме полярных глицеридов, фосфолипидов в составе ранних в филогенезе апоА-1 ЛП высокой плотности. Более поздно на ступенях филогенеза сформировался перенос НЖК+МЖК + ненасыщенная ЖК от энтероцитов к печени в форме неполярных ТГ (эфиров с трехатомным спиртом глицерином) последовательно в составе апоВ-48-хиломикроннов → апоВ-100 ЛПОНП → и апоВ-100 ЛП низкой плотности (ЛПНП) [20]. В период биологической реакции экзотрофии происходят поглощение, метаболизм и запасание экзогенных субстратов.

Концентрирование и интенсивность реакций метаболизма, которые регулированы в биологической реакции экзотрофии, во много раз превышают активность этих же биохимических реакций при реализации всех иных биологических функций. Функция трофологии, биологическая реакция экзотрофия – это концентрирование анаболических, биохимических реакций восстановления, синтеза из экзогенной глюкозы как полимера гликогена, так и длинноцепочечных ЖК, этерификация их с глицерином с образованием большого количества олеиновых и пальмитиновых НЖК. В гепатоцитах апоВ-100 структурирует их, в состав одноименных ЛПОНП, секретируя далее ЛП в кровотоки. Метаболические превращения (липолиз) олеиновых и пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в крови и являются источником образования всего количества НЭЖК в локальном внутрисосудистом пуле межклеточной среды [21].

Полярные НЭЖК, которые специфично связывает и в межклеточной среде переносит альбумин, клетки используют в биологической реакции экзотрофии для покрытия сиюминутных потребностей в энергии, АТФ. Это касается:

- оптимизации экзогенных ЖК, функции пероксисом в гепатоцитах;
- функции оседлых макрофагов (клеток Купфера) в печени;
- реакций депонирования субстратов в цитоплазме клеток при действии, в частности семейства белков перилипинов.

Обязательное условие физиологичной реализации биологической реакции экзотрофии – запасание достаточного количества субстратов. Их эффективно после липолиза [22] и освобождения НЭЖК поглощают клетки с целью наработки макроэргического АТФ, энергии при оптимизации ЖК, образования из глюкозы гликогена, синтеза *de novo* олеиновой МЖК.

И, если количество гуморальных медиаторов, которые секретируют клетки ВЖК и ИПА столь велико, что их сравнивают с эндокринными клетками аденогипофиза, все

требует больших затрат энергии, АТФ. И наработать его необходимо в самой биологической реакции экзотрофии при заблокированном инсулином липолизе в ИПА. Обеспечение энергией всех реакций метаболизма в биологической реакции экзотрофии происходит за счет того АТФ, который наработан во время реализации биологической реакции экзотрофии [23].

Действие инсулина в биологической реакции экзотрофии, мы полагаем, происходит в следующей последовательности.

1. Всасывание энтероцитами моносахарида глюкозы пищи и активация секреции инсулина, запасенного в гранулах β-клеток островков.
2. Связывание инсулина с рецепторами на плазматической мембране клеток, блокада инсулином липолиза в ИПА и выставление на плазматическую мембрану инсулинзависимых клеток дополнительного количества пассивных ГЛЮТ-4.
3. При сниженной концентрации НЭЖК в межклеточной среде и алиментарной гипергликемии клетки активно поглощают глюкозу, а инсулинзависимые гепатоциты в сопряженных биохимических реакциях синтезируют из нее олеиновую МЖК: глюкоза → ацетил-КоА → пальмитиновая НЖК (цикл Кноопа–Линена) → стеариновая НЖК → олеиновая МЖК [24].
4. В гепатоцитах глицерин первой этерифицирует в ТГ олеиновую эндогенную МЖК в sn-2; далее апоВ-100 структурирует ТГ в состав олеиновых ЛПОНП и секретирует во внутрисосудистый пул межклеточной среды.
5. Постгепариновая липопротеинлипаза в крови гидролизует олеиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП, освобождая большое количество олеиновой МЖК в форме НЭЖК; все их быстро поглощают клетки при действии CD36-транслоказы. По окончании липолиза зависимые от инсулина клетки поглощают лигандные олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Осуществляют они депонирование олеиновых ТГ в ВЖК сальника для реализации всех биологических функций *in vivo* и в ИПА для осуществления в первую очередь биологической реакции локомоции. Образования в крови олеиновых ЛПНП при физиологичном действии инсулина в крови не происходит.

В биологической реакции экзотрофии инсулин регуляторно инициирует обеспечение энергией эндотермические реакции за счет депонирования экзогенных субстратов. Это происходит в условиях высоких параметров гидролиза олеиновых ТГ в крови в составе одноименных ЛПОНП [25]. У травоядного вида *Homo sapiens* оптимальное обеспечение энергией эндотермических реакций в биологической реакции экзотрофии проходит в условиях инициирования инсулином олеинового варианта метаболизма ЖК. При этом не бывает образования олеиновых ЛПНП, тем более, в отличие от плотоядных, не образуются пальмитиновые ЛПНП [26]. Происходит это в ситуации, когда травоядный в филогенезе человек потребляет растительную пищу и поедает рыбу.

С позиций физиологии и термодинамики депонировать в клетки ЖК в форме ТГ в биологической реакции экзотрофии, путем активного эндоцитоза олеиновых ЛПОНП много проще, чем потом освободить ЖК из ВЖК сальника или ИПА в межклеточную среду, кровотоки. Депонировать ЖК в клетках в биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии можно в форме полярных НЭЖК и неполярных ТГ в составе, главным образом, олеиновых ЛПОНП. Освободить же ЖК в межклеточную среду как из ВЖК, так и из ИПА можно только в форме НЭЖК и преимущественно из олеиновых ТГ.

Избыточное поедание травоядным *Homo sapiens* плотоядной пищи всегда формирует синдром ИР, что происходит как нарушение биологической функции питания при реализации только биологической реакции экзотрофии. Из экзогенной глюкозы гепатоциты при физиологичном действии

инсулина синтезируют в итоге олеиновую МЖК. Далее ее с высокой скоростью реакции окисляют митохондрии, эффективно нарабатывая максимальное количество АТФ.

При переадресации пациентом мясной пищи, говядины, сливочного масла (насыщенного, пальмитинового, животного, молочного жира), после переноса в составе хиломикронных гепатоциты формируют пальмитиновые ТГ и секретируют их в кровоток в составе одноименных ЛПОИП. Повышение уровня ХС ЛПНП является тестом того, что одновременно с малым содержанием в крови физиологических линолевых и линоленовых ЛПНП происходит увеличение содержания афизиологических пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП. И если при физиологичном переносе к клеткам олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОИП образования олеиновых ЛПНП не происходит, то при переносе к клеткам пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП пальмитиновые ЛПНП образуются всегда. И, если у пациента физиологичные уровни ТГ и ХС ЛПНП становятся выше, основная причина этого – поедание избыточного количества мясной пищи и пальмитиновой НЖК.

Употребление пациентами афизиологичного количества мясной пищи вызывает необходимость в апоВ-100 ЛПНП переносить большие количества пальмитиновой НЖК, это приводит к формированию в крови малых плотных пальмитиновых ЛПНП. Пул физиологичных больших ЛПНП с более низкой плотностью это, главным образом, линоленовые ЛПНП, они переносят этерифицированные спиртом ХС полиеновые ЖК (омега-3 эйкозапентаеновая, докозагексаеновая и омега-6 арахидоновая полиеновая ЖК) в форме полиэфиров ХС; они-то и повышают содержание ХС ЛПНП. Если в апоВ-100 возрастает содержание спирта ХС, это начало ретенционного накопления в плазме крови пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП и проявление такой метаболической пандемии, как атеросклероз и атероматоз [27].

Для поздней в филогенезе физиологичной постгепариновой липопротеинлипазы пальмитиновые ТГ – не оптимальный субстрат; гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП происходит медленно, апоВ-100 не принимает активной конформации, не формирует апоЕ/В-100-лиганд. В крови осуществляется накопление пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП; они-то и содержат тот неэтерифицированный ХС, который мы и определяем как ХС ЛПНП. Индукция иным субстратом (пальмитиновыми ЛПОИП) активирует синтез печеночной глицеролгидролазы и ее кофактора апоС-III [28].

Синдром ИР (начало становления атеросклероза) компенсаторно формируется, когда травоядный человек начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей. Первопричиной синдрома ИР являются низкая химическая активность пальмитиновой НЖК, формирование *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма ЖК, для которого характерен хронический дефицит энергии при медленной наработке митохондриями АТФ. Метаболизм пальмитиновой НЖК сформирован в филогенезе на миллионы ранее синтеза инсулина. Формирование синдрома ИР в биологической реакции экзотрофии при пальмитиновом, медленном варианте метаболизма, наиболее часто определено недостатком энергии: не хватает АТФ для депонирования субстратов плотоядной (мясной) пищи.

Дефицит АТФ в реакции экзотрофии (внешнего питания) компенсирован *in vivo* за счет активации биологической реакции эндотрофии. Казалось бы, активация физиологичных механизмов биологической реакции экзотрофии за счет активации реакции эндотрофии привела все параметры метаболизма в рамки физиологии, нормализовала все процессы депонирования субстратов. В то же время активация мобилизации ЖК из ВЖК сальника повысила в межклеточной среде содержание НЭЖК. Согласно этиологическим факторам повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК блокирует поглощение клетками

глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин не может блокировать компенсаторное усиление липолиза в независимых от инсулина ВЖК, к тому же при активности более раннего в филогенезе адреналина; в этих условиях всегда формируется синдром ИР. Какими бы ни были механизмы повышения содержания НЭЖК в межклеточной среде, они на основе этиологических факторов филогенеза блокируют поглощение клетками глюкозы, формируя вначале гиперлипидемию и далее гипергликемию.

Сходство и различие в биологической функции трофологии двух биологических реакций – экзотрофии и эндотрофии

Во всех случаях повышенного содержания в плазме крови ЖК в форме НЭЖК все клетки, используя постоянно высокую активность CD36-транслоказы, поглощают ЖК, на это время клетки останавливают пассивное поглощение глюкозы через GLUT-1–3. Синдром ИР по сути формируется только при реализации биологической функции экзотрофии, только в это время происходит секреция инсулина. В биологической реакции эндотрофии синтез инсулина β-клетками островков поджелудочной железы происходит, как и депонирование гормона, в форме комплексов с Zn⁺⁺. Секретируют же инсулин β-клетки только в биологической реакции экзотрофии. У травоядных и *Номо сапиенс* инсулин инициирует поглощение клетками глюкозы только в условиях сниженного содержания НЭЖК в межклеточной среде. Блокируя липолиз в ИПА, инсулин:

- понижает содержание в плазме крови НЭЖК;
- инициирует выставление на плазматическую мембрану дополнительное число пассивных GLUT-4;
- активирует поглощение инсулинзависимыми гепатоцитами экзогенной глюкозы;
- синтезирует из нее олеиновую МЖК [29].

Физико-химические и биологические параметры ВЖК сальника и ИПА подкожной жировой клетчатки существенно различаются [30]:

- Ранние на ступенях филогенеза ВЖК мало зависят от инсулина; на плазматической мембране они не имеют активных рецепторов к инсулину и GLUT-4.
- ВЖК ограничены в числе, они не пролиферируют, и увеличенное депонирование ЖК в форме ТГ происходит за счет гипертрофии; чем больше в цитоплазме мелких капель ТГ, тем активность ВЖК сальника выше; при афизиологичной перегрузке клеток ЖК, формируется одна большая капля липидов, занимая практически всю цитоплазму [31].
- ИПА – активно пролиферируют, число их практически неограниченно, инсулин активно блокирует в них липолиз (гидролиз ЖК), понижая секрецию ЖК в форме НЭЖК в межклеточную среду, активирует поглощение клетками экзогенной глюкозы.
- Биологическая роль ВЖК – обеспечение субстратами для наработки энергии, синтеза АТФ при реализации всех биологических функций с ранних ступеней филогенеза; роль поздних в филогенезе ИПА ограничена биологической функцией локомоции.
- При перегрузке депонированными ТГ и регуляции метаболизма на уровне организма при вовлечении в механизмы обратной связи нейросекреторных ядер гипоталамической области ВЖК секретируют гуморальный медиатор лептин, а ИПА в тех же условиях секретирует иной медиатор – адипонектин. Однако функциональная активность как лептина, так и адипонектина в реализации механизмов обратной связи является малоэффективной. Формирование синдрома ИР происходит при нарушении как биологической реакции экзотрофии, так и реакции эндотрофии, если содержание НЭЖК в плазме крови длительно остается повышенным. Различие реакции экзотрофии и эндотрофии в биологической функции питания

у травоядных состоит в том, что в биологической реакции экзотрофии все потребности клеток в энергии за счет метаболизма только экзогенных субстратов, а в реакции эндотрофии – только за счет эндогенно накопленных. Этими субстратами являются депонированные ЖК в форме ТГ и запасенная глюкоза в форме гликогена. Происходит это за счет поглощения глюкозы и синтеза из нее гепатоцитами олеиновой МЖК при малом содержании *in vivo* пальмитиновой экзогенной и эндогенной ЖК.

Причиной формирования синдрома ИР в биологической реакции экзотрофии является, наиболее часто, поедание травоядным в филогенезе человеком избыточного количества плотоядной (мясной) пищи, в которой высоко содержание экзогенной пальмитиновой НЖК. Много реже – недостаточный синтез инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Согласно фактору этиологии синдрома ИР в филогенезе поздний инсулин не может *in vivo* превратить раннюю в филогенезе экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; метаболизм экзогенной пальмитиновой НЖК всегда происходит по пальмитиновому варианту метаболизма ЖК.

ИР – симптом метаболического синдрома

Мы представляем афизиологичный метаболический синдром как следствие переедания физиологичной по всем параметрам пищи, кроме ее количества. Метаболический синдром можно инициировать и при переедании оливкового масла. В странах Средиземноморья низка частота в популяции таких метаболических пандемий, как атеросклероз и атероматоз, но частота метаболического синдрома сопоставима со странами Центральной Европы. Основа патогенеза метаболического синдрома – афизиологичное состояние стресса эндоплазматического ретикулума.

Суть стресса эндоплазматического ретикулума, стресса эндоплазматической сети состоит в том, что, чем больше размеры капель липидов в цитоплазме, тем биохимически они менее активны; в еще большей мере это относится к одной капле. Капля ТГ выражено нарушает топологию всех органелл, включая функцию шероховатого эндоплазматического ретикулума. Это повреждает синтез, точнее формирование третичной и четвертичной структуры белков, которые активируют, в частности, гидролиз ТГ и освобождение ЖК в форме НЭЖК в межклеточную среду. Синтезированный ВЖК гуморальный медиатор обладает выраженной липолитической активностью, постоянно повышая содержание НЭЖК в плазме крови. И в этих условиях всегда формируется синдром ИР.

Литература/References

1. Тейлор Д. Здоровье по Дарвину. Почему мы бодем и как это связано с эволюцией. М.: Альпина Паблишер, 2016. / Teijlor D. Zdorov'e po Darvinu. Pochemu my boleem i kak eto svyazano s evolyuciej. M.: Alpina Publisher, 2016. [in Russian]
2. Irawati D, Mamo J, Dhaliwal SS et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol are poor surrogate markers of pro-atherogenic chylomicron remnant homeostasis in subjects with the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis* 2016; 15 (1): 169. <https://search.crossref.org/funding?q=501100001797...4>
3. Титов В.Н. Клиническая биохимия. Курс лекций. М.: ИНФРА-М, 2017. / Titov V.N. Klinicheskaya biohimiya. Kurs lekciy. M.: INFRA-M, 2017. [in Russian]
4. Botham KM, Wheeler-Jones CP. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog Lipid Res* 2013; 52 (4): 446–64.
5. Zakiev ER, Nikiforov NG, Orekhov AN. Cell-Based models for development of antiatherosclerotic therapies. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5198723. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286766>
6. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, 1987. / Ugolev A.M. Estestvennyye tekhnologii biologicheskikh sistem. L.: Nauka, 1987. [in Russian]
7. Scheithauer TP, Dallinger-Thie GM, de Vos WM et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Mol Metab* 2016; 5 (9): 759–70.
8. Bullon P, Marin-Aguilar F, Roman-Malo L. AMPK/Mitochondria in metabolic diseases. *EXS* 2016; 107: 129–52.

9. Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab* 2017; 25 (5): 1027–36.
10. Garg SG, Martin WF. Mitochondria, the cell cycle, and the origin of sex via a syncytial eukaryote common ancestor. *Genome Biol Evol* 2016; 8 (6): 1950–70.
11. Jin ES, Beddow SA, Malloy CR, Samuel VT. Hepatic glucose production pathways after three days of a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62 (1): 152–62.
12. Buldak L, Dulava-Buldak A, Labuzek K, Okopien B. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50 (11): 805–13.
13. Okuyama H, Langsjoen PH, Ohara N et al. Medicines and vegetable oils as hidden causes of cardiovascular disease and diabetes. *Pharmacology* 2016; 98 (3–4): 134–70.
14. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологической функции трофологии и локомоции. *Клин. лабораторная диагностика*. 2013; 11: 16–26. / Titov V.N. Izofermenty stearyl-koenzim A-desaturazy i dejstvie insulina v svete filogeneticheskoy teorii patologii. Oleinovaya zhirnaya kislota v realizacii biologicheskoy funkcii trofologii i lokomocii. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2013; 11: 16–26. [in Russian]
15. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озонем индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9. / Lisicy D.M., Razumovskij S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kineticheskie parametry oksleniya ozonem individual'nyh zhirnyh kislot. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2004; 138 (11): 517–9. [in Russian]
16. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* 2012; 57 (2–4): 91–7.
17. Jeschke MG, Boehning D. Endoplasmic reticulum stress and insulin resistance post-trauma: similarities to type 2 diabetes. *J Cell Mol Med* 2012; 16 (3): 437–44.
18. Салтыкова М.М. Адаптация к холоду как средство усиления антиоксидантной защиты. *Рос. физиологич. журн.* 2017; 103 (7): 712–26. / Salytkova M.M. Adaptatsiya k holodu kak sredstvo usileniya antioksidantnoj zashchity. *Ros. fiziologich. zhurn.* 2017; 103 (7): 712–26. [in Russian]
19. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance – hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (4): S516–S526.
20. Valera LM, Ortega A, Bermudez B et al. A high-fat meal promotes lipid-load and apolipoprotein B-48 receptor transcriptional activity in circulating monocytes. *Am J Clin Nutr* 2011; 93 (5): 918–25.
21. Filipou A, Teng KT, Berry SE, Sanders TA. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (9): 1036–41.
22. Connor WE, Lin DS, Colvis C. Differential mobilization of fatty acids from adipose tissue. *J Lipid Res* 1996; 37: 290–8.
23. Longo G, Soto AM. Why do we need theories? *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 122 (1): 4–10.
24. Li LO, Grevengoed TJ, Paul DS et al. Compartmentalized acyl-CoA metabolism in skeletal muscle regulates systemic glucose homeostasis. *Diabetes* 2015; 64 (1): 23–35.
25. Agren JJ, Ravandi A, Kuksis A, Steiner G. Structural and compositional changes in very low density lipoprotein triacylglycerols during basal lipolysis. *Eur J Biochem* 2002; 269 (24): 6223–32.
26. Bei F, Jia J, Jia YQ et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 96–109.
27. Титов В.Н., Мальшев П.П., Амелюшкина В.А. и др. Действие статинов: активация липолиза и поглощения инсулинозависимыми клетками липопротеинов очень низкой плотности, повышение биодоступности полиеновых жирных кислот и понижение холестерина липопротеинов низкой плотности. *Клин. лабораторная диагностика*. 2015; 10: 4–12. / Titov V.N., Malyshev P.P., Amelyushkina V.A. i dr. Dejstvie statinov: aktivatsiya lipoliza i pogloshcheniya insulinozavisimymi kletkami lipoproteinov ochen' nizkoj plotnosti, povyshenie biodostupnosti polienovyh zhirnyh kislot i ponizhenie holesterina lipoproteinov nizkoj plotnosti. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2015; 10: 4–12. [in Russian]
28. Van Capalleveen JC, Bernelot Moens SJ, Yang X et al. Apolipoprotein C-III levels and Incident coronary artery disease risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37 (6): 1206–12.
29. Drouin-Chartier JP, Tremblay AJ, Hogue JC et al. C-reactive protein levels are inversely correlated with the apolipoprotein B-48-containing triglyceride-rich lipoprotein production rate in insulin resistant men. *Metabolism* 2017; 68: 163–72.
30. Титов В.Н., Салтыкова М.М. Становление филогенеза функции метаболизма подкожных инсулинзависимых адипоцитов. Этиологический фактор и патогенез ожирения как метаболической пандемии. *Клин. лабораторная диагностика*. 2017; 62 (1): 4–12. / Titov V.N., Salytkova M.M. Stanovlenie filogeneza funkcii metabolizma podkozhnyh insulinzavisimyh adipocitov. Etiologicheskij faktor i patogenez ozhireniya kak metabolicheskoy pandemii. *Klin. laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (1): 4–12. [in Russian]
31. Jeschke MG, Finnerty CC, Herndon DN et al. Severe injury is associated with insulin resistance, endoplasmic reticulum stress response, and unfolded protein response. *Ann Surg* 2012; 255 (2): 370–8.

БИОХИМИЯ

© В. Н. ТИТОВ, 2012

УДК 616-092:612.015.3

В. Н. Титов

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ, ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗ «МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ» И РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

В клеточной патологии Р. Вирхова есть косвенные указания, что между клеткой и органом in vivo имеются структурные и функциональные единицы и механизмы формирования состояния здоровья и болезни являются едиными. Для понимания единения патогенеза атеросклероза, сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения мы предлагаем использовать филогенетическую теорию. Она включает: 1. Рассмотрение физиологических и патологических процессов in vivo с позиций биологических функций и биологических реакций; 2. Становление в филогенезе регуляции метаболизма на трех уровнях: уровне клеток (аутокринном); в паракринных сообществах клеток – структурных и функциональных единицах каждого из органов (паракринном уровне) и на уровне организма. Биологическими функциями являются: функция трофологии, гомеостаза, функция эндоэкологии («чистота» межклеточной среды); адаптации, функция локомоции (движения), функция продолжения вида и когнитивная функция. 3. Рассмотрение становления биологических функций и реакций патологического процесса в филогенезе последовательно на трех ступенях. Методологическими приемами в филогенезе являются: преемственность становления биологических функций и реакций и биологическая субординация, когда гуморальные медиаторы, сформированные в филогенезе более поздно не могут отменить действие филогенетически более ранних медиаторов. Несоответствие гуморальной регуляции на разных ступенях филогенеза, на аутокринном, паракринном уровнях организма и составляет основу и единение патогенеза всех метаболических пандемий, включая эссенциальную артериальную гипертензию и синдром резистентности к инсулину.

Ключевые слова: Р. Вирхов, патогенез, филогенез, биологические функции, биологические реакции

V.N. Titov

THE PHYLOGENIC THEORY OF DISEASE FORMATION, THEORY OF PATHOLOGY, PATHOGENESIS OF "METABOLIC PANDEMICS" AND THE ROLE OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

The R. Virchow concept of cellular pathology contains indirect evidences that in vivo there are structural and functional units between cell and organ and the mechanisms of formation health and disease conditions are common. The phylogenetic theory is proposed to understand the unity of pathogenesis of atherosclerosis, diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity. This theory includes three positions. 1. The consideration of physiology and pathology processes in vivo from a position of biologic functions and biologic reaction. 2. in phylogenesis, the formation of metabolism regulation on three levels: cell (autocrine level), paracrine cells cenosis i.e. structural and functional units of every organ (paracrine level) and whole organism (organism level). The biologic functions are: the trophology function, homeostasis, endoecology function (intercellular medium "purity"), adaptation, locomotion function (motion), species continuation function and cognitive function. 3. The consideration of formation in phylogenesis the biologic functions and pathology process reactions on three stages sequentially. The methodic modes in phylogenesis are: the continuity of formation of biologic functions and reactions and biologic subordination. In the last case, the humoral mediators formed in phylogenesis later cannot reverse the action of phylogenetically earlier mediators. The discordance of humoral regulation on phylogenesis different degrees, on autocrine, paracrine and organism levels is the foundation and unity of pathogenesis of all metabolic pandemics, the essential arterial hypertension and insulin resistance syndrome included.

Key words: R. Virchow, pathogenesis, phylogenesis, biologic function, biologic reaction

Особенностью второй половины XX и начала XXI века в медицине является то, что достижения биолого-медицинских, диагностических дисциплин в значительной мере опережают успехи, которые достигнуты в клинике при лечении наиболее распространенных в популяции заболеваний. Это атеросклероз, сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия и ожирение; образно эти заболевания мы именуем «метаболическими пандемиями» [28]. Частота этих заболеваний в по-

пуляциях экономически развитых странах продолжает возрастать, и все усилия клиницистов и фармацевтических фирм не приносят желаемого результата. При этом этиологические факторы начинают быть более понятными, чего, однако, не скажешь в отношении патогенеза [26]. Если большие ожидания относительно использования в клинике достижений генетики и геномики, полиморфизма генов себя не оправдали, то возможности метабомики (липидомики) [46] и протеомики столь велики, что использование их в диагностике еще не начато. Мы не готовы дать диагностическую трактовку тем биохимическим данным, которые предлагают нам современные методы физической химии, одновременно определяющие концентрацию десятков протеинов, субстратов и метаболитов. Мы не можем использовать результаты современных методов диагностики; у нас нет пока теоретической базы, у нас нет современной

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов.

Адрес: 122551, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Телефон: (495)414-63-10

E-mail:vn_titov@mail.ru

теории патологии [12]. Сформировалась большая дистанция (отставание) между возможностями использования современных методов исследований и их реальным применением в диагностике метаболических пандемий. Мы еще не готовы признать, что все метаболические пандемии по сути своей являются патологией, в первую очередь жирных кислот (ЖК). Необходима новая теория патологии, единый алгоритм патогенеза при разных по этиологии заболеваниях.

1. *Филогенетическая теория патологии.* Совершенствование диагностики, включая методы секвенирования и экспрессии генов, протеомики, метаболомики (липидомики) является результатом развития физической химии, биохимии и аналитического приборостроения за последние десятилетия. Теория же становления болезней, теория патологии, которую мы имеем, сформирована в 1849 г., 150 лет назад работами К. Рокитанского и Р. Вирхова. Это выдающиеся морфологи, однако они создавали теорию в то время, когда не было ни генетики, ни биохимии, ни клинической химии. Не поэтому ли в клинике столь отчужденно происходит восприятие той информации, которую позволяют получать современные диагностические методы. Совершенствование медицинской науки и практики, тенденции развития общей биологии, физической химии и диагностических дисциплин требуют формирования новой теории патологии, теории XXI века. Желательно, чтобы такая теория вобрала: а) положения гуморальной и клеточной теории патологии XIX века [13]; б) достижения патологии в XX веке [4]; в) положения физической химии и г) новые методологические подходы общей биологии [20]. Важным является системное воззрение на медицину как на биологическую, “историческую” науку и анализ развития в филогенезе вида *Homo sapiens*. Новая теория патологии должна четко сформировать положения фундаментальной медицины и на ее основе, используя систематический подход, продолжить дальнейшее развитие медицинской науки. Мы предлагаем разобраться в общности и различии этиологии и патогенеза столь распространенных в популяциях XX и XXI веков заболеваний, которые мы именуем “метаболическими пандемиями”. Естественно, что в теориях XIX века о “метаболических пандемиях” ничего не сказано. В филогенетической теории патологии мы предлагаем рассматривать все происходящее *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакций.

«Любое биологическое исследование оправдано лишь в том случае, если оно имеет эволюционный выход» [18]. Становление патофизиологии, патологии, формирование патогенеза «метаболических пандемий» происходило на ступенях филогенеза одновременно (параллельно) с физиологичным развитием каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование их происходило в филогенезе далеко не одновременно; между становлением в филогенезе ранних липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), далее ЛП низкой плотности (ЛПНП) и самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) прошли многие миллионы лет. Между становлением на ступенях филогенеза биологической функции трофологии (питания) и биологической функции локомоции (движение за счет поперечнополосатых мышц) – дистанция в миллиарды лет. Однако мы этого не замечаем. Если онтогенез это анамнез особи, то филогенез это единый анамнез последовательного становления на разных ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии вида *Homo sapiens* [7].

Основными методологическими приемами общей биологии являются: а) единение структуры и функции; б)

единение основных этапов фило- и онтогенеза; в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем и г) использование системного подхода для объяснения происходящего *in vivo* [40]. Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов еще двумя: преемственностью становления в филогенезе биологических функций и реакций и методологическим приемом биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило главным образом не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутации, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же приему биологической «субординации», новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов он не может. Мы полагаем, если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, то основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций и для каждого из них патогенез рационально выстраивать в филогенетическом аспекте.

В основу филогенетической теории патологии (алгоритма становления заболевания) мы заложили все данные гуморальной и клеточной патологии XIX века: далее сформированную нами:

- теорию и биологических функций, и биологических реакций *in vivo*;
- регуляцию биологических функций и реакций, процессов метаболизма на трех филогенетически разных уровнях: аутокринном, на уровне клетки; паракринном – на уровне клеточного сообщества и в целостном организме;
- представления о параллельном, одновременном формировании физиологичных и афизиологичных процессов (заболеваний «цивилизации») на разных ступенях филогенеза [9]. Мы сохранили все положения клеточной патологии Р. Вирхова и основы гуморальной патологии К. Рокитанского. Теория патологии, единый алгоритм становления заболевания вне зависимости от особенностей его этиологии, дает возможность разобраться в патогенезе каждого из 30 000 нозологических форм, включенных в номенклатуру заболеваний ВОЗ.

2. *Теория биологических функций и биологических реакций.* В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза, не одновременно сформировались: 1) биологическая функция трофологии, функция питания; 2) биологическая функция гомеостаза; 3) биологическая функция эндэкологии (чистоты межклеточной среды); 4) биологическая функция адаптации; 5) биологическая функция продолжения вида; б) биологическая функция локомоции (движения) и 7) биологическая функция интеллекта. Становление биологических функций в филогенезе происходило не одновременно; между отдельными функциями, порой, в филогенезе проходили миллионы лет. Это надо принять во внимание при рассмотрении патогенеза «болезней цивилизации». Все болезни, по классификации ВОЗ, мы вправе рассматривать как нарушения биологических функций и биологических реакций. Это позволяет понять, почему столь часто при разных по этиологии заболеваниях мы выявляем одни и те же симптомы, количественные изменения одних и тех же физико-химических и биохимических анализов, параметров и сходные нарушения метаболизма [41].

2.1. *Биологическая функция гомеостаза и трофологии.* Биологическая функция гомеостаза призвана, мы

полагаем, «реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. В отличие от более обобщенного определения Кеннона, функция гомеостаза, мы полагаем, призвана не допустить снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют функцию гомеостаза десятки специфических физико-химических и биохимических реакций. Они поддерживают концентрацию аналитов (вода, электролиты и протоны, микроэлементы, субстраты, метаболиты, витамины и т. д.) выше нижней границы физиологического интервала. Длительная реализация биологической функции гомеостаза невозможна без нормальной биологической функции трофологии, функции питания. При этом существенные различия можно выявить при реализации биологической реакции экзотрофии при приеме пищи и метаболических превращениях в клетках эндогенных субстратов во время биологической реакции экзотрофии в отсутствие приема пищи и метаболизме централизованно запасенных *in vivo* ЖК и локально депонированной в цитозоле клетках глюкозы. Нарушение биологической реакции экзотрофии вносит большой вклад в установление метаболических пандемий, в формирование резистентности к инсулину (ИНС).

2.2. *Биологическая функция эндозекологии.* Она, мы полагаем, призвана в физиологических условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из аналитов и физико-химических параметров. Функция эндозекологии рассматривает такое превышение как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее. Любой из аналитов, содержание которого превышает верхний порог физиологического интервала, *in vivo* расцениваются как биологический «мусор». И если биологическую функцию гомеостаза реализуют десятки специфических реакций, то функцию эндозекологии реализуют всего две неспецифические реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления и на последних стадиях – гипертермия [48]. Если молекулярная масса биологического «мусора» в межклеточной среде не выше 70 кД (молекулярная масса альбумина – АЛБ), удаление его происходит при реализации биологической реакции экскреции в нефроне путем выведения с мочой. Если же молекулярная масса эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину и вывести их из организма при реализации реакции экскреции невозможно, утилизация биологического «мусора» происходит *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления является накопление в межклеточной среде разнообразного по этиологии биологического «мусора» (эндогенных протеинов и иммунных комплексов, экзогенных бактерий, вирусов и ксенобиотиков), молекулярная масса которых превышает 70 кД. Эта пороговая величина определена размером отверстий в гломерулярной мембране между подоцитами, клеточная мембрана которых имеет отрицательный заряд [19].

Со времени И. И. Мечникова неспецифичный фагоцитоз и утилизацию чего-либо функциональными фагоцитами (оседлыми макрофагами, циркулирующими нейтрофилами и моноцитами) мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Нежелательными в межклеточной среде является избыток воды, электролитов, глюкозы (ГЛЮ), гормонов, цитозольных фермен-

тов, иммунных комплексов, фрагментов плазматических мембран, бактерий и вирусов, да и самих клеток при гибели их по типу как апоптоза, так и некроза. Независимо от этиологии, если в межклеточной среде накапливается большой по молекулярной массе «мусор», для утилизации его *in vivo* Толл-подобные рецепторы макрофагов инициируют биологическую реакцию воспаления. Ее в клетках интерстициальной, рыхлой соединительной ткани (РСТ) осуществляют оседлые (резидентные) макрофаги и те, которые образуются из мигрировавших из кровотока моноцитов. Тест микроальбуминурия отражает «замусоривание» межклеточной среды малым биологическим «мусором», а повышение содержания в плазме крови членов семейства интерлейкинов, активация окисления белков активными формами O_2 и повышение концентрации С-реактивного белка отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором».

Биологическим реакциям, которые также задействованы в реализации *in vivo* биологической функции эндозекологии, являются: а) биологическая реакция гидродинамического (гидравлического) артериального давления (АД); б) биологическая реакция физиологической денатурации эндогенных протеинов активными формами O_2 ; в) реакция транцитоза; г) биологическая реакция гипертермии; д) реакция апоптоза [43], ж) реакция врожденного и з) приобретенного иммунитета [52]. Для активации биологической реакции экскреции, удаления из межклеточной среды малого биологического «мусора» в нефроне необходимо увеличить гидравлическое давление над базальной мембраной гломерул. В силу этого накопление в межклеточной среде малого биологического «мусора» всегда инициирует повышение АД [35]. Когда не сформировавшиеся апоВ-100 лиганды ЛПНП становятся в крови большим «мусором», они подлежат утилизации оседлыми макрофагами в локальном пуле интерстициальной ткани. Эта ткань для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды располагается в интима артерий эластического типа. Однако, чтобы Толл-рецепторы на мембране макрофагов признали безлигандные ЛПНП «не своими», их надо вначале физиологично денатурировать. Это функцию *in vivo* исполняют циркулирующие нейтрофилы в физико-химической реакции «респираторного взрыва» [33]: они образуют и секретируют в межклеточную среду активные формы O_2 , которые на поверхности цитозольных белков и ЛПНП в крови формируют афизиологичные антигенные эпитопы и инициируют функцию системы комплемента [8]. Это фрагмент биологической реакции воспаления, синдрома системного воспалительного ответа. Активация функции нейтрофилов и секреция активных форм O_2 всегда вторична и зависит от количества «мусора» (субстрата) в межклеточной среде, который надо физиологично денатурировать.

В интиму артерий из кровотока безлигандные ЛПНП переносят клетки монослоя эндотелия при реализации биологической реакции транцитоза [44]. Она стала функционировать на поздних ступенях филогенеза, после формирования замкнутой системы кровообращения, путем объединения более ранних аутокринных реакций эндо- и экзоцитоза. Активация биологической реакции транцитоза происходит пропорционально количеству в межклеточной среде эндогенных флогенов или экзогенных патогенов [34]. Активирует филогенетически позднюю реакцию транцитоза столь же поздняя биологическая реакция АД. Чем больше биологического «мусора» надо вывести из сосудистого русла в интиму, в пул РСТ, тем больше повышается АД в пределах физиологичных зна-

чений и выше. Ранее не было упоминаний о такой биологической функции как эндозеология [15], однако можно полагать, что сходное понятие положено К. Рокитанским [17] в основу гуморальной теории патологии. Согласно этому, причиной большого числа болезней являются нарушения состава крови – дискразии; патоморфологические изменения же являются результатом сосредоточения дискразий в органах и тканях. Дискразии образовывали вторичный патологический очаг – «местную» болезнь, которая и определяла все клинические проявления. «Место сосредоточения кразы зависит от особенностей ее отношения к известным органам и тканям при содействии со стороны нервной системы: форма, в которой сосредоточивается краза – есть гиперемия и застой...» [16]. Мы полагаем, что «кразами» могут быть разные по этиологии эндогенные флогогены и инфекционные патогены, которые из межклеточной среды собирают и утилизируют пулы интерстициальной РСТ в разных органах, в том числе и в интима артерий эластического типа. Вероятно, с времен К. Рокитанского и его дискразий в клинике стал популярен термин «дизрегуляция» [1, 29].

2.3. Биологическая функция адаптации и патогенез атеросклероза. Реализуют ее: а) биологическая реакция стресса; б) биологическая реакция компенсации и в) биологическая реакция врожденного иммунитета. Заметим, что биологическая реакция стресса филогенетически ранняя, гуморально регулируемая, которая реализована и на аутокринном уровне. Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы на уровне как клеток, так и организма. Биологическую реакцию краткосрочной адаптации клетки реализуют путем синтеза спирта холестерина; они конденсируют его в плазматической мембране и отгораживаются на время от ставшей афизиологичной внешней среды. Биологическую реакцию долгосрочной адаптации к понижению в филогенезе температуры окружающей среды клетки реализуют путем синтеза более длинноцепочечных и более ненасыщенных ЖК, изменяя этим физико-химические параметры плазматической мембраны [31]. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [42], который *in vivo* контролирует соответствие биологической реакции воспаления степени действия инициирующих факторов – эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов. Биологической реакцией является и синтез клетками семейства белков теплового шока, белков-шаперонов, с целью сохранения третичной (и четвертичной) структуры физиологично наиболее важных протеинов при биологической реакции стресса. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, остается шлейф белков-шаперонов большой молекулярной массы, которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. И это не могло быть принято во внимание при формировании девяносто лет назад Г. Ф. Лангом [6] нейрогенной теории артериальной гипертензии.

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации как биологической функции эндозеологии, так и адаптации. Связывание липополисахаридов – токсинов грамотрицательных бактерий с липополисахаридсвязующим белком есть реакция врожденного иммунитета, но далее удаление из межклеточной среды образуемого биологического «мусора» осуществляет биологическая функция эндозеологии. Биологическая реакция патологической компенсации составляет, мы полагаем, основу патогенеза атеросклероза [22]. При алиментарном дефиците эссенциальных полиеновых ЖК или блокаде биодоступности их для

РСТ клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из физиологичных эйкозапентаеновой и арахидоновой эссенциальных полиеновых ЖК, а из эндогенной ненасыщенной дигомо- γ -линоленовой ЖК [47]. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены типа 1 являются афизиологичными; это биологическая реакция патологической компенсации нарушает регуляцию каждой из клеток *in vivo*; это и есть атеросклероз с его многообразными клиническими проявлениями. Основным симптомом атеросклероза является формирование атероматоза интимы артерий эластического типа [5].

2.4. Биологическая функция локомоции и филогенез артериального русла. Сформировалась она далеко не на ранних ступенях филогенеза, когда гуморальная регуляция метаболизма в основном была завершена. В ходе становления функции локомоции сформировалась: а) замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; б) скелетные поперечнополосатые миоциты; в) специализированные адипоциты и г) система ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение энергией биологической функции локомоции. ИНС, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной и паракринной регуляцией, тесно с ними взаимодействует, но повлиять на процессы регуляции, которые сформировались на более ранних ступенях филогенеза, ИНС не может. Результатом становления *in vivo* системы ИНС явилось: формирование β -клеток в островках Лангерганса, которые синтезируют и запасают ИНС; образование апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые стали переносить направленно к скелетным миоцитам ЖК как субстраты для окисления в митохондриях и наработки АТФ; формирование пула инсулинзависимых клеток, которыми являются скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты.

ИНС начал: а) активировать синтез и запасать субстраты для наработки клетками энергии (синтеза АТФ); б) усиливать пассивное поглощение клетками неэтерифицированных ЖК в форме НЭЖК из ассоциатов АЛБ + НЭЖК в межклеточной среде [49]; в) активировать синтез гликогена; г) усиливать ферментные реакции липогенеза – синтез из ГЛЮ пальмитиновой насыщенной ЖК (Пальм н-ЖК), мы полагаем, «гидрофобной формы» ГЛЮ; д) активировать синтез *in vivo* из Пальм н-ЖК ненасыщенной олеиновой моноеновой ЖК (моно-ЖК) и ж) этерифицировать ЖК в физиологичные олеиновые ТГ. Одновременно ИНС блокирует липолиз, гидролиза триглицеридов (ТГ) с освобождением НЭЖК и β -окисление ЖК в митохондриях. Несмотря на многостороннее действие, ИНС реализует одну биологическую функцию – обеспечение энергией биологической функции локомоции. При этом эссенциальная артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени – это, по большому счету, нарушения одной биологической функции – функции локомоции.

3. Паракринные сообщества клеток и регуляция метаболизма. На ранних ступенях развития многоклеточных организмов при начале функциональной специализации *in vivo* стали формироваться ассоциаты клеток – паракринные, локальные, гуморально регулируемые сообщества. Как только одна из клеток оказалась изолированной от внешней среды и сформировался пул межклеточной жидкости, встали вопросы: как этой клетке реализовать биологическую функцию трофологии, биологическую реакцию экзотрофии; как поддерживать «чистоту» межклеточной среды (биологическая функ-

ция эндоэкологии); кто будет поддерживать в межклеточной среде оптимальную концентрацию субстратов, биологическую функцию гомеостаза; как организовать циркуляцию межклеточной среды – локальную гидродинамику [23]. Со времени Р. Вирхова все мы придерживаемся клеточной теории и все, что происходит *in vivo*, рассматриваем как функцию клеток. Регуляция клетки происходит на аутокринном уровне; каждая даже специализированная клетка сохранила все функции, которые она реализовала, будучи одноклеточной [45]. Каковы же были те ранние формы функционального взаимодействия, которые позже стали структурными и функциональными единицами будущих органов. В клеточной теории Р. Вирхова о паракринных сообществах клеток упоминания нет, хотя и указано, что между клетками и органами существуют структуры, «которые также составлены из клеточных элементов и представляют собой, таким образом, опять-таки множественные единицы, состоящие из бесчисленных элементарных организмов» [3]. Этими-то элементами, структурными и функциональными единицами и являются филогенетически ранние паракринные сообщества клеток.

Паракринное сообщество в нашем представлении – это функциональные ассоциаты трех видов клеток: специализированных клеток, которые определяют функцию сообщества; клеток локального перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют локальную гидро-, лимфо- и гемодинамику в сообществе и клеток РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндоэкологии и регулируют метаболизм на паракринном уровне. Субстраты для биологической функции трофологии и гомеостаза клетки сообщества поглощают из межклеточной среды. Ранними гуморальными медиаторами паракринных сообществ стали производные ω -3 С 20:5 эйкозапентаеновой эссенциальной полиеновой ЖК – простаголандины: простагландины, тромбоксаны и лейкотриены типа 3; они же регулируют и функцию локальных перистальтических насосов, инициируя синтез оксида азота (NO) как вазодилатора и пептид эндотелина как вазоконстриктора. Функциональные потребности паракринных сообществ составили основу гуморальной регуляции и параметров перфузии. Паракринные сообщества не были отделены друг от друга, и, чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия ограничено долями секунды [2]. *In vivo* нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме, естественно, ИНС, действие которых не было бы отработано на уровне паракринных сообществ. Так, после аутокринной регуляции *in vivo* произошло формирование второго уровня регуляции метаболизма – на уровне паракринных сообществ и позже органов.

Паракринным сообществом является нефрон; это функциональное единение трех видов клеток: функционально дифференцированного эпителия капилляра нефрона; афферентной и эфферентной артериолы – локального перистальтического насоса и паратубулярной интерстициальной ткани. Клетки юкстагломерулярного аппарата и *macula densa* – филогенетически более поздние части нефрона. Из паракринных сообществ состоят все органы *in vivo*; при этом принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамики во всех сообществах *in vivo* (система ренин–ангиотензин II) являются одинаковыми. Миллионы лет паракринные сообщества функционировали в условиях незамкнутого кровообращения в едином пуле межклеточной среды; перфузию и реализацию функций обеспечивали локальные перисталь-

тические насосы – артериолы мышечного типа. Они не имели интимы, и их функцию регулировали гуморально самими паракринными сообществами. Это продолжалось, пока не началось формирование биологической функции локомоции, функции движения. В биологической функции локомоции произошло формирование замкнутой системы кровообращения, сосудисто-сердечной системы.

Произошло это путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, при формировании артерий эластического типа и центрального насоса замкнутой системы – сердца [30]. Если быть внимательным, сердце – многокамерный, клапанный, циклический, конструктивно совершенный и саморегулирующийся насос. В принципе это до неузнаваемости измененная в филогенезе, но все-таки артериола мышечного типа. При этом артериальное русло стало состоять из двух функционально разных частей: филогенетически позднего, проксимального отдела (сердце и артерии эластического типа) и филогенетически раннего – дистального отдела, артериол мышечного типа. Функцию проксимального отдела регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его функции является величина АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; тестом его функции является определение эндотелийзависимой (потокзависимой) вазодилатации. Пул интерстициальной РСТ для замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды локализован в интима артерий эластического типа. В замкнутой системе большой «мусор» из сосудистого русла в интиму артерий эластического типа переносят клетки эндотелия путем биологической реакции транскрипции, фагоцитируют же и утилизируют его оседлые макрофаги интимы.

3. *Регуляция АД в паракринных сообществах и на уровне организма; патогенез эссенциальной артериальной гипертензии.* Вне биологической функции локомоции сердце в проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа, призвано докачать кровь до дистального отдела, до артериол мышечного типа. Далее паракринные сообщества *in vivo*, локальные перистальтические насосы, сами осуществляют перераспределение кровотока (перфузии) между тканями и органами; сформируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку. Согласно описанному нами методологическому приему биологической «субординации», филогенетически более позднее сердце и сосудодвигательный центр не могут оказывать дифференцированное влияние на функцию локальных перистальтических насосов. В каждый момент состояние дистального отдела артериального русла является отражением функциональной активности органов и тканей, оптимальной величины перфузии, включая физиологическую, динамическую величину периферического сопротивления кровотоку. В дистальном отделе артериального русла, в паракринных сообществах, физиологичным для перистальтических насосов состоянием является сокращение. Вызвано оно секрецией клетками эндотелия пептида эндотелина при отсутствии секреции NO; между секрецией монослоем эндотелия медиаторов эндотелина и NO существуют реципрокные взаимоотношения. В силу этого полный объем дистального отдела артериального русла, примерно в 20 л, удается заполнить в 3–4 раза меньшим объемом крови. При этом объемные параметры проксимального отдела артериального русла являются постоянными [21].

При реализации биологической функции локомоции, функции интенсивного движения, доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. В этих условиях синхронно с сокращениями миокарда функционируют синхронно с сокращениями миокарда. Когда пульсовая волна достигает дистального отдела, артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции кровообращения, механизмы потокзависимой вазодилатации [39]. Используя реакцию сдвига на эндотелии, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия формируют волну вазодилатации [11], которая опережает пульсовую волну и сопровождает ударный объем крови, доводя ее до малой по диаметру артериол и обменных капилляров. Вне физической активности, согласно методологическому приему биологической субординации, параметры гемодинамики и АД определяет функция дистального отдела артериального русла, т. е. состояние кровотока в паракринных сообществах. Именно они формируют такие параметры, как объем сосудистого русла и величина периферического сопротивления кровотоку.

При формировании локальных патологических процессов в паракринных сообществах клеток взаимоотношения процессов регуляции в дистальном и проксимальном отделах артериального русла становятся не столь безоблачными. При разных по этиологии нарушениях биологической функции трофологии, гомеостаза или эндоэкологии всего в нескольких паракринных сообществах последующее формирование локальной биологической реакции воспаления быстро меняет параметры дистального отдела артериального русла. Активация продукции активных форм O_2 в очаге воспаления *in situ* блокирует доступность NO для гладкомышечных клеток и нарушает реакцию эндотелийзависимой вазодилатации. Как следствие этого увеличивается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Для того, чтобы перфузия клеток в сообществах оставалась на физиологичном уровне и в условиях биологической реакции воспаления, сердцу приходится увеличивать АД в проксимальном отделе артериального русла пропорционально нарушению реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Это можно расценивать как реакцию компенсации, биологической функции адаптации. И если деструкция клеток, замусоривание межклеточной среды большими эндогенными флогенами и биологическая реакция воспаления продолжают, компенсация центральным насосом функции периферических насосов, повышенного периферического сопротивления кровотоку становится постоянной. Стабильным при этом становится и повышенный уровень АД [24].

Возможно, что в нескольких паракринных сообществах *in vivo* по каким-то причинам произошло нарушение перфузии, биологической функции гомеостаза и клетки испытывают дефицит, к примеру, O_2 или ГЛЮ. В этой ситуации можно полагать, что механизмы регуляции метаболизма на уровне организма, интероцептивная эфферентная сигнализация по волокнам вегетативной нервной системы достигает ядер продолговатого мозга и далее сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга достигает сердца, инициирует увеличение ударного объема и частоту сердечных сокращений, повышая АД в пределах физиологичных величин в проксимальном, далее дистальном отделе артериального русла. Увеличением перфузии, биологической функции адаптации, биологическая реакция компенсации устраняет нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии. Однако, если не локальная, а системная компенсация на-

рушенной перфузии в паракринных сообществах, увеличение АД, продолжается длительное время, это приводит к нарушению локальной гидродинамики в паракринных сообществах почек, в нефроне; в сообществах клеток головного мозга и в функциональных сообществах клеток легких. Нарушение функции происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями, поражение которых столь часто можно наблюдать в клинике у пациентов с артериальной гипертонией.

Увеличение гидродинамического давления в афферентной и эфферентной артериолах мышечного типа в паракринном сообществе может привести к нарушению собственной гидродинамики нефрона, которая в филогенезе сформировалась намного ранее гемодинамики большого круга кровообращения. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и далее в афферентной артериоле над базальной мембраной может увеличить фильтрацию в такой степени, что она может стать выше возможностей реабсорбции субстратов из локального пула первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. В конечном итоге это может привести к потере части локального пула первичной мочи и единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не произошло, на уровне паракринной регуляции нефрона происходит активация механизмов тубулогломерулярной обратной связи. При этом собственная регуляция нефрона не позволяет уровню гломерулярной фильтрации превысить возможности пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную обратную связь в нефроне конечный продукт каскада реакций протеолиза: ренин \rightarrow ангиотензиноген \rightarrow ангиотензинпревращающий фермент \rightarrow ангиотензин I \rightarrow ангиотензин II. Последний как вазоконстриктор, действуя на паракринном уровне, понижает гидродинамическое давление над базальной мембраной гломерул путем спазмирования локального перистальтического насоса нефрона, которым является афферентная артериола. Действие ангиотензина II снижает (нормализует) гломерулярную фильтрацию, локальную гидродинамику и функцию нефрона. Однако при этом происходит увеличение периферического сопротивления кровотоку и далее следует более выраженное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Так формируется прочный круг, в результате которого постепенно происходит склероз гломерул, гибель нефронов и параллельно развитие интерстициального нефроза [35].

Подобное же несоответствие механизмов регуляции АД на уровне организма и в филогенетически ранних паракринных сообществах происходит и в ткани легких. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществ легких, в стенке альвеол. Однако параллельно увеличению скорости кровотока снижается диффузия газов – O_2 и CO_2 через бислой клеток эндотелий–пневмоциты с развитием состояния гипоксии и гиперкапнии. И опять механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ легких активируют механизмы обратной связи, спазмируют легочные артериолы мышечного типа (перистальтические насосы сообществ), ликвидируют гипоксию и нормализуют в крови легочных вен парциальное давление O_2 и CO_2 . Однако при этом происходит повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе и ожидаемая реакция сердца и проксимального отдела артериального русла.

Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга в ответ на увеличение АД в проксимальном отделе артериаль-

ного русла. Повышение АД в артериолах мышечного типа – паракринных сообществах мозга – приведет к увеличению давления спинно-мозговой жидкости, чему сообщества клеток будут усиленно противостоять, спазмируя собственные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа. Происходит формирование синдрома Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла приводит к падению скорости кровотока в артериолах мозга [32]; этот феномен известен с 1903 г. Р. Вирхов писал, что «в количественном и качественном отношении питание является результатом деятельности клетки, причем, разумеется, она находится в зависимости от количества и качества достижимого для нее питательного материала. Но при этом она несколько не принуждена принимать в себя все, что бы и сколько бы к ней не притекало».

Еще Р. Вирхов обратил внимание на то, «что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде, не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства» [3]. Этими словами, в плане активного и пассивного поглощения клетками разных субстратов, выражена реализация разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза и эндозкологии. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы регуляции перфузии во всех паракринных сообществах *in vivo* одни и те же: это каскад реакций протеолиза ренин → ангиотензин II. К какому же разделу клинической медицины относится биологическая реакция гидродинамического АД? На основании того, что АД является одной из основных в реализации биологических функций гомеостаза, эндозкологии и адаптации, повышение АД в проксимальном отделе сосудистого русла относится ко всем без исключения разделам клинической медицины, но измеряют АД чаще кардиологи; поэтому повышение АД относят к кардиологии. АД является, в первую очередь, тестом нарушенного метаболизма той биологической реакцией, которая призвана компенсировать нарушения метаболизма путем усиления перфузии, в частности в паракринных сообществах. Раздельная регуляция функции двух отделов артериального русла – филогенетически раннего дистального, артериол мышечного типа (миллионов локальных перистальтических насосов) и более позднего проксимального отдела (сердца и артерий эластического типа) явилась причиной того, что регуляцию метаболизма на уровне организма, как и патогенез эссенциальной артериальной гипертензии, стали определять *in vivo* их функциональные несоответствия.

Основу патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии составляют нарушения биологических функций гомеостаза, экзотрофии, эндозкологии, адаптации и функции продолжения вида. Именно поэтому столь велика в популяции частота эссенциальной артериальной гипертензии во всех развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ разных органов в дистальном отделе артериального русла. И только позже, когда в порядке компенсации происходит повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и формируется несоответствие регуляции на уровне паракринных сообществ и организма, в процесс вторично вовлекаются органы-мишени; ими являются почки, легкие, головной мозг и сердце, которое вынуждено работать «на износ». Несоответствие регуляции метаболизма на уровне организма и в паракринных сообществах клеток является основой патогенеза такой «метаболической пандемии», как эссенциальная артериальная гипертензия.

После формирования биологической реакции локомоции и когнитивной функции (интеллекта) оказалось, что возможностями филогенетически поздней регуляции метаболизма на уровне организма, которых бы не было в паракринных сообществах клеток, не столь уж много. И это, главным образом, не химические и биохимические, а физические факторы, которыми являются: а) системное повышение АД; б) температура тела и гипертермия; в) электрическое проведение сигнала по нервным волокнам вегетативной нервной системы и г) активация транцитоза – взаимоотношения между локальными пулами межклеточной среды. Возможно, существуют еще и иные физические способы регуляции, о которых мы можем пока только догадываться. Эффективным способом регуляции нарушения биологических функций является АД; почки не регулируют АД, системное повышение АД при патологии почек – это стремление на уровне организма хоть в какой-то мере компенсаторно восстановить функцию паракринных сообществ нефрона путем увеличения гидравлического давления над гломерулярной мембраной. При этом активация системы ренин → ангиотензин II является не более чем компенсаторной реакцией в ответ на действие афизиологического повышения АД, вызванного, вероятно, интероцептивной сигнализацией. Это глубоко патологическое состояние, с одной стороны, приводит к гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности, с другой – к прогрессированию гломерулосклероза и хронической недостаточности почек.

4. *Становление биологических функций на ступенях филогенеза; патогенез синдрома резистентности к инсулину.* «И сотворил бог человека по образу своему, по образу Божию сотворил мужчину и женщину; сотворил их. И благословил их Бог и сказал им плодитесь и размножайтесь... И был вечер, и было утро: день шестой» (Ветхий завет, Первая книга Моисея. Бытие). Многие из нас представляют себе, что человек создан единожды, сразу, «по образу и подобию». По сути же, нашими «ранними предками» миллионы лет назад явились простейшие, такие как известная всем сенная палочка, «туфелька», *Paramecia caudatum*. Уже в аутокринной регуляции у простейших заложены основы биологических функций, биологических реакций и дифференцированных клеток. Развитие каждой из биологических функций и реакций, паракринных сообществ и органов происходило на протяжении миллионов лет, и сколько было сформировано вариантов сказать трудно; информация о наиболее важных этапах становления структуры и функции заложена в геноме каждой из специализированных клеток [51]. Поэтому теория патологии обязательно включает филогенетическую составляющую.

Становление каждой биологической функции и биологической реакции происходило на протяжении миллионов лет при формировании многих вариантов, которые, согласно биологическому принципу преемственности в филогенезе, формируются в процессе совершенствования того, что сделано на более ранних ступенях филогенеза. Наиболее поздно в филогенезе начато становление биологической функции локомоции. Функция локомоции инициировала формирование: а) замкнутой системы кровообращения и сосудисто-сердечной системы; б) сердца как центрального насоса; в) поперечнополосатой скелетной мускулатуры; г) адипоцитов и специализированной, гуморально регулируемой жировой ткани – РСТ и д) системы ИНС. Биологическая роль ИНС, мы полагаем, состоит в обеспечении субстратами для выработки энергии биологической функции локомоции. Для целей, которые

in vivo призван реализовать ИНС, ГЛЮ является явно неподходящим субстратом: энергетическая ценность ее низкая; она гидрофильна, это не позволяет сформировать активное поглощение ее клетками; большие количества гликогена негде депонировать. Поэтому ИНС все внимание «уделил» ЖК: они гидрофобны, клетки способны активно их поглощать; энергетическая ценность ЖК высока; депонировать их *in vivo* можно в неограниченном количестве. Однако углеводы часто являются основным субстратом пищи. Если ГЛЮ трудно депонировать, надо окислять ее в митохондриях в первую очередь и оставшееся количество перевести в форму, в которой ГЛЮ можно запасать. Такой формой является Пальм н-ЖК, которая далее при действии может быть превращена в олеиновую моно-ЖК. Однако активировать окисление ГЛЮ в митохондриях для ИНС оказывается не столь просто.

Если мы с учетом ранних ступеней филогенеза расставим все субстраты окисления митохондриями в порядке убывания: константы скорости реакции, образования ацетил-КоА и синтеза АТФ в цикле Кребса [25] получится следующая последовательность: 1) кетоновые тела – метаболиты самой короткой С4 масляной ЖК – бутирата (β -гидроксипутират и ацетоацетат); 2) короткоцепочечные С6–С10 н-ЖК; 3) среднецепочечные С12 и С14 н-ЖК; 4) длинноцепочечная С16:0 пальмитиновая (Пальм) н-ЖК, для которой во внутренней мембране митохондрии имеют специфичный транспортер карнитин-пальмитоилацилтрансферазу; 5) ω -9-эндогенная и ω -6-экзогенная С18:1 олеиновая моно-ЖК, которая при двойной связи ($-C=C-$) в цепи имеет высокую константу скорости окисления [10] по сравнению с Пальм н-ЖК и 6) последней является ГЛЮ. Становление этой последовательности, можно полагать, произошло еще в митохондриях прокариотов, и, согласно приему «биологической субординации» и биологическим «запретам» эволюции [14], она изменена быть не может.

Митохондрии самые древние из клеточных органелл; они имеют свой геном и еще неспирализованную ДНК; они начинают окислять ГЛЮ только при условии, что в цитозоле клеток нет субстратов с более высокой константой скорости реакции. ИНС усилит не только активированное (пассивное) поглощение клетками ГЛЮ через ГЛЮТ4, но и окисление ГЛЮ, в митохондриях, если в цитозоле не будет ни кетоновых тел, ни ЖК в форме полярных НЭЖК [50]. Митохондрии регулируются аутокринно; они не воспринимают медиаторы паракринных сообществ и ИНС. Поэтому, чтобы митохондрии начали окисление ГЛЮ, инсулину приходится блокировать липолиз в инсулинзависимых клетках (на уровне организма в адипоцитах) и понизить содержание в цитозоле всех ЖК и их метаболитов. Липолиз же на аутокринном уровне блокирует филогенетически ранняя гипергликемия в цитозоле при регуляции в цикле Рендла. В биологической функции экзотрофии, при постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии, ИНС а) ингибирует липолиз, б) лишает митохондрии возможности окислять кетоновые тела и короткоцепочечные ЖК, в) активирует поглощение клетками ГЛЮ и г) окисление ее в митохондриях. Одновременно клетки депонируют ЖК в форме ТГ для обеспечения энергией биологической функции локомоции. ИНС действует только в биологической реакции экзотрофии; при реакции эндотрофии β -клетки не секретируют ИНС. Следовательно, ИНС активирует окисление ГЛЮ в клетках путем регуляции метаболизма, в первую очередь ЖК; поэтому сахарный диабет можно с достаточным основанием именовать патологией метаболизма ЖК. Это в полной мере подтверждают эксперименты с D,L-аминокарнитином [38].

Что же такое резистентность к ИНС, инсулинорези-

стентность (ИР)? Мы полагаем, это патофизиологическое состояние, при котором нет нарушений ни секреции, ни действия ИНС в клетках. Однако действие ИНС что-то мешает; если убрать это «что-то», действие гормона и окисление митохондриями ГЛЮ сразу будет возобновлено. Этим «что-то» является повышение в межклеточной среде содержания НЭЖК. Основной причиной «бездействия» ИНС *in vivo* является формирование физиологических процессов на уровне паракринных сообществ клеток, при которых филогенетически более ранние гормоны активируют липолиз в филогенетически ранних клетках интерстициальной ткани. Эти клетки не имеют рецепторов к ИНС, и филогенетически поздний ИНС оказать на них регуляторное влияние не может. Активация липолиза в паракринных сообществах клеток и повышение в межклеточной среде концентрации НЭЖК блокирует окисление ГЛЮ, и ИНС ничего сделать не может. Основными причинами ИР являются: 1) изменение биологической функции адаптации и усиление действия тиреоидных гормонов, гормона роста, катехоламинов, глюкокортикоидов и эстрогенов, которые физиологично активируют гормонзависимую липазу в пуле интерстициальной РСТ паракринных сообществ, увеличивая содержание НЭЖК в межклеточной среде; 2) нарушение биологической функции эндоекологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами и активация биологической реакции воспаления, усиление липолиза в интерстициальной ткани и повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде паракринных сообществ [36]. Однако в условиях централизованного кровообращения межклеточная среда каждого паракринного сообщества стала частью единого пула среды, в котором и происходит повышение содержания НЭЖК.

При пассивном поглощении клетками НЭЖК и появлении их в цитозоле митохондрии сразу останавливают окисление ГЛЮ и начинают окислять НЭЖК [27]. Далее клетки уменьшают и пассивное поглощение ГЛЮ из межклеточной среды с формированием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Синдром ИР формируется на уровне организма, поскольку филогенетически поздний ИНС не может: блокировать липолиз в клетках РСТ паракринных сообществ, в которых его локально активируют филогенетически ранние гуморальные медиаторы, гормоны; понизить содержание в межклеточной среде АЛБ + НЭЖК; остановить пассивное поглощение клетками НЭЖК и предотвратить остановку окисления митохондриями ГЛЮ. Даже выраженная гиперинсулинемия не может ингибировать активность гормонзависимой липазы в интерстициальной ткани паракринных сообществ. Филогенетически ранние клетки не чувствительны к действию филогенетически позднего ИНС; у них просто нет рецепторов.

Рассмотрение этиологии и патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний с позиций биологических функций и биологических реакций при регуляции метаболизма *in vivo* на трех филогенетических уровнях позволяет:

- осознать, что основной патогенеза заболеваний, частота которых в популяции человека превышает 5–7%, является нарушение биологических функций и биологических реакций;

- понять общность механизмов становления в филогенезе патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии и ИР как несоответствия регуляции процессов гидродинамического АД и метаболизма ЖК, ГЛЮ на уровне организма и в паракринных сообществах;

- оценивать диагностическое значение тестов при

разных видах патологии не в рамках отдельных заболеваний, а с позиций биологических функций и реакций: микроальбуминурия – превышение фильтрации в гломерулах над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах; повышение уровня С-реактивного белка в крови – «замусоривание» межклеточной среды *in vivo* эндогенными флогенами (экзогенными патогенами) большой молекулярной массы и активация биологической реакции воспаления;

– рассматривать сахарный диабет, в первую очередь, как патологию метаболизма ЖК и, во вторую – как патологию метаболизма ГЛЮ;

– понять функциональное, клиническое и диагностическое значение двух филогенетически разных отделов артериального русла, роль АД как биологической реакции, которая вовлечена в реализацию многих биологических функций; осознать биологические основы нормализации столь часто повышенного АД.

Важно принимать во внимание положение, что любое биологическое исследование оправдывается оправданным только в том случае, если оно имеет эволюционный выход. Патогенез каждой из распространенных в популяции человека нозологической формы заболевания имеет длительный филогенетический анамнез. Для понимания этого нет ничего более практичного, чем хорошая теория (Д. И. Менделеев), теория патологии, единый алгоритм становления патогенеза для разных по этиологии нозологических форм заболеваний. Со времени, когда У. Гарвей ввел в медицину термин сердечно-сосудистая система, прошло более 400 лет. Термин широко используют в клинической медицине [37], однако как только мы начинаем говорить о регуляции, надо помнить, что в филогенезе произошло формирование не сердечно-сосудистой, а сосудисто-сердечной системы. Согласно методологическому подходу биологической субординации, при реализации биологической функции локомоции основную регуляторную роль исполняет сердце, проксимальный отдел артериального русла и симпатическая вегетативная нервная система. Вне биологической функции локомоции главенствующую роль в регуляции гемодинамики исполняет филогенетически ранний дистальный отдел артериального русла и механизмы регуляции на уровне паракринных сообществ клеток, а также парасимпатическая вегетативная нервная система.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н., Шубина О. И. // *Клин. мед.* – 2009. – № 8. – С. 67–71.
2. Вельков В. В. // *Мол. биол.* – 2002. – Т. 36, № 2. – С. 1–9.
3. Вирхов Р. *Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии.* – СПб., 1871.
4. Давыдовский И. В. *Вопросы локализации и органопатологии в свете учения Сеченова–Павлова–Введенского.* – М.: Медгиз, 1954.
5. Жданов В. С. // *Арх. пат.* – 1998. – № 6. – С. 3–8.
6. Исторические заметки. А. Л. Мясников и Г. Ф. Ланг (по воспоминаниям А. Л. Мясникова) // *Кардиол. вестн.* – 2006. – № 2. – С. 62–64.
7. Карпин В. В. *Основания теории патологии: философско-методологические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра философ. наук.* – Новосибирск, 2009.
8. Кашкин К. П., Дмитриева Л. Н. // *Клин. лаб. диагн.* – 2000. – № 7. – С. 25–32.
9. Климов С. В. // *Успехи соврем. биол.* – 2001. – Т. 121, № 1. – С. 3–22.
10. Лисицын Д. М., Разумовский С. Д., Тишинин М. А., Титов В. Н. // *Бiol. экспер. биол.* – 2004. – Т. 134, № 11. – С. 117–119.
11. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. *Механочувствительность артериального эндотелия.* – Тверь: Триада, 2005.
12. Парахонский А. П. // *Успехи соврем. естествознания.* – 2006. – № 9. – С. 85–87.
13. Повзун С. А., Мальков П. Г., Франк Г. А. // *Арх. пат.* – 2010. – № 1. – С. 6–11.
14. Реутов В. П., Шехтер А. Н. // *Успехи физиол. наук.* – 2010. – Т. 180, № 4. – С. 394–414.
15. Розенберг Г. С. // *Успехи соврем. биол.* – 2005. – Т. 125, № 1. – С. 14–27.
16. Рокитанский К. *Руководство к общей патологической анатомии.* – М.: Медгиз, 1949.
17. Сточик А. М., Пальцев М. А., Затравкин С. Н., Сточик А. А. // *Вестн. РАМН.* – 2011. – № 2. – С. 40–52.
18. Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В. *Краткий очерк теории эволюции.* – М.: Наука, 1977.
19. Титов В. Н. // *Вестн. РАМН.* – 2003. – № 8. – С. 40–43.
20. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435–452.
21. Титов В. Н. // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 389–400.
22. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2009. – Т. 129, № 2. – С. 124–143.
23. Титов В. Н. // *Вестн. Санкт-Петербургск. ун-та.* – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 5–22.
24. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2010. – Т. 130, № 3. – С. 237–257.
25. Титов В. Н. // *Успехи соврем. биол.* – 2012. – Т. 132, № 1. – С. 52–69.
26. Царегородский Г. И. // *Вестн. РАМН.* – 2003. – № 3. – С. 36–39.
27. Циммерман Я. С. // *Клин. мед.* – 2011. – № 3. – С. 4–9.
28. Чазов Е. И. // *Тер. арх.* – 1998. – № 9. – С. 9–16.
29. Чазов Е. И. // *Кардиол. вестн.* – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 5–9.
30. Яновский М. В. // *Научная медицина.* – 1923. – № 1. – С. 126–133.
31. Avery S. V., Lloyd D., Hawood J. L. // *Biochem. J.* – 1995. – Vol. 312. – P. 811–816.
32. Dickinson J. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1923–1925.
33. Dmitriev L. F., Titov V. N. // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9, N 2. – P. 200–210.
34. Finlay D., Cantrell D. A. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 109–117.
35. Gupta V., Sachgeva S., Khan A. S., Hague S. F. // *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* – 2011. – Vol. 22, N 1. – P. 97–103.
36. Hue L., Taegtmeier H. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 297. – P. 578–591.
37. Jean-Louis G., Zizi F., Clark L. T. et al. // *J. Clin. Sleep Med.* – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 261–272.
38. Jenkins D. L., Griffin O. W. // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 14748–14755.
39. Khayutin V. M., Nikolsky V. P., Rogoza A. N., Lukoshkova E. V. // *Acta Physiol. Scand.* – 1993. – Vol. 148, N 3. – P. 295–304.
40. Kitano H. // *Science.* – 2002. – Vol. 295. – P. 1662–1664.
41. Loscalzo J., Kohane I., Barabasi A. L. // *Mol. Syst. Biol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 124–132.
42. Marks A. R. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 2. – P. 41–43.
43. Moley K. H., Mueckler M. M. // *Apoptosis.* – 2000. – Vol. 5, N 2. – P. 99–105.
44. Muller-Marschhausen K., Waschke J., Drenckhahn D. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 324–332.
45. Porta A., Eletto A., Torok Z. et al. // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192, N 7. – P. 1999–2005.
46. Quehenberger O., Dennis E. A. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1812–1823.
47. Ramsey S. A., Gold E., Aderem A. // *EMBO Mol. Med.* – 2010. – Vol. 2, N 3. – P. 79–89.
48. Robins H. J., Longo W. // *Care Med.* – 1999. – Vol. 25. – P. 898–900.
49. Steinberg H. O., Tarshoby M., Monestel R. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1230–1239.
50. Stubbs P. J., Laycock J., Alaghband-Zadeh J. et al. // *Clin. Sci.* – 1999. – Vol. 96, N 6. – P. 589–595.
51. Yuan X., Zhang J., Wang Y. // *Trans. Nanobiosci.* – 2010. – Vol. 9, N 4. – P. 232–241.
52. Zak D. E., Aderem A. // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 227, N 1. – P. 264–282.

БИОХИМИЯ

© В. Н. ТИТОВ, 2012

УДК 612.015.3:612.76

В. Н. Титов

РЕГУЛЯЦИЯ ИНСУЛИНОМ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ, А ЗАТЕМ ГЛЮКОЗЫ В РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛОКОМОЦИИ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

Становление на поздних ступенях филогенеза биологической функции локомоции, системы инсулина и наиболее рано сформированная функция митохондрий позволяют расположить все окисляемые ими субстраты в следующей последовательности: а) метаболиты С4 масляной жирной кислоты (ЖК) — кетоновые тела; б) короткоцепочечные С6—С10; в) пальмитиновая (Пальм) ЖК со специфичным транспортером; г) глюкоза. Митохондрии начнут окислять глюкозу тогда, когда в цитозоле не останется кетоновых тел, не будет короткоцепочечных ЖК и Пальм-насыщенной (н)-ЖК. Изменить функциональные свойства наиболее ранних в филогенезе митохондрий филогенетически поздний инсулин в соответствии с биологическим принципом субординации не может. Для того чтобы заставить митохондрии начать окисление глюкозы, инсулин вначале ингибирует во всех клетках биохимические реакции, в которых происходят освобождение полярных неэтерифицированных ЖК и образование их полярных метаболитов. Столь же выраженную и длительную гипогликемию в межклеточной среде, как и инсулин, вызывает DL-аминокарнитин; он специфично ингибирует активность карнитин-пальмитоил ацилтрансферазу и поступление в митохондрии ацил-КоА. Выраженное снижение содержания ЖК и их метаболитов в матрице вынуждает митохондрии окислять глюкозу. Можно обоснованно полагать, что по такому же филогенетически древнему принципу — ингибирование активности карнитин-пальмитоил ацилтрансферазы, уменьшение образования метаболитов С4 ЖК (кетоновые тела), короткоцепочечных метаболитов Пальм-н-ЖК и олеиновой моноеновой (моно) ЖК — происходит и реализация действия филогенетически позднего инсулина. Первое действие инсулина в условиях гипергликемии, биологической реакции экзотрофии направлено на регуляцию метаболизма ЖК, и только второе — на метаболические превращения глюкозы. Поэтому есть основания рассматривать сахарный диабет как нарушение метаболизма в первую очередь н-ЖК и моно-ЖК, а во вторую — метаболизма глюкозы. Если инсулин не сможет понизить в цитозоле содержание липидных субстратов окисления инсулина, митохондрии не станут окислять глюкозу. При этом независимо от этиологических факторов формируется единый по патогенезу синдром резистентности к инсулину, при котором митохондрии физиологически не хотят окислять глюкозу, если есть возможность окислять ЖК и их полярные метаболиты.

Ключевые слова: инсулин, метаболизм, жирные кислоты, глюкоза, локомоция

V.N. Titov

THE INSULIN REGULATION OF METABOLISM OF FAT ACIDS AND GLUCOSE NEXT IN THE REALIZATION OF BIOLOGIC FUNCTION OF LOCOMOTION

The becoming at the late stages of phylogeny of the biologic function of locomotion, insulin system and the earliest formed function of mitochondria make it possible to align all oxidized substrates in the following sequence: a) fatty acid metabolites C4 - ketone bodies; b) butyric fatty acid short-chained metabolites C6-C10; c) palmitic fatty acid with specific carrier; d) glucose. The mitochondria will begin to oxidize glucose if there will be no ketone bodies in cytosol and no remains of short-chained fatty acids and palmitic fatty acid. According to "the biologic subordination principle" phylogenically late insulin can't change the functional characteristics of the phylogeny earliest mitochondria. To "force" the mitochondria starting to oxidize glucose first of all the insulin is to inhibit the biochemical reactions in all cells where releasing of polar non-etherified fatty acids and formation of their polar metabolites occurs. As in case of insulin, the same marked and prolonged hypoglycemia is induced by DL-aminocarnitine. This substance specifically inhibits both activity of carnitine-palmitoacylaminotransferase and flux of acyl-CoA in mitochondria. The pronounced decrease of fatty acids content and their metabolites in matrix force mitochondria to oxidize glucose. It is possible to be validly of opinion that the same phylogenically ancient principles as inhibition of activity of carnitine-palmitoacylaminotransferase, decrease of formation of fatty acid metabolites C4 (ketone bodies), short-chained metabolites of palmitic fatty acid and olein mono fatty acid are applied in realization of phylogenically late insulin effect. The first insulin effect in the hypoglycemia and biologic exotrophy reaction conditions is targeted to the regulation of fatty acids metabolism. Only second insulin effect is targeted to the glucose metabolic transformation. Therefore, there is a background to consider the diabetes mellitus primarily as a disorder of metabolism of unsaturated and mono fatty acids and only secondary and only then as a disorder of glucose metabolism. If insulin will not be able to decrease in cytosol the content of lipid substances of oxidation of insulin the mitochondria will not oxidize glucose. At that, a pathogenesis uniform syndrome of resistance to insulin is formed independently of etiologic factors. Under these conditions the mitochondria physiologically "don't want" to oxidize glucose a possibility exists to oxidize fatty acids and their polar metabolites.

Key words: insulin, metabolism, fatty acid, glucose, locomotion

Почти за вековую историю познания инсулина анатомами и эмбриологами, физиологами и биохимиками, молекулярными биологами и клиницистами опубликованы тысячи статей. Однако и в настоящее время сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее распространенных патологий и одной из основных причин смертности

во всех индустриально развитых странах. К тому же мы не до конца поняли функциональные взаимоотношения в системе гуморальной, позже гормональной регуляции, о чем свидетельствуют термин «контринсулярные» гормоны и функциональное противопоставление гуморальных регуляторов. Заметим, что при СД *in vivo* происходят ком-

пенсация низкого содержания глюкозы в цитозоле клеток (гликопения), нормализация биологической функции гомеостаза; в то же время клиницисты стараются понизить концентрацию глюкозы в межклеточной среде, т. е. нормализовать в первую очередь биологическую функцию эндозологии. Не до конца выяснена биологическая целесообразность того, что инсулин регулирует метаболические превращения в клетках не глюкозы, а в первую очередь липидов – насыщенных и моноеновых жирных кислот (н-ЖК и моно-ЖК). Одновременно инсулин не оказывает влияния на перенос, поглощение и метаболизм в клетках эссенциальных полиеновых ЖК (ЭС-поли-ЖК) [31].

Со свойственной ему первичной структурой инсулин функционирует у позвоночных, хотя пептиды с инсулин-подобной активностью присутствуют в ткани моллюсков в форме инсулинподобного ростового фактора. Используя технику рекомбинации ДНК, наличие инсулинподобного фактора роста выявили в тканях насекомых и нематод [21]. И инсулин, и два его пептида, предшественника в эволюции, происходят из одного общего гена; они имеют гомологичность первичной структуры, которая превышает 50%; это относится к последовательности аминокислотных остатков в обеих цепях гормона. У всех позвоночных инсулин синтезируют эндокринные клетки поджелудочной железы, которые образованы из эктодермального зародышевого листка и развиваются вместе с тонкой кишкой. Синтез инсулина происходит в форме проинсулина, и после удаления сигнального пептида (С-пептид) образуется гормонально активная молекула с четвертичной структурой. Структура инсулина консервативна; на протяжении более 400 млн лет между ранними рыбами и человеком в ней сохранена последовательность более 61% аминокислотных остатков; столь же высока степень консерватизма для рецептора к инсулину и его предшественников на плазматической мембране. Для всех позвоночных характерно анаболическое действие инсулина.

Мы предлагаем при рассмотрении регуляции метаболизма *in vivo* исходить из того, что на разных ступенях филогенеза, от простейших до *Homo sapiens*, произошло формирование трех последовательных уровней регуляции: а) аутокринного – в каждой из клеток; б) паракринного – на уровне специализированных клеточных сообществ функционально разных клеток – предшественников органов (специализированные клетки + локальный перистальтический насос + интерстициальные клетки); на уровне организма, гуморальных нейросекреторных центров гипоталамуса и продолговатого мозга [6]. Так сформировался «клеточный» уровень регуляции, «муниципальный» – в паракринных сообществах и «федеральный» – *in vivo*. При этом «муниципальная» регуляция не вмешивается в регуляторные механизмы клеток, «федеральная» не в силах отменить действие «муниципальной» регуляции, и все они сотрудничают в реализации биологических функций и биологических реакций *in vivo* [9].

В эмбрионах мышей, на 7-й неделе беременности α -клетки островков Лангерганса начинают синтезировать глюкагон. Наличие β -клеток и начало синтеза инсулина удается отметить только 2 нед позже. Когда в филогенезе еще не было инсулина, уже функционировало: а) пассивное (по градиенту концентрации межклеточная

среда → цитозоль) поглощение клетками глюкозы; б) депонирование глюкозы в форме гидрофильного полимера гликогена; в) синтез глюкозы в биохимических реакциях глюконеогенеза из лактата, ЖК, аланина и гликогенолиз в реализации биологической функции гомеостаза – компенсации гликопении в цитозоле клеток; г) гуморальная регуляция нормогликемии (эугликемия) в межклеточной среде; д) биохимические реакции липогенеза – синтез С 16:0 пальмитиновой (Пальм) н-ЖК из глюкозы и пассивное поглощение клетками н-ЖК, моно-ЖК, ненасыщенных (нена) ЖК и ЭС-поли-ЖК из состава апоА-1 липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Это миллионами лет обеспечивало клеткам возможность пассивно, *quantum sates*, поглощать из межклеточной (внешней) среды глюкозу и ЖК и до синтеза инсулина.

И в настоящее время живут многоклеточные (кишечнополостные), которые не синтезируют инсулин. Мы предлагаем рассмотреть: а) поглощение *in vivo* клетками глюкозы до формирования биологической функции локомоции, до инсулина; б) «причины», которые инициировали биологическую функцию локомоции и синтез инсулина; в) анатомические, физиологические и биохимические изменения, которые последовали *in vivo* за становлением функции локомоции, синтезом инсулина и формированием системы реализации регуляторного действия гормона; г) биологическое обоснование регуляции инсулином метаболизма не только глюкозы, но и н-ЖК и моно-ЖК; д) роль инсулина в дифференцировке клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) и формировании адипоцитов; е) становление активированного поглощения клетками глюкозы и активного, рецепторного поглощения н-ЖК и моно-ЖК в форме триглицеридов (ТГ) в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); ж) направленный (векторный) перенос н-ЖК и моно-ЖК в первую очередь к скелетным, поперечнополосатым миоцитам.

Становление биологической функции локомоции (движение) и роли инсулина как фактора обеспечения энергией биологической функции локомоции происходило длительно; «федеральная» система инсулина надстроилась над паракринной регуляцией клеточных сообществ и ауторегуляцией каждой из клеток. Вместе с тем в соответствии с методологическим приемом «биологической субординации» инсулин не в силах оказать регуляторное влияние на те процессы метаболизма, которые сформировались на ступенях филогенеза ранее его [12]. Поэтому инсулин не может повлиять на перенос к клеткам ЖК в составе ЛПВП; пассивное поглощение клетками н-ЖК и моно-ЖК из ассоциатов неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) с альбумином; с) блокировать липолиз в клетках, когда его инициируют филогенетически более ранние тиреоидные гормоны, катехоламины, соматотропный гормон и эстрогены.

Клетки и одноклеточные поглощают глюкозу путем пассивной диффузии через филогенетически ранние каналы плазматической мембраны – порины, которые образованы интегральными белками с β -складчатой структурой [30]. Позже клетки стали синтезировать и выставлять на мембрану глюкозные транспортеры (ГТ) – специализированные белки, в которых доминируют уже α -спиральные структуры [20]; ГТ переносят глюкозу как в клетку, так и из клетки по электрохимическому градиенту (градиент концентрации). Клетки поглощают глюкозу в том случае, если ее уровень в цитозоле ниже, чем в межклеточной среде, и они секреторируют глюкозу тогда, когда ее уровень в цитозоле выше, чем в межклеточной среде. Регуляторами поглощения клетками глюкозы задолго до синтеза инсулина стали гликопения в цитозоле; гипергликемия в меж-

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии обмена липопротеинов

Адрес: 122551, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Телефон: (495) 414-63-10

E-mail: vn_titov@mail.ru

клеточной среде; в) секреция глюкагона. Это происходит путем поддержания гликемии в межклеточной среде на более высоком уровне, чем в цитозоле; гликемия в клетке на уровне несколько более низком, чем во внеклеточной среде [8]. При избытке глюкозы в межклеточной среде все клетки депонируют ее в цитозоле в форме гликогена; гепатоциты в большей мере накапливают гликоген и при необходимости компенсируют гликопению и в иных клетках *in vivo* путем активации гликогенолиза, глюконеогенеза и секреции глюкозы в межклеточную среду. Гипергликемия межклеточной среды активизирует выставление клетками на мембрану дополнительного количества ГТ. Производительность ГТ в первую очередь зависит от градиента концентрации глюкозы и физико-химических параметров плазматической мембраны [25]. Образованный глюкозо-6-фосфат клетки используют для гликолиза в цитозоле; окисления в митохондриях с образованием АТФ; в) депонирования в форме гликогена. Глюкоза химически активна и потенциально всегда склонна к неферментативной реакции гликирования, поэтому длительная гипергликемия нежелательна ни в цитозоле, ни в межклеточной среде.

По мере развития и совершенствования многоклеточных у некоторых видов появилось непреодолимое желание (крайняя необходимость) начать передвигаться; сформировались условия для новой биологической функции – локомоции. Более вероятно этим стимулом стал недостаток кормовой базы при возросшем числе особей и наличие большого, богатого пищей незаселенного пространства. Формирование биологической функции локомоции и совершенствование способов добычи пищи изменили и характер индукции субстратом. Периоды обильной еды стали чередоваться с периодами голодания и выраженными различиями метаболизма в биологической реакции экзотрофии (период накопления субстратов для наработки энергии, постпрандиальная гипергликемия и гиперлипидемия) и биологической функцией эндотрофии (период без пищи и расходования накопленных запасов энергии). После еды в крови и межклеточной среде развивалась выраженная гипергликемия. Глюкоза увеличивала осмолярность межклеточной среды, а необратимое ковалентное взаимодействие глюкозы с остатками Lys в белках и ее физиологическое действие активных метаболитов СЗ – гликоксинов (глиоксаль и метилглиоксаль) – нарушало химический состав циркулирующих и структурированных протеинов. В филогенезе, мы полагаем, это привело к формированию инсулина, который призван активировать поглощение клетками и депонирование глюкозы и ЖК. Формирование системы инсулина в филогенезе происходило путем специализации функциональной активности β -клеток островков Лангерганса, образования сенсоров гипергликемии во внеклеточной среде и цитозоле [19], синтеза и секреции инсулина; б) специализации в скелетных миоцитах инсулинзависимых глюкозных транспортеров 4, которые при рецепторном восприятии гормонального сигнала клетки стали выставлять на мембрану намного быстрее; в) фосфорилирование глюкозы в миоцитах стала активировать не гексокиназа, а глюкокиназа [15]; г) далее последовали синтез рецепторов к инсулину [17] и каскада посредников проведения и реализации сигнала инсулина в клетках.

Как и гипергликемия, инсулин повышает поглощение клетками глюкозы. В то же время гипергликемия и инсулин – это два самостоятельных регулятора, которые сформированы на разных ступенях филогенеза. Гипергликемия в межклеточной среде обеспечивает клетками возможность увеличить поглощение глюкозы; она же активизирует и синтез инсулина. Инсулин рецепторным

путем стимулирует в инсулинзависимых миоцитах выставление на мембрану дополнительного количества ГТ. При гипергликемии в межклеточной среде глюкозу усиленно, пассивно поглощают все клетки *in vivo*, при гиперинсулинемии депонирование глюкозы усиливают только инсулинзависимые клетки, которыми являются скелетные миоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты. Количество синтезированного гликогена определено индукцией субстратом (количество поступившей с пищей глюкозы) и возможностью клеток депонировать гидрофильный гликоген. Гиперинсулинемия невозможна без гипергликемии; гипергликемия же миллионы лет активировала поглощение клетками глюкозы и в отсутствие инсулина. Гипергликемия в межклеточной среде дает все клеткам *in vivo* возможность увеличить поглощение глюкозы; после приема пищи (биологическая функция трофологии, биологическая реакция экзотрофии) инсулин в течение нескольких часов инициирует нормогликемию во внеклеточной среде путем активации поглощения глюкозы главным образом инсулинзависимыми гепатоцитами, миоцитами и адипоцитами.

Далее в филогенезе глюкагон и инсулин, действуя скоординированно, обеспечивают клеткам возможность поглощать глюкозу путем поддержания ее уровня в межклеточной жидкости в границах нормогликемии (эугликемия). При этом верхнюю и нижнюю границы физиологического интервала глюкозы в межклеточной среде регулируют разные гормоны: нижнюю «границу» нормогликемии (биологическая функция гомеостаза) регулируют (подпирают) филогенетически ранние α -клетки и глюкоиды; верхнюю «границу» нормоэугликемии регулируют (супрессируют) филогенетически более поздние β -клетки и инсулин (биологическая функция эндэкологии). Следовательно, регуляция биологической функции гомеостаза и функции эндэкологии происходит раздельно, используя для этого филогенетически разные гуморальные (гормональные) регуляторы – глюкагон и инсулин; функционально же оба гормона действуют как синергисты. Раздельная функциональная регуляция верхней и нижней «границ» интервала нормогликемии является основой формирования изолированной патологии, патологической гипо- и гипергликемии с разными способами ее компенсации и нормализации. При этом компенсация гипогликемии и биологической функции гомеостаза более древняя и более совершенная, а компенсация гипергликемии и биологической функции эндэкологии при действии инсулина более молодая и в филогенезе менее отработанная. Поэтому в физиологических условиях состоянии гипергликемии в биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии развивается намного чаще, чем состояние гипогликемии.

Формирование гипергликемии в филогенезе вызвано изменением характера питания – чередование периодов приема пищи (биологическая реакция экзотрофии) и отсутствия пищи, временем голодания или состояния гиббернации (биологическая реакция эндотрофии) [5]. Глюкагон и инсулин – функциональные синергисты. Однако инсулин как филогенетически более поздний не может влиять на процессы, которые миллионы лет до него регулировал глюкагон: инсулин не может влиять на гликогенолиз, глюконеогенез и секрецию печенью глюкозы, если в цитозоле, несмотря на гипергликемию в крови и межклеточной среде, если в цитозоле клеток развивается (сохраняется) гликопения. Усиление синтеза глюкозы в гепатоцитах *de novo* при СД, активация глюконеогенеза в гепатоцитах являются следствием

того, что *in vivo* происходит усиление биохимических процессов, направленных на компенсацию гликопении, которая может формироваться и при выраженной гипергликемии в межклеточной среде и крови. Сенсоры, которые инициируют секрецию глюкагона, расположены в цитозоле α -клеток и призваны выявлять гликопению в клетках, в то время как филогенетически поздние сенсоры β -клеток фиксируют изменение содержания глюкозы в межклеточной среде, плазме крови. Поэтому при СД 2-го типа, нарушении физико-химических свойств мембран клеток, когда выраженная гипергликемия в крови сочетается с высоким уровнем инсулина и состоянием гликопении в цитозоле, глюкагон активирует в гепатоцитах процессы гликогенолиза, глюконеогенеза и секрецию глюкозы, и их не может остановить даже высокая концентрация инсулина в межклеточной среде.

Все гормоны, на каких бы ступенях филогенеза они не синтезированы, в силу биологического принципа преемственности являются синергистами. Из них только инсулин – «бюджетобразующий гормон», он формирует запас субстратов для наработки клетками энергии *in vivo*. Остальные же гормоны этот «бюджет» (глюкоза и ЖК) тратят на поддержание и развитие тех функций, которые делегированы им в филогенезе: адреналин – реализация биологической функции адаптации; тиреоидные гормоны – регулирование морфогенеза; соматотропный гормон – проявление анаболического действия; эстрогены – обеспечение герминативной биологической функции [18, 28]. Роль инсулина очерчена конкретно – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Реализация этих функций в филогенезе и привела в итоге к формированию системы инсулина, которая включает: новый способ векторного (направленного) переноса субстратов для наработки миоцитами энергии; б) новые способы депонирования гидрофобных (липофильные субстраты) для наработки энергии; в) новое специализированное депо для запаса не гидрофильного субстрата (гликоген), а выражено гидрофобных субстратов – ЖК и ТГ.

На ступенях филогенеза вначале единственными инсулинзависимыми клетками были скелетные миоциты; в них инсулин сформировал ГТ4 и возможность запасаения большего количества гликогена для реализации биологической функции локомоции – сокращения миофибрилл. При этом *in vivo* сформировались два функционально разных пула гликогена: пул в перипортальных

гепатоцитах для компенсации гипогликемии в межклеточной среде и реализации биологической функции гомеостаза; б) пул гликогена в миоцитах для реализации биологической функции локомоции особенно в условиях гипоксии. После интенсивной физической нагрузки рыхлые гранулы гликогена занимают при микроскопии примерно 3% площади цитозоля [2]; далее при действии гипергликемии и инсулина накопление гликогена в миоцитах повышается до 40%. Общее количество глюкозы, которое можно депонировать *in vivo* в форме гликогена, определяет в первую очередь количество миоцитов, т. е. массу мышечной ткани. Инсулин рецепторно активирует перемещение на мембрану миоцитов дополнительное количество ГТ4; «производительность» же ГТ4 при действии инсулина возрастает незначительно [24].

При соблюдении методологических приемов «биологической преемственности и биологической субординации», «федеральная» регуляция инсулина надстроилась над аутокринной регуляцией каждой из клеток и гуморальной («муниципальная») регуляцией на уровне паракринных сообществ, полностью сохранив все более ранние регуляторные функции. В условиях гипергликемии и гиперинсулинемии миоциты усиливают депонирование глюкозы в цитозоле в форме гликогена. Когда депонировать его уже негде, клетки, руководствуясь принципами аутокринной регуляции, «убирают» ГТ с мембраны [27], формируя, полагаем, «физиологическую» резистентность к инсулину. Чем больше *in vivo* количество миоцитов, тем позже наступает физиологическая резистентность к инсулину и меньше глюкозы приходится депонировать в адипоцитах в форме ТГ. Однако как только миоциты начнут сокращаться, произойдет активация гликогенолиза, и понизится содержание гликогена, миоциты возвратят ГТ на мембрану и опять начнут поглощение глюкозы [13] (рис. 1).

По мере становления функции локомоции необходимо постоянно депонировать в миоцитах *in vivo* все большее количество субстратов для наработки энергии. Поэтому встала проблема: где и в какой форме депонировать эти субстраты *in vivo*. Можно полагать, что на более поздних ступенях филогенеза это было решено путем действия системы инсулина за пределами миоцитов при дифференцировании и специализации пула клеток РСТ, которые сформировали адипоциты и жировую ткань. Основная функция адипоцитов – депонирования субстратов для обеспечения энергией биологической функ-

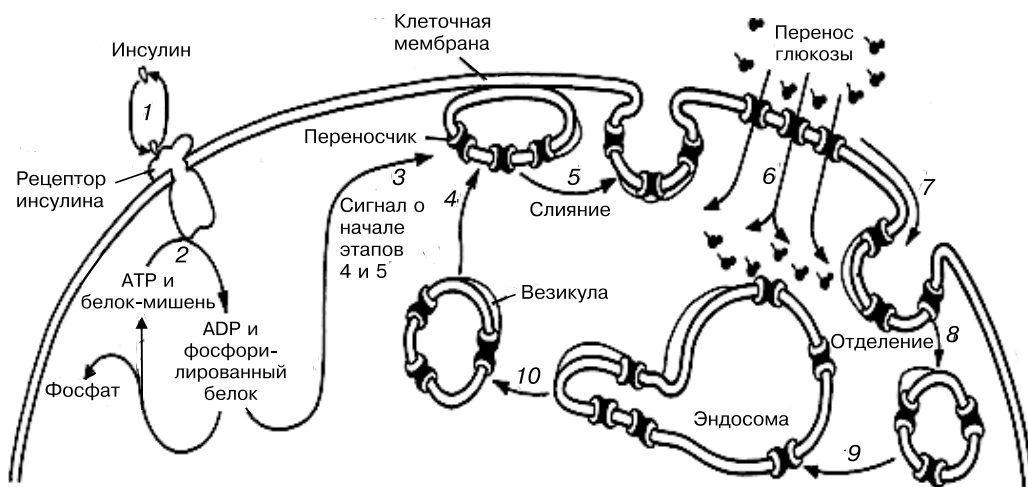


Рис. 1. Принципы передачи сигнала ИНС рецепторами и перемещение ГТ4 из эндоплазматического ретикулума миоцитов на плазматическую мембрану.

ции локомоции в форме не гидрофобного гликогена, а ЖК в гидрофобной форме ТГ [1]. Это привело к тому, что количество инсулинзависимых клеток увеличилось, и ими стали поперечно-полосатые, скелетные миоциты, перипортальные гепатоциты и функционально разные адипоциты дифференцированных жировых депо. И, хотя инсулинзависимыми являются только три вида клеток, в сумме *in vivo* они составляют большинство.

И все-таки на ступенях филогенеза цели, для которых природа инициировала синтез инсулина, не достигнуты. Инсулин не сформировал активное поглощение глюкозы даже инсулинзависимыми миоцитами [33]. Причиной тому является то, что активно, путем рецепторного эндоцитоза клетки поглощают (проводят через липидную мембрану) гидрофобные вещества [4], а глюкоза выраженно гидрофильна. К тому же депонировать глюкозу в форме гидрофильного, разветвленного, рыхлого полимера гликогена, между цепями которого располагается много воды, также не рационально (рис. 2). Полагаем, что далеко не на ранних ступенях филогенеза, но все-таки отработан такой вариант, который позволил превратить глюкозу в гидрофобные молекулы и компактно, в “одном депо”, запастись поступающие с пищей субстраты – и глюкозу и ЖК. Реализация в филогенезе действия инсулина привела к тому, что гепатоциты при действии инсулина стали использовать глюкозу пищи для синтеза С16:0 Пальм-ЖК. Это единственная ЖК, которую клетки приматов способны синтезировать *in situ de novo* из уксусной кислоты, из ацетил-КоА [29]. Синтез С16:0 происходит из глюкозы, пирувата, ацетил-КоА. Пальм-н-ЖК синтезирует каждая животная клетка, но депонировать ее в полярной форме невозможно; к тому же все полярные НЭЖК, как и глюкоза, но особенно Пальм-н-ЖК являются химически активными. Депонирование полярных НЭЖК в цитозоле с ранних степеней филогенеза осуществляют клетки в форме неполярных эфиров с трехатомным спиртом глицерином, формируя ТГ. Поскольку этерифицировать с глицерином *in vivo* три молекулы Пальм-н-ЖК невозможно (температура плавления трипальмитата близка к 70°C), гепатоциты, как и иные клетки *in vivo*, стали удлинять цепь Пальм-н-ЖК на два атома С с образованием С18:0 стеариновой н-ЖК и далее вводить в углеродную цепь одну двойную связь при 9-м атоме С, превращая С16:0 Пальм-н-ЖК в ω -9 С18:1 олеиновую моно-ЖК. Она-то чаще и этерифицирована в средней (sn-2) позиции трехатомного спирта глицерина (со вторичной спиртовой группой) в эндогенно синтезированных ТГ; в sn-1 и sn-3 глицерин с первичными спиртовыми группами могут быть этерифицированы еще две олеиновые ЖК, а также одна или две Пальм-н-ЖК [32]. Иные ЖК в эндогенно синтезированных олеиновых ТГ не содержатся.

В филогенезе на ступенях последовательно произошло формирование, можно полагать, нескольких поколений ГТ, которые обозначены ГТ1–ГТ5 в той последовательности, в какой была установлена их функциональная активность. Филогенетически наиболее ранним в тканях является менее совершенные ГТ1, которые продолжают и сейчас функционировать на мембране эритроцитов, клеток монослоя эндотелия (мезотелий) сосудов и нейронов головного мозга. ГТ2 – это низкоаффинный переносчик, который располагается на плазматической мембране гепатоцитов, почек, эпителии тонкой кишки, в α -клетках и β -клетках островков поджелудочной железы. ГТ2 может поглощать глюкозу и при снижении ее концентрации в межклеточной среде, информируя α -клетки островков о состоянии гипогликемии. ГТ2, а позже в филогенезе и ГТ4 задействованы в поглощении клетками глюкозы в период постпрандиальной гипергликемии. Более со-

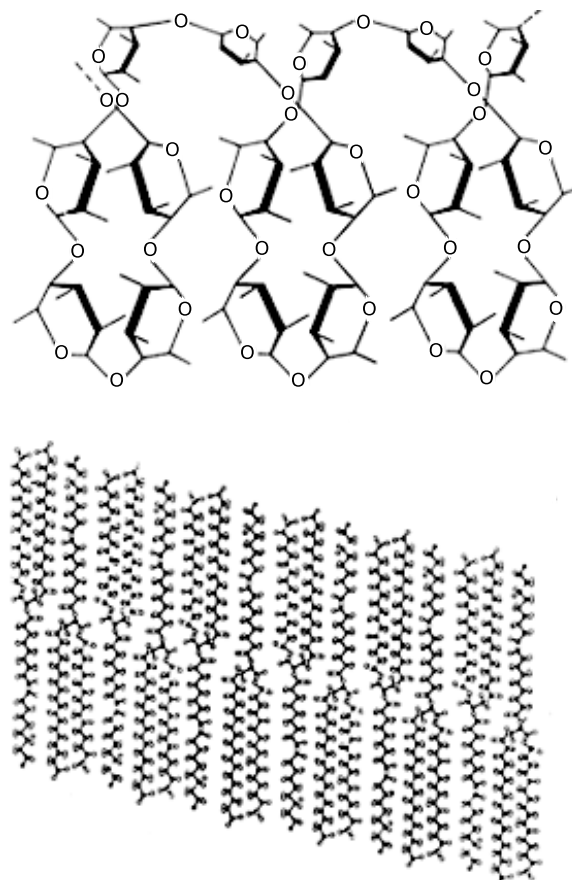


Рис. 2. Схема рыхлой гидрофильной упаковки цепей гликогена в цитозоле миоцитов (верх) и плотной гидрофобной упаковки ТГ в липидных каплях миоцитов и единой капле адипоцитов (низ).

вершенный, филогенетически ранний ГТ3 осуществляет перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер, перенос энтероцитами глюкозы через базолатеральную мембрану эпителия, поглощение нейронами при низком градиенте межклеточная среда → цитозоль. ГТ5 обеспечивает поглощение клетками только фруктозы.

Основным местом депонирования глюкозы являются инсулинзависимые скелетные миоциты, в меньшей мере перипортальные гепатоциты. Чем больше *in vivo* скелетных миоцитов, тем большее количество глюкозы в форме гликогена можно в них депонировать. Поэтому чем больше *in vivo* масса скелетных мышц и выше уровень ее функциональной активности, тем более короткой является гипергликемия после приема пищи. ГТ4 – основной переносчик при поглощении глюкозы всеми инсулинзависимыми клетками: скелетными миоцитами, адипоцитами и перипортальными гепатоцитами. Все ГТ составляют семейство доменных протеинов (интегральные белки), которые встроены в плазматическую мембрану клеток и содействуют (облегчают) пассивное поглощение глюкозы по градиенту концентрации межклеточная среда → цитозоль. Именно ГТ4 инициирует нормализацию уровня гликемии в плазме крови после приема пищи. При исполнении биологической функции трофологии, реализации биологической реакции экзотрофии и эндотрофии ГТ4 перемещаются между пулом транспортеров, выставленных клеткой на плазматическую мембрану, и теми резервными единицами, которые временно депонированы во внутриклеточных мембранах. В течение десятков минут после повышения в межклеточной среде содержания инсулина, ГТ4 переме-

щается на плазматическую мембрану, встраивается и начинает активированно, но все-таки пассивно поглощать глюкозу. По мере понижения гликемии в межклеточной среде инсулинзависимые клетки убирают с плазматической мембраны ГТ4 и возвращаются в базальное состояние.

В процессе дифференцировки из фибробластов и далеко не на ранних ступенях филогенеза адипоциты и попеременнополосатые миоциты в соответствии с биологическим принципом единой технологии становления в филогенезе функциональных систем также сформировали ГТ4. Структура ГТ4 до конца не расшифрована, однако транспортер располагает следующими доменами: доменом, который из α -спиральных цепей формирует канал для прохождения глюкозы и механизмы его функции как осциллятора; канал не бывает открыт одновременно с обеих сторон; доменом, который обеспечивает перемещение ГТ4 с плазматической мембраны в цитозоль и обратно, является белок целлугинрин; специфичные белки «замыкания и размыкания» эндосом (экзосом) для ГТ4, которые могут быть и рецепторами векторами направленного перемещения на мембрану клетки и обратно. После определенного количества челночных переходов (эндосома \leftrightarrow плазматическая мембрана) ГТ4 подвергается деградации в лизосомах.

Все ГТ – это высокомолекулярные белки-транспортеры, однако в филогенезе произошла их специализация, и клетки синтезируют ГТ с разными кинетическими параметрами. ГТ принято обозначать цифрами в порядке того, как они описаны в литературе. ГТ1 – наиболее древний транспортер; его используют все поколения эритроциты, поэтому его именуют эритроцитарным [2]; в пренатальном периоде ГТ1 имеют и миоциты. ГТ1 – первый клонированный белок-транспортер; его синтез на транскрипционном уровне регулирует цАМФ). ГТ1 – наиболее ранний в филогенезе транспортер: он функционирует на мембране неоплазированных клеток и метастазов; понижает содержание растворимых фрагментов рецепторов в плазме крови: его предлагали использовать как тест оценки эффективности химиотерапии. Одновременно повышение уровня фрагментов ГТ1 в крови расценивают как формирование компенсаторных процессов при прекондиционировании, когда понижение парциального давления O_2 в перфузате негативно соотносится с повышением концентрации растворимых фрагментов ГТ1 в плазме крови животных.

ГТ2 (печеночный тип) выставляют на мембрану гепатоциты, эпителий почек, тонкой кишки, α - и β -клетки островков Лангерганса [34]. Молекула ГТ2 состоит из 524 аминокислотных остатков. Мутации в гене, кодирующем синтез ГТ2, вызывает понижение чувствительности β -клеток островков к глюкозе; это может быть причиной структурно обусловленной, постоянной резистентности к инсулину – СД 2-го типа. При этом в β -клетках островков выражено повышается содержание мРНК для белка ГТ2. ГТ3 (мозговой тип) обеспечивают поглощение глюкозы нейронами мозга из спинномозговой жидкости даже в условиях низкого содержания глюкозы в локальном пуле межклеточной среды – в спинномозговой жидкости. ГТ3 функционируют также в плаценте, почках и миоцитах плода. Молекула ГТ3 состоит из 496 аминокислотных остатков. ГТ4 имеют на мембране инсулинзависимые миоциты и адипоциты; его называют мышечно-адипоцитарным транспортером. Его содержат на мембране и клетки бурой жировой ткани. ГТ4 имеют на плазматической мембране только те клетки, у которых есть и рецепторы к инсулину. У молекулы ГТ4 509 аминокислотных остатков и высокая степень гомологичности с более ранними ГТ соответственно единой технологии

становления в филогенезе функциональных систем [11]. ГТ4 дифференцировались на поздних ступенях филогенеза, одновременно со становлением системы инсулина, и являются зависимыми от функции гормона [16]. ГТ5 используют клетки только для поглощения моносахарида фруктозы; иные моносахара с невысокой активностью способны транспортировать ГТ1. Наличие на плазматической мембране скелетных миоцитов и адипоцитов только ГТ4 дает основание говорить, что в филогенезе формирование этих клеток и тканей произошло на более поздних ступенях филогенеза; клетки предназначены для реализации биологической функции локомоции; в их становлении большая роль принадлежит инсулину.

При становлении биологической функции локомоции инсулин не сформировал активного поглощения клетками глюкозы, а только усовершенствовал (активировал) пассивное поглощение и только инсулинзависимыми клетками. Эти клетки стали синтезировать и выставлять на мембрану рецепторы к инсулину, что позволило активировать поглощение глюкозы в условиях физиологической гипергликемии в межклеточной среде; поглощение глюкозы происходит без затраты АТФ и только по градиенту концентрации. Рецепторы к инсулину позволяют выставить на мембрану дополнительное количество ГТ4 в течение короткого времени: 40 мин при рецепторном сигнале инсулина вместо 4 ч при действии гипергликемии. Однако, увеличивая на мембране количество ГТ4, инсулин мало что сделал для повышения их производительности; инсулин «берет количеством, а не качеством»; гормон не увеличивает производительность ГТ4. Вероятно, сформировать активное поглощение гидрофильной глюкозы трудно, к тому же гидрофильный гликоген *in vivo* негде депонировать. Поэтому на следующих ступенях филогенеза инсулин стал организовывать способ депонирования путем иных биохимических реакций – активации липогенеза из глюкозы и превращения большей части поступившей с пищей гидрофильной глюкозы в гидрофобную Пальм-н-ЖК.

Полагаем, что Пальм-н-ЖК можно в принципе рассматривать как «гидрофобную форму глюкозы», удобную для депонирования. Если теоретически все количество запасенных в адипоцитах ГТ заменить эквивалентными на гликоген, масса тела человека увеличится приблизительно на 25 кг. ГТ4 от всех иных транспортеров отличает сочетание их функции с рецепторами к инсулину, и это характерно только для инсулинзависимых клеток. В принципе инсулин – анаболический гормон; он инициирует не активное, а только активированное поглощение клетками глюкозы; оксигенацию тканей при активации окислительного фосфорилирования поглощенной глюкозы при действии глюкокиназы и использовании O_2 из воздуха; активное рецепторное поглощение инсулинзависимыми клетками н-ЖК и моно-ЖК в форме ГТ в составе ЛПОПН путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза; липогенез *de novo* из глюкозы; формирование адипоцитов. После связывания с рецептором инсулин активирует фосфорилирование тирозина при действии тирозинкиназы и, в конце концов, синтез ц-АМФ. Далее в результате каскадной передачи в клетку сигнала инсулина даже в условиях выраженной гипергликемии клетки выставляют на плазматическую мембрану не более половины ГТ4, депонированных в эндоплазматической сети.

При становлении в филогенезе биологической функции локомоции и синтезе инсулина, формировании системы инсулин-гормон в плане обеспечения субстратами энергии биологической функции локомоции и активации поглощения клетками глюкозы сформировал *in vivo* популяцию инсулинзависимых клеток: скелетные миоциты, адипоциты

и перипортальные гепатоциты; рецепторную систему восприятия инсулинзависимыми клетками действия гормона; синтез инсулинзависимыми клетками нового поколения транспортеров – ГТ4 и фосфорилирование в цитозоле глюкозы глюкокиназой вместо гексокиназы. В то же время инсулин не сформировал активного, рецепторного поглощения глюкозы даже инсулинзависимыми клетками. Вероятно, биологически это верно, поскольку энергетическая ценность глюкозы по сравнению с таковой ЖК невелика; запастись глюкозой *in vivo* практически негде; гидрофильный гликоген для депонирования является очень неудобным субстратом. Вместе с тем глюкоза по сравнению с ЖК имеет и преимущество: при метаболизме глюкозы и гликогена есть возможность некоторое время синтезировать АТФ и при гипоксии, что невозможно для ЖК.

Можно утверждать, что в обеспечении субстратами для наработки энергии в биологической функции локомоции основное внимание инсулина сосредоточено на совершенствовании метаболизма полярных ЖК и неполярных липидов, в метаболизме которых инсулин инициировал формирование принципиальных функциональных и морфологических изменений. Ими являются *in vivo* увеличение среди энергетических субстратов количества неполярных липидов; снижение содержания полярных липидов; превалирование синтеза моно-ЖК над н-ЖК. Инсулин совершенствует липогенез – синтез Пальм-н-ЖК из экзогенной глюкозы в инсулинзависимых гепатоцитах и адипоцитах, поскольку функционально Пальм-н-ЖК можно рассматривать как “гидрофобную форму” глюкозы; повышает активность пальмитоилэлонгазы и синтез из С16:0 Пальм-н-ЖК → С18:0 стеариновой н-ЖК; экаспрессирует активность Δ9-стеаторил десатуразы и синтез С18:0 олеиновой моно-ЖК, что позволяет формировать эндогенные олеиновые ТГ; среди олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ только первые являются эндогенными, поскольку синтезировать линолевою и линоленовую нена-ЖК клетки приматов и человека не могут; активирует *in vivo* все ферменты синтеза ЖК и их этерификации в неполярные липиды, ТГ, которые можно запастись; одновременно ингибирует липолиз – формирование в адипоцитах из неполярных ТГ полярных ЖК в форме НЭЖК с альбумином. Суть этого действия инсулина надо объяснить, и, мы уверены в том, что патогенез СД станет более понятным. Не без оснований мы назвали инсулин единственным *in vivo* энергетическим бюджет-образующим гормоном.

Роль инсулина в метаболизме ЖК столь высока, что позволяет нам говорить о том, что СД 2-го типа – это в первую очередь патология метаболизма ЖК, субстратов для наработки митохондриями энергии, и только во вторую – патология метаболизма углеводов и глюкозы. СД – это нарушение метаболизма всего-то двух ЖК – С16:0 Пальм и С18:1 олеиновой; только они являются субстратами для окисления в митохондриях при наработке энергии, синтеза АТФ, имея разные кинетические параметры окисления [10]; нарушение метаболизма всего-то двух видов ТГ – олеиновых при этерификации в sn-2 спирта глицерина физиологической олеиновой моно-ЖК и физиологической – Пальм-н-ЖК; нарушение переноса и поглощения клетками только олеиновых ЛПОНП, которые и предназначены для снабжения скелетных миоцитов субстратами для наработки энергии. На рис. 3 показано распределение олеиновой, линолевой и линоленовой ЖК и одноименных ТГ между отдельными классами апоВ-100 липопротеинов – ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности и липопротеинов низкой плотности.

Синтез гормона и формирование системы инсулина произошло далеко не на ранних ступенях филогенеза,

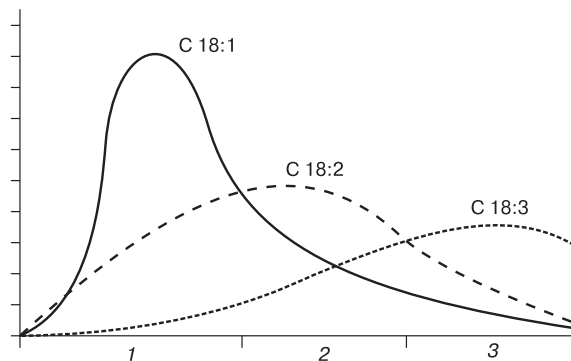


Рис. 3. Распределение содержания ЖК, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ в составе ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности и ЛПНП. Все олеиновые и пальмитиновые ТГ сосредоточены только в ЛПОНП.

По горизонтали – содержание (в %) ЖК; по вертикали – разделение липопротеинов при ультрацентрифугировании. 1 – ЛПОНП; 2 – липопротеины промежуточной плотности; 3 – ЛПНП.

инсулин призван обеспечить субстратами энергии биологическую функцию локомоции, функции движения. Инсулин должен обеспечить субстраты для сезонных перелетов и миграции, биологической реакции гибернации – переживания бодрствующих животных при длительном голодании в зимний период. Однако для целей, которые призван решать инсулин, глюкоза является далеко не оптимальной: энергетическая ценность глюкозы невысока; глюкоза выражено гидрофильна, поэтому трудно (невозможно) сформировать ее активное поглощение клетками; нет возможности *in vivo* хранить большие запасы глюкозы в форме гликогена. В силу этого все свое внимание инсулин уделит ЖК, которые реально являются *in vivo* оптимальным субстратом для запасаания энергии. В силу исполнения биологической роли инсулин стал регулировать прежде всего метаболизм ЖК, всего-то двух ЖК – Пальм-н-ЖК и олеиновой моно-ЖК. Именно они в каждой из клеток с ранних ступеней филогенеза и являются энергетическими субстратами для окисления в митохондриях с целью наработки АТФ [9]. Полагаем, что биологические основания и накопленный фактический материал позволяет считать СД 2-го типа нарушением в первую очередь метаболизма ЖК и во вторую – глюкозы.

Однако каким же образом инсулин регулирует метаболические превращения глюкозы и углеводов, содержание которых в физиологических условиях – это треть энергетической ценности пищи (а бывает и больше), если их практически негде запастись? Выраженная, постпрандиальная гипергликемия развивается после каждого приема пищи (биологическая реакция экзотрофии), в которой и происходит действие инсулина; в биологической же реакции эндотрофии (внутреннее питание, вне приемов пищи) инсулин участия практически не принимает. Что же получается? При реализации биологической функции трофологии, функции питания две постоянно чередующиеся биологические реакции экзотрофии (внешнее) и эндотрофии (внутреннее) питания основаны на реакциях метаболизма, которые отработаны на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза.

В биологической реакции экзотрофии (постпрандиальная гипергликемия и гиперлипидемия) инсулинзависимые клетки усиленно (активированно) поглощают глюкозу через ГТ4 при рецепторном действии инсулина; инсулинзависимые клетки активно поглощают ЖК в форме неполярных ТГ в составе олеиновых ЛПОНП

путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза; активированное поглощение глюкозы и активное поглощение ЖК сформировано на поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции.

В биологической реакции эндотрофии вне приема пищи все клетки поглощают глюкозу пассивно при действии нормогликемии (эугликемия) в межклеточной среде через разные ГТ, но не ГТ4; все клетки пассивно по градиенту концентрации поглощают полярные ЖК из комплексов НЭЖК с альбумином пассивно путем диффузии через плазматическую мембрану и при действии белков, переносящих НЭЖК, в цитозоле; все эти реакции отработаны на ранних ступенях филогенеза при становлении биологической функции гомеостаза. В силу этого синдром резистентности к инсулину формируется только в биологической реакции экзотрофии, но развившиеся нарушения могут оставаться и во время реализации биологической реакции эндотрофии.

В физиологической реакции экзотрофии при постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии инсулин решает, что глюкозу, которую депонировать возможно слабо ограничено, расходовать (окислять в митохондриях) в первую очередь, а ЖК складировать и хранить для реализации в биологической функции локомоции. Для этого инсулин связывается с рецепторами на мембране инсулинзависимых клеток и усиливает активированное поглощение глюкозы через ГТ4; активирует депонирование в клетках максимально возможного количества глюкозы в форме гидрофильного гликогена; блокирует липолиз ТГ, запасенных во всех инсулинзависимых клетках, в первую очередь в адипоцитах; выражено понижает в межклеточной среде содержание НЭЖК с альбумином; уменьшает пассивное поглощение НЭЖК миоцитами; сводит к минимуму содержание в цитозоле, во-первых, кетонных тел – метаболитов С4 масляной ЖК, во-вторых, короткоцепочечных С6–С10 ЖК, в-третьих, С16: Пальм-н-ЖК, единственно для которой в митохондриях имеется специфичный транспортер – карнитин-пальмитоил ацил-трансфераза; вынуждает митохондрии окислять глюкозу, стараясь скорее всю ее использовать.

Одновременно инсулин активирует в гепатоцитах и адипоцитах липогенез и превращение гидрофильной глюкозы в ее «гидрофобную» форму, которой обоснованно, полагаем, является Пальм-н-ЖК, и активирует превращение Пальм-н-ЖК в олеиновую моно-ЖК, формирование в гепатоцитах олеиновых ТГ и образование олеиновых ЛПОИП, синтез апоЕ и активное поглощение ЛПОИП всеми инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза. Инсулин в биологической реакции экзотрофии старается как можно быстрее и полно использовать глюкозу и сохранить *in vivo* как можно больше ЖК (Пальм-н-ЖК и олеиновая моно-ЖК) как субстрат для реализации далее биологической функции локомоции. Поэтому “трогательное” первоочередное отношение инсулина к глюкозе можно образно охарактеризовать как “исчезни с глаз моих”.

Основное действие инсулина сосредоточено на регуляции метаболизма ЖК и запасании субстратов для обеспечения субстратами энергии биологической функции локомоции. В принципе инсулин мало что сделал для совершенствования метаболизма углеводов и глюкозы, создав только активированное поглощение глюкозы всего-то тремя клетками при использовании ГТ4. В то же время инсулин во многом усовершенствовал метаболизм ЖК. На какие бы аспекты действия инсулина как регулятора метаболизма мы бы не обратили внимание, все они являются составными частями исполнения еди-

ной биологической роли гормона – энергетического обеспечения биологической функции локомоции.

Заметим также, что производительность ГТ во многом определена физико-химическими параметрами плазматической мембраны клеток и ЖК, которые этерифицированы в составе фосфолипидов. Чем больше ЭС-поли-ЖК этерифицировано в аннулярных фосфолипидах (фосфатидилэтанолламин и фосфатидилсерин) плазматической мембраны, которые окружают ГТ как интегральный белок, создавая более гидрофильное микроокружение в выражено гидрофобной структуре из фосфатидилхолина [3, 7], чем ниже микровязкость и больше жидкость липидного бислоя мембраны, тем выше функциональная способность ГТ и клеток в поглощении глюкозы.

Инсулин, как это ни покажется странным, далеко не в первую очередь озабочен метаболизмом углеводов. Прежде всего он обеспечивает запасание субстратов энергии для функции локомоции. Только накопление ЖК является *in vivo* эффективным способом запасания энергии, поскольку при окислении 1 г ЖК освобождается больше энергии (9,3 ккал), чем при метаболизме 1 г углеводов (3,7 ккал). Высокая энергетическая ценность субстратов обусловлена высвобождением энергии при окислении связей -С-С- и -С-Н- в липидах больше, чем в углеводах. Поскольку жиры выражено гидрофобны, в депо жировой ткани нет воды, это обеспечивает почти 9-кратную разницу в эффективности запасания ЖК в форме ТГ по сравнению с таковой глюкозы в форме гликогена. У человека массой 70 кг энергетических запасов ЖК в форме ТГ достаточно для голодания в течение примерно 40 дней. Для запасания такого же количества субстрата энергии в форме гликогена масса тела должна быть не менее чем 140 кг.

У животных, которые располагаются на более низких ступенях развития, жировой ткани и адипоцитов – специализированных клеток для запаса субстратов энергии, нет; они сформировались только при становлении биологической функции локомоции и системы инсулина. У животных при отсутствии специализированных адипоцитов накопление ЖК в форме ТГ происходит в гепатоцитах, миоцитах и даже в межклеточном пространстве в контакте с мембраной миоцитов. При этом запасенные ТГ остаются метаболически активными, их можно быстро мобилизовать при внеклеточном действии гормонзависимых липаз миоцитов и быстро пассивно поглотить в форме НЭЖК. У части насекомых запас ЖК происходит в специализированном «жировом теле», которое имеют бабочки и муравьи, но не филогенетически ранние стрекозы. Полагаем, что рационально отдельно, более внимательно рассмотреть филогенетически не столь раннюю паракринную («муниципальная») регуляцию адипоцитов. Важно установить биологическое предназначение каждого из локальных гормонов наиболее молодой жировой ткани, а также и приемы ее «федеральной» регуляции, исходя из ее основного предназначения – обеспечение запасами энергии биологической функции локомоции. При этом не делать предположений, которые противоречат общей биологии.

Молекула инсулина в течение XX века постоянно находилась на переднем крае исследований. Открытие инсулина Бантингом и Бестом в 1922 г. стало первым серьезным продвижением в клинической эндокринологии и положило начало лечению пациентов с СД. За этим последовали успехи в молекулярной и сравнительной эндокринологии и выяснение основ гуморальной, гормональной регуляции многих сторон метаболизма *in vivo*. В результате инсулин стал первым белком, для которого установлена первичная структура – последовательность аминокислотных остатков. Впервые методом радио-

иммунного анализа определили содержание инсулина в биологической среде. Инсулин – первый гормон, для которого установлена третичная и четвертичная структура, и белок впервые получен в кристаллическом виде. Проинсулин был первым белком-предшественником пептидных гормонов, который удалось определить. ДНК инсулина и его ген впервые клонировали при использовании рекомбинантной технологии.

Иницирует синтез инсулина нарушение биологической функции эндокринологии и превышение концентрации глюкозы выше верхнего уровня физиологического (эугликемического) интервала, т. е. состояние гипергликемии в межклеточной среде и цитозоле β -клеток островков Лангерганса; последнее действие обеспечивает ГТ2. Используя рецепторы и инсулинзависимые ГТ4, гормон активирует поглощение глюкозы всеми инсулинзависимыми клетками; поглощение же глюкозы филогенетически более ранними клеткам *in vivo* активирует только гипергликемия; гипергликемия и инсулин – это разные гуморальные регуляторы на ранних и поздних ступенях филогенеза. Если удалить все β -клетки островков у любого из позвоночных, развивается гипергликемия, и появляются симптомы СД; происходит это не позже, чем через 2 нед после вмешательства [22]. И, хотя инсулинподобные пептиды склонны рассматривать как предшественники инсулина, они являются всего-то факторами роста и проявляют только схожую активность; в то же время рецепторы для них и для инсулина на плазматической мембране клеток характеризует высокая степень гомологичности.

Адиipoциты сохранили все свои филогенетически ранние способности; они остались клетками PCT и, как и ранее в филогенезе, принимают участие в реализации биологической функции эндокринологии (поддержание чистоты межклеточной среды организма), биологической реакции воспаления, формировании синдрома системного воспалительного ответа. Поэтому *in vivo* любое по этиологии замусоривание межклеточной среды эндогенными флогогенами, инициация биологическим мусором через toll-рецепторы синдрома системного воспалительного ответа, в реализации биологической реакции воспаления примут участие адипоциты, такие как клетки PCT. Со временем адипоциты стали воспринимать как процесс замусоривания и накопление в цитозоле таких ПГ, которые не способны гидролизовать позиционно и стереоспецифичные гормонзависимые липазы. Это является причиной формирования больших и метаболически неактивных адипоцитов. Прежде всего это результат нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнее питание) и высокого содержания в пище афизиологических ЖК и избытка физиологической Пальм-н-ЖК. При этом биологическая реакция воспаления развивается в рамках жировой ткани, следствием чего всегда является формирование резистентности к инсулину. В дополнение к этому какая бы по этиологии биологическая реакция воспаления не развивалась *in vivo*, она всегда будет выражена в активации синтеза клетками PCT (в первую очередь оседлыми макрофагами) первичных и вторичных медиаторов воспаления.

Функциональная роль инсулина в биологической реакции экзотрофии заключается в том, что он вынуждает митохондрии окислять глюкозу для возможно ее быстрого и полного использования. Для этого инсулин рецепторно усиливает поглощение глюкозы всеми инсулинзависимыми клетками, формируя повышение ее содержания в цитозоле. Однако физиология филогенетически наиболее древних митохондрий состоит в том, что

они, вероятно, с позиций особенностей термодинамики и условий ранних ступеней филогенеза всегда предпочитают окислять ЖК, а не глюкозу. Если в порядке предпочтения (согласно константам скорости реакции) расположить все субстраты, которые *in vivo* окисляют митохондрии, то получится следующая последовательность:

а) метаболиты самой короткой С4 масляной ЖК (кетоновые тела);

б) короткоцепочечные С6–С10 ЖК;

в) Пальм-н-ЖК, только для которой митохондрии имеют единственный и специфичный транспортер – карнитин-пальмитоил ацилтрансферазу;

г) глюкоза.

С учетом вышесказанного митохондрии начнут окислять глюкозу только тогда, когда в цитозоле не останется кетонных тел, не будет С6–С10 короткоцепочечных ЖК, и будут только следовые количества полярной Пальм-н-ЖК в форме НЭЖК. Изменить функциональные свойства филогенетически наиболее древних органелл (митохондрии) филогенетически поздний инсулин в соответствии с методологическим положением о «биологической» субординации не может. Поэтому для того чтобы принудить митохондрии начать окисление глюкозы, инсулин вначале ингибирует во всех клетках все биохимические реакции, при которых происходит освобождение полярных НЭЖК или полярных метаболитов ЖК. И только тогда, когда в физиологических условиях инсулин это делает, митохондрии начинают окислять глюкозу. Однако, если убрать из цитозоля все липиды – субстраты для окисления – инсулин не сможет, митохондрии не станут окислять глюкозу. При этом независимо от различия этиологических факторов формируется единый в своем патогенезе синдром резистентности к инсулину, при котором митохондрии физиологически для них не хотят окислять глюкозу, продолжая окислять ЖК и их полярные метаболиты. Таким образом, прежде всего действие инсулина физиологично в условиях гипергликемии, биологической реакции экзотрофии, оно направлено на регуляцию метаболизма ЖК и только потом на метаболические превращения глюкозы. На этом основании СД 2-го типа можно рассматривать в первую очередь, как нарушение метаболизма н-ЖК и моно-ЖК, а во вторую – метаболизма глюкозы.

Существуют ли вещества, введение которых вызывает *in vivo* столь же выраженную и длительную гипогликемию в межклеточной среде, как инъекция инсулина? Да, таким веществом является, в частности D, L-аминокарнитин [22]. Добавление его в пищу животных приводит к ингибированию во внутренней мембране митохондрий активности карнитин-пальмитоил ацилтрансферазы и блокаде поглощения митохондриями ЖК [14]. Выявленное снижение содержания ЖК и их метаболитов в матриксе вынуждает митохондрии окислять глюкозу. Понижение уровня глюкозы в цитозоле усиливает поглощение клетками глюкозы из межклеточной среды, вызывая выраженную гипогликемию и понижая содержание в межклеточной среде метаболитов С4 масляной ЖК (кетоновые тела) [23]. Согласно циклу Рендла, который функционирует только аутокринно, при избытке в матриксе митохондрий ацетил-КоА, который весь не получается метаболизировать в цикле Кребса, происходит активация начальных этапов липогенеза. При этом из двух молекул ацетил-КоА образуется ацетоацетил-КоА, а из трех – малонил-КоА; последний физиологически ингибирует активность карнитин-пальмитоил ацилтрансферазы и останавливает транспорт в матрикс митохондрий ЖК в активированной форме ацил-КоА, образование короткоцепочечных ацил-КоА и метаболитов масляной

ЖК [26]. Можно обоснованно полагать, что по такому же филогенетически древнему принципу – лишение митохондрий наиболее предпочтительных субстратов окисления, уменьшение образования метаболитов С4 ЖК (кетонные тела), короткоцепочечных метаболитов Пальм-н-ЖК и олеиновой моно-ЖК – происходит и реализация действия филогенетически позднего инсулина.

Все сложности и непонимание патогенеза резистентности к инсулину будут преодолены, если мы станем трактовать биологическое действие инсулина не на основании скорополительных наблюдений за развитием гипогликемии, а на основании становления процессов регуляции, которые сформировались в филогенезе на протяжении сотен миллионов лет. В своих исследованиях мы в полной мере согласны с Н. А. Тимофеевым-Рессовским в том, что «любое биологическое исследование является оправданным только в том случае, если оно имеет эволюционный выход». Это и есть тест на выживание теорий патогенеза наиболее распространенных в популяции человека заболеваний, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, СД и ожирение. Эти биологически обоснованные положения позволяют по-иному рассматривать действие инсулина, вносить коррективы в лечение и профилактику СД и трактовать диетотерапию, в которой липидам, а не только углеводам принадлежит существенно более важная роль, чем мы себе это представляем. Это поможет в лечении и в профилактике данного заболевания. С нарушением метаболизма ЖК связано и формирование синдрома резистентности к инсулину.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верещагин А. Г.* Биохимия триглицеридов. – М., 1975.
2. *Корниенко И. А., Соськин В. Д.* // Физиол. человека. – 1999. – Т. 25, № 1. – С. 98–108.
3. *Коротаева А. А., Голованова Н. К., Власик Е. Р.* и др. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 12. – С. 1682–1690.
4. *Крепс Е. М.* Липиды клеточных мембран. – Л., 1981.
5. *Наточин Ю. В.* // Рос. физиол. журн. – 2002. – № 2. – С. 129–143.
6. *Судаков К. В.* // Рос. физиол. журн. – 2002. – № 12. – С. 1590–1599.
7. *Титов В. Н.* Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. – М., 2002. – С. 418–482.
8. *Титов В. Н., Коновалова Г. Г., Лисицын Д. М.* и др. // Бюл. экспер. биол. – 2005. – Т. 140, № 7. – С. 45–47.
9. *Титов В. Н.* // Успехи соврем. биол. – 2008. – Т. 128, № 5. – С. 435–452.
10. *Титов В. Н.* Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (эксекреция, воспаление и транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии. – М., 2009. – С. 439.
11. *Уголев А. М.* Естественные технологии биологических систем. – Л., 1987.
12. *Хавинсон В. Х., Кветной И. М., Ашмарин И. П.* // Успехи соврем. биол. – 2002. – Т. 122, вып. 2. – С. 190–203.
13. *Arduini A., Denisova N., Virmani A.* et al. // *J. Neurochem.* – 1991. – Vol. 62. – P. 1530–1538.
14. *Brass E. P., Gandour R. D., Griffith O. W.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1095. – P. 17–22.
15. *Burcelin R., Crivelli V., Perrin C.* et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1555–1562.
16. *Clark S. F., Molero J. C., James D. E.* // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 3819–3826.
17. *Collins-Naikai R. I., Noxenworthy D., Lopaschuk G. D.* // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 1826–1871.
18. *Corpeleijn E., Feskens E. J., Jansen E. H.* et al. // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2392–2401.
19. *Fessler M. D., Rudel L. L., Brown J. M.* // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 379–385.
20. *Herniksen E. J.* // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93. – P. 788–798.
21. *Itoh Y., Kawamata Y., Harada M.* et al. // *Nature.* – 2003. – Vol. 422. – P. 173–176.
22. *Jenkins D. L., Griffith O. W.* // *J. Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 14748–14755.
23. *Jenkins D. L., Griffith J. W.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – Vol. 83. – P. 290–294.
24. *Liu L. B., Omata W., Kojima I., Shibata H.* // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 30157–30169.
25. *Moller D. E., Flier J. S.* // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 938–948.
26. *Murthy M. S., Ramsay R. R., Pandle S. V.* // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 267. – P. 273–276.
27. *Nakamura M. T., Nara T. Y.* // *Annu. Rev. Nutr.* – 2004. – Vol. 24. – P. 345–376.
28. *Pirola L., Johnston A. M., van Obberghen E.* // *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47. – P. 170–184.
29. *Rivellese A. A., Lilli S.* // *Biomed. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 57. – P. 84–87.
30. *Stoka A. M.* // *J. Mol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 22. – P. 207–225.
31. *Usui S., Mizuno T., Okazaki M.* et al. // *Clin. Biochem.* – 2009. – Vol. 42. – P. 114–117.
32. *Vessby B., Gustafsson J. B., Tengblom S.* et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 967. – P. 183–195.
33. *White M. F.* // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 1710–1711.
34. *Xu L. Z., Weber I. T., Garrison R. W.* // *Biochemistry.* – 1995. – Vol. 34. – P. 6083–6092.

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.018.2:577.175.722

Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНА: ПРЕВРАЩЕНИЕ ПЛОТЯДНЫХ В ОКЕАНЕ В ТРАВЯДНЫХ НА СУШЕ. СТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛОКОМОЦИИ И КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОРГАНИЗМА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия

Филогенетическая теория общей патологии концентрирует внимание исследователей на следующих аспектах биологического действия инсулина. 1. На ступенях филогенеза инсулин предназначен in vivo в первую очередь для регуляции метаболизма жирных кислот (ЖК) и во вторую – для метаболизма глюкозы; клетки начали регулировать метаболизм ЖК на миллионы лет раньше, чем глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз только в поздних инсулинозависимых подкожных адипоцитах, но не в ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках сальника. 2. Биологическая роль инсулина – формирование in vivo биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечно-полосатых миоцитов и обеспечения их субстратами (ЖК и глюкоза) для выработки энергии в форме макроэргического аденозинтрифосфата. 3. Биологическое предназначение позднего в филогенезе инсулина – превращение плотоядных (рыбоядных) животных в океане в травоядных на суше; синтез in vivo эндогенных ЖК из принятой с пищей глюкозы. 4. Инсулин сформировал in vivo высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, менее эффективного пальмитинового. 5. Биологически инсулин предназначен для обеспечения клеток энергией, для совершенствования физической активности и кинетических параметров организма. Согласно филогенетической теории общей патологии, основам эндокринологии, в клинике мы имеем дело с: 1) редкими случаями структурно обусловленного, инсулинодефицитного сахарного диабета 1-го типа; 2) столь же редкими случаями структурно обусловленного (патология рецептора), но гиперинсулинемического диабета 2-го типа и 3) большим числом пациентов с функциональными нарушениями действия гормона, с синдромом ИР, в частности у пациентов с метаболическим синдромом и пациентов с ожирением. Оптимально пища травоядных, мы полагаем, может содержать такое количество пальмитиновой НЖК, которое гепатоциты могут этерифицировать в состав олеиновых ЛПОНП, а клетки поглотить в олеиновых, лигандных ЛПОНП путём apoE/B-100 эндоцитоза без образования ЛПНП.

Ключевые слова: инсулин; неэтерифицированные жирные кислоты; филогенез; резистентность к инсулину.

Для цитирования: Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Биологическая роль инсулина: превращение плотоядных в океане в травоядных на суше. Становление функции локомоции и кинетические параметры организма. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(3): 132-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-132-141>

V. N. Titov, T. A. Rozhkova, V. A. Kaminnaya

BIOLOGICAL ROLE OF INSULIN: TRANSFORMATION OF CARNIVORES LEAVING IN THE OCEAN INTO HERBIVORES LIVING ON THE DRY LAND. DEVELOPMENT OF THE BIOLOGICAL FUNCTION OF LOCOMOTION AND KINETIC PARAMETERS OF THE BODY

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 121552

Phylogenetic theory of general pathology draws researchers' attention to the following aspects of the biological effects of insulin. 1. Phylogenetically, in vivo insulin is primarily involved in the metabolism of fatty acids (FA) and only in the second turn in glucose metabolism; regulation of FA metabolism in cells started millions of years earlier than that of glucose metabolism. Phylogenetically late insulin blocks lipolysis only in phylogenetically late insulin-dependent subcutaneous adipocytes but not in phylogenetically early visceral fat cells of the omentum. 2. Biological role of insulin consists in the formation of the biological function of locomotion, i.e., movement arising from contraction of striated myocytes provided with substrates (FA and glucose) for energy production as macroergic ATP. 3. Biological destiny of phylogenetically late insulin is transformation of carnivorous (fish-eating) animals living in the ocean into herbivores living on the dry land. 4. Insulin has formed in vivo highly efficient oleic variant of FA metabolism instead of phylogenetically early less efficient palmitic variant. 5. Biologically, insulin is destined for providing cells with energy and perfection of physical activity and kinetic parameters of the organism. According to phylogenetic theory of general pathology and basic principles of endocrinology, clinical cases should be regarded as: 1. rare structurally-related insulin-deficient type I diabetes mellitus, 2. rare structurally-related (receptor pathology) hyperinsulinemic type II diabetes mellitus, and 3. a great number of patients with functional disorders in the hormone activity; insulin resistance syndrome, metabolic syndrome and obesity. We believe that the food of herbivores should contain palmitic acid in the amounts that hepatocytes can esterify into oleic very low density lipoproteins and cells can internalize as ligand oleic by apoE/B-100 endocytosis without formation of low density lipoproteins.

Key words: insulin, unesterified fatty acids, phylogenesis, insulin resistance.

For correspondence: Titov Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn_titov@mail.ru

For citation: Titov V.N., Rozhkova T.A., V.A. Kaminnaya, I.B. *Biological role of insulin: transformation of carnivores leaving in the ocean into herbivores living on the dry land. Development of the biological function of locomotion and kinetic parameters of the body. Kinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63(3): 132-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-132-141>*

Acknowledgment. This study had no sponsorship.

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

Received 25.08.2017
Accepted 30.08.2017

В 2012 г., через 160 лет после Р. Вирхова и его клеточной теории общей патологии, мы опубликовали иную филогенетическую теорию общей патологии [1]. В её свете на ступенях филогенеза (общего анамнеза всего живого) и в онтогенезе (анамнезе особи) биологическое предназначение инсулина и его роль в регуляции метаболизма, в обеспечении клеток энергией проступает более рельефно. Филогенетическая теория общей патологии концентрирует внимание исследователей на следующих аспектах биологического действия инсулина.

1. На ступенях филогенеза инсулин предназначен *in vivo* в первую очередь для регуляции метаболизма жирных кислот (ЖК) и во вторую – для метаболизма глюкозы; клетки начали регулировать метаболизм ЖК на миллионы лет раньше, чем глюкозы. Поздний в филогенезе инсулин блокирует липолиз только в поздних инсулинозависимых подкожных адипоцитах (ИПА), но не в ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника.

2. Биологическая роль инсулина – формирование *in vivo* биологической функции локомоции, движения за счёт сокращения поперечнополосатых миоцитов и обеспечения их субстратами (ЖК и глюкоза) для наработки энергии в форме макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ).

3. Биологическое предназначение позднего в филогенезе инсулина – превращение плотоядных (рыбоядных) животных из океана в травоядные на суше; синтез *in vivo* эндогенных ЖК из принятой с пищей глюкозы.

4. Инсулин сформировал *in vivo* высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК взамен более раннего в филогенезе, менее эффективного пальмитинового.

5. Биологически инсулин предназначен для обеспечения клеток энергией, для совершенствования кинетических, физических параметров организма.

Становление на ступенях филогенеза биологической функции инсулина. Если в течение 9 нед беременности у собак в динамике методами иммуноморфологии проследить сроки формирования в островках Лангерганса поджелудочной железы α - и β -клеток на основании эндокринной функции можно отметить, что α -клетки начинают функционировать на 2 нед раньше, чем β -клетки. Используем постулат общей биологии Э. Геккеля, согласно которому онтогенез повторяет основные этапы филогенеза: если экстраполировать временные различия в онтогенезе на продолжительность филогенеза (≈ 4 млрд лет), можно полагать, что секрецию глюкагона α -клетки начали на миллионы лет ранее секреции β -клетками инсулина [2].

Первыми живыми организмами на земле были анаэробные гетеротрофы археи; потребности в энергии одноклеточные удовлетворяли за счёт β -окисления в митохондриях активированной уксусной кислоты, ацетил-КоА и образования макроэргических АТФ [3]. Все химические реакции в то время протекали в анаэробной среде, в отсутствие O_2 ; согласно биогеохимической теории В.И. Вернадского; первые глубоководные гетеротрофы окисляли С4 КТ и миллионы лет глюкозу не синтезировали вообще [4]. Для наработки АТФ археи использовали только ацетил-КоА, которые образуют митохондрии при окислении КТ и С6-С10 короткоцепочечных ЖК в анаэробном, биохимическом цикле трикарбонных кислот и в физико-химических реакциях дыхательной цепи.

Через сотни миллионов лет, когда в океане накопилось достаточное количество биологического субстрата (белков) для формирования новых клеток, в тёплых и солнечных акваториях океана произошло зарождение и становление иных одноклеточных. Они развивались как автотрофы и стали синтезировать глюкозу *in situ de novo* из CO_2 и H_2O . Химическая реализация идеи потребовала создания исполнительных механизмов – формирования хлорофилла в пластидах цитоплазмы и сложных механизмов сочетанной регуляции физико-химических и биохимических процессов, прообраза будущих нейронных цепей.

Общее уравнение реакции синтеза глюкозы, протекающей в присутствии хлорофилла: $6CO_2 + 6H_2O + h\nu$ (квант света) $\rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6O_2$. Глюкозу – основной продукт фотосинтеза образуют клетки в цикле Кальвина; для получения энергии автотрофы стали использовать химический потенциал глюкозы и её полимера; глюкоза для автотрофов – универсальный субстрат для наработки энергии в реакциях метаболизма. Пути химической утилизации глюкозы, вероятно, были многообразны, начиная от анаэробного гликолиза и кончая более выгодным (на порядок) аэробным окислением. В них и происходит последний этап превращения энергии излучения солнца в химическую энергию макроэргического АТФ. В «темновой» части схемы расщепление макроэргических связей АТФ позволяет осуществить гидролиз воды до электро-нейтрального O_2 , протона и электрона.

Молекулярный O_2 освобождается в окружающую среду, в которой возрастает его концентрация. И протоны H^+ и энергию АТФ используют клетки для синтеза глюкозы в пентозофосфатном цикле Кальвина: итогом становится конденсация 2 С3 метаболитов углеводов с образованием глюкозы – универсального С6-субстрата. Из неё автотрофы образуют фруктозу, сахарозу, многоатомные спирты-полиолы (этиленгликоль, глицерин, ксилит, сорбит) и С4 КТ [5]. Из глюкозы же, переводя её в ацетил-КоА, они синтезируют и ЖК: одноклеточные автотрофы депонируют ЖК в цитоплазме в форме гидрофобных эфиров – ТГ.

Митохондрий у автотрофов нет: для наработки энергии автотрофы задействовали пируватдегидрогеназный (ПДГ) комплекс; в цитоплазме он осуществляет декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА. Каскад биохимических реакций восстановительного синтеза глюкозы из исходных окисленных фрагментов, из CO_2 и H_2O автотрофы совершенствовались в течение миллионов лет. Можно полагать, что создание столь сложной последовательности гармонически сопряжённых физико-химических и биохимических процессов, потребовало от автотрофов создания иных систем регуляции метаболизма, первоначальных нейронных сетей. Они-то, можно полагать, и стали прародителями нейронов, всех клеток и функции нервной системы в целом. Реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты (пирувата), переноса ацетильной группы к коэнзиму А (КоА) и её связывания коферментом осуществлены с участием трех ферментов и коферментов. Предшественниками четырех являются витамины: тиамин, рибофлавин, никотинамид и пантотеновая кислота. При высокой концентрации пирувата в реакционной среде количественное превращение лактата в пировиноградную кислоту останавливается.

Со временем в мировом океане стали доминировать автотрофы; они синтезировали и отладили метаболизм глюкозы: а) из пирувата синтезировали ацетил-КоА и ЖК, усовершенствовали плазматическую мембрану, которая состоит из разных по структуре фосфолипидов, более гидрофобных доменов – рафтов, однослойной (двухслойной) мембраны клеточных органелл. Автотрофы стали запасать глюкозу в форме полимера гликогена в цитоплазме и депонировать ЖК в форме ТГ в каплях липидов. Стараниями автотрофов стало возможно реализовать аэробные биохимические процессы; эпоха анаэробных архей заканчивалась.

Драматичная ситуация в биологии разрешилась путём симбиотического слияния, биологической реакции экзоцитоза: автотрофные одноклеточные фактически поглотили архей, симбиотически «приватизировали» все их субклеточные органеллы, включая митохондрии вместе с геномом и пероксисомы. Симбионты при этом остались анаэробными автотрофами; митохондрии их сохранили способность осуществлять уже аэробные реакции. Это касается, в частности, образование ацетил-КоА из пирувата в ПДГ комплексе цитоплазмы, превращение его в биохимическом цикле Кребса, в физико-химических реакциях «дыхательной цепи» и синтез АТФ. Со временем, часть генов митохондрий переместилась в геном симбионтов; в то же время за экспрессию протеинов дыхательной цепи, а также синтез специфичных ФЛ внутренней мембраны митохондрий – кардиолипидов, продолжают сами митохондрии [6]. Со временем установились тесные субстратные связи ПДК комплекса автотрофов в цитоплазме с матриксом митохондрий.

Биохимические последствия симбиотического слияния следующие: митохондрии как и прежде нарабатывают АТФ, осуществляют метаболизм энергоёмких субстратов (ЖК и глюкозу) после превращения и ЖК и глюкозы в ацетил-КоА. В цитоплазме клетки могут гидролизовать глюкозу в отсутствие O_2 в ходе реакции гликолиза; анаэробные биохимические реакции гликолиза останавливаются на пути гликоген → глюкоза → лактат. Ни скелетные миоциты, ни кардиомиоциты метаболизировать молочную кислоту (лактат) не могут. Превращение лактата в пируват и биохимические реакции восстановления в глюкозу, осуществляют только гепатоциты в цикле Кори. Количество АТФ, которое продуцируют митохондрии при окислении глюкозы, оказывается много больше, когда последовательно клетки реализуют функцию ПДГ комплекса и митохондрии [7].

Гидролиз глюкозы в цитоплазме клеток с образованием двух молекул пирувата является гликолизом (от греч. $\gamma\lambda\upsilon\kappa\acute{o}\varsigma$ — сладкий и $\upsilon\sigma\tau\eta\varsigma$ — расщепление), путём Эмбдена-Мейергофа. Гликолиз включает десять последовательных реакций и сопровождается образованием двух молекул АТФ. Гликолиз является филогенетически ранним, наиболее востребованным путём утилизации клетками глюкозы в отсутствии кислорода в анаэробных условиях. В аэробных условиях происходит много более эффективное декарбоксилирование пирувата в ПДГ комплексе, образование ацетил-КоА и метаболическое превращение его в цикле Кребса и дыхательной цепи митохондрий с образованием много большего числа АТФ.

Становление аэробного варианта метаболизма глюкозы имеет большое значение в эволюции симбионтов. Если энергетика бескислородного (анаэробного) метаболизма глюкозы (гликолиза) составляет всего 200 кДж/моль, то в ходе O_2 - процесса освобождается 2600 кДж/моль, т. е. в 13 раз больше. Анаэробный гликолиз в цитоплазме приводит к образованию двух мол. АТФ, ав аэробных условиях (сочетание функций ПДГ комплекса и митохондрии) АТФ образуется в 18 раз больше. В ходе аэробного окисления глюкозы в клетке более 90% преобразуется в энергию макроэргических связей АТФ. Вне сомнения, АТФ является эффективным переносчиком энергии в биохимических процессах. Однако АТФ запасает эту энергию лишь кратковременно, превращаясь при этом в

аденозиндифосфат (АДФ). Поэтому клетки лишены возможности запастись энергией в форме АТФ; запасают они энергию в цитоплазме только в форме высокоэнергетических субстратов химической природы. Субстратами являются насыщенные ЖК (НЖК), мононенасыщенные ЖК (МЖК) в форме гидрофобных ТГ и глюкоза в форме гидрофильного гликогена.

Это в полной мере относится и к функции цикла Кребса в митохондриях. В них реализован аллостерический (по механизму обратной связи) тип регуляции, при котором активность ключевого фермента реакции аллостерически тормозит накопление конечных продуктов реакции. В это же время произошло становление регуляции, которую именуют циклом Рендла, когда на аутокринном уровне клетки одновременно используют лишь один из субстратов окисления (ЖК или глюкоза). Клетки эффективно переключают процесс окисления ЖК на окисление глюкозы (и наоборот) в зависимости от доступности и реальной концентрации субстратов в цитоплазме. Происходит это только на уровне клетки, только на первом уровне относительного биологического совершенства.

Взаимоотношение ЖК → глюкоза → ЖК на аутокринном уровне регуляции метаболизма. *In vivo* формируются два пула молекул ацетил-КоА (химически они, естественно, неразличимы): в одном случае ацетил-КоА образован при окислении КТ и ЖК, в другом – сформирован по схеме реакций в составе ПДГ комплекса первоначально из глюкозы. Мы полагаем, что все соматические клетки, прародителями которых были археи до слияния с автотрофами, синтезируют в митохондриях АТФ преимущественно из ацетил-КоА. Одновременно все нервные клетки, прародителями которых явились автотрофы до слияния с археями, синтезируют в митохондриях АТФ из глюкозы, из пирувата, из ацетил-КоА. На этом основании все клетки нервной системы, центральной нервной системы (ЦНС) синтезируют в митохондриях АТФ только при метаболизме глюкозы и заменить его кетоновыми телами возможности не представляется.

При гипогликемии в спинномозговой жидкости компенсаторное увеличение содержания КТ не приводит к активации синтеза АТФ; формируется состояние кетоацидоза с развитием далее гипогликемической мозговой комы при отсутствии АТФ в цитоплазме нейронов, при дефиците энергии. Для наработки АТФ митохондриями нейронов и астроцитов в качестве субстрата необходима только глюкоза, но никак не КТ. КТ – единственная форма С4 ЖК, которую способна переносить выражено гидрофильная спинномозговая жидкость. Не гематоэнцефалический барьер препятствует поступлению в клетки ЦНС средне- и длинноцепочечных ЖК – высокая гидрофильность спинномозговой жидкости. По физико-химическим параметрам спинномозговая жидкость сходна с первичной мочой в канальцах нефрона.

Миллионы лет, с ранних ступеней филогенеза, археи окисляли КТ, ЖК и не окисляли глюкозу; глюкозу археи просто не синтезировали. И в настоящее время, когда содержание КТ и неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в ассоциации с альбумином в межклеточной среде становится сниженным, только тогда митохондрии соматических клеток переключаются на окисление ацетил-КоА, который образован из глюкозы. Циклической конкуренции между субстратами «ЖК ↔ глюкоза» не происходит; клетки начинают поглощать глюкозу только тогда, когда содержание КТ и ЖК в межклеточной среде и плазме крови снижено. Пока для клеток есть возможность поглощать из межклеточной среды КТ и ЖК, поглощать глюкозу они не начнут.

Сколько бы высокую и длительную гипергликемию мы не моделировали *in vivo* путём внутривенных инфузий глюкозы, поглощение клетками НЭЖК из ассоциатов с альбумином никак не уменьшится. Это противоречит мнению о том, что цикл Рендла (цикл ЖК ↔ глюкоза) функционирует на всех 3 уровнях относительного биологического совершенства: а) в клетках; б)

на уровне ПС клеток, органов и систем органов и в) на уровне организма, *in vivo*. На всех ступенях филогенеза, начиная со времени архей, поглощение клетками НЭЖК доминирует над поглощением глюкозы. Пока есть возможность поглощать ЖК (в форме КТ и НЭЖК) из плазмы крови, из межклеточной среды, клетки поглощать глюкозу не начнут. Эта же филогенетическая, биологическая зависимость положена и в основу действия инсулина. Инсулин понижает содержание ЖК (во всех химических формах) в межклеточной среде и в плазме крови с целью усилить поглощение клетками глюкозы [8].

Поглощение ЖК и глюкозы на аутокринном уровне. Градиент концентраций НЭЖК межклеточная среда : цитоплазма всегда высока: цитоплазма содержит только следовые количества НЭЖК. Одновременно физиологичное содержание НЭЖК в плазме крови составляет 0,5–0,8 мМ, возрастая до 1,5 мМ в постпрандиальном периоде, после еды. Если освобождение полярных НЭЖК в плазму крови оказывается чрезмерным, когда альбумин уже не может эффективно связывать НЭЖК, избыток полярных НЭЖК формирует в плазме крови фракцию свободных ЖК, а избыток НЭЖК при физико-химической ассоциации – сферические мицеллы, которые продолжают циркулировать в крови.

Активированное (не активное) поглощение полярных НЭЖК клетками реализует ранняя в филогенезе CD36-транслоказа ЖК с характерной высокой константой скорости реакции. Белки цитоплазмы, связывающие ЖК, быстро доставляют поглощённые клетками полярные НЭЖК к митохондриям (для окисления) или к канальцам эндоплазматической сети для депонирования ЖК в форме капель неполярных ТГ. Митохондрии из цитоплазмы быстро поглощают КТ, С6–С10 короткоцепочечные ЖК и ω-9 С18 : 1 олеиновую МЖК. Пальмитиновую же С16 : 0 НЭЖК митохондрии поглощают много медленнее. Происходит это, несмотря на специфичный транспортёр – карнитинпальмитоил ацилтрансферазу; локализован он во внутренней мембране митохондрий. В процессе позднего в филогенезе, активного поглощения клетками ЖК путём рецепторного эндоцитоза, задействованы уже неполярные ТГ в составе хиломикрон (ХМ), ЛП очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП) [9]. Иными словами, на разных ступенях филогенеза произошло становление разных форм эндоцитоза с участием липидпереносящих молекул белка – аполипопротеинов (апо), включая апоА-I, апоЕ, апоВ-48 и апоВ-100.

Градиент же концентрации глюкозы на границе цитоплазма : межклеточная среда физиологично незначителен, 0,2–0,3 мМ. Наличие интегральных белков-транспортёров ГЛЮТ3 на плазматической мембране инсулиннезависимых клеток и ГЛЮТ4 на мембране зависимых от инсулина клеток усиливают пассивное (активированное) поглощение клетками глюкозы. Механизм активного поглощения глюкозы клетки так и не сформировали. Причина – высокая гидрофильность глюкозы и возможность одновременно неконтролируемого трансмембранного переноса моносахаридов, воды и Na⁺, как это происходит при всасывании глюкозы в энтероцитах тонкого кишечника.

Инсулиннезависимые ГЛЮТ3 и гормонозависимые ГЛЮТ4 активируют пассивное (по градиенту концентрации) поглощение клетками глюкозы. При этом транспортёр-осциллятор ГЛЮТ4 проводит глюкозу через мембрану в обоих направлениях: как в клетку, так и из неё. Чтобы этого не происходило, введённую глюкозу клетка сразу подвергает фосфорилированию при действии гексокиназы (глюкокиназы). Образованный D-глюкозо-6-фосфат покинуть клетку не может. Для того чтобы поглощенную клеткой глюкозу смогли окислить митохондрии, надо: а) в цитоплазме осуществить 10 последовательных ферментативных реакций гликолиза и образования лактат; б) молочную кислоту превратить в пируватноградную и в) в ПДГ комплексе в цитоплазме из пирувата сформировать ацетил-КоА. И лишь тогда осуществить превра-

щение ацетил-КоА в митохондриях с образованием АТФ [10]. Всё это и определяет условия того, что клетки не начинают поглощать глюкозу из межклеточной среды, пока есть возможность поглощать НЭЖК.

Для активации поглощения клетками глюкозы из межклеточной среды инсулин: а) блокирует липолиз (гидролиз ТГ) в ИПА; б) понижает секрецию, содержание в крови НЭЖК в ассоциации с альбумином и в) вынуждает клетки для наработки энергии (АТФ) поглощать глюкозу. И пока содержание в плазме крови НЭЖК не станет физиологично сниженным, клетки поглощать глюкозу не начнут. Это, мы полагаем, и есть этиологический фактор сочетанного поглощения ЖК и глюкозы клетками, отработанный на ранних ступенях филогенеза. Это не цикл ЖК ↔ глюкоза, а реакция Рендла ЖК → глюкоза → ЖК. Это и есть филогенетическая основа формирования синдрома резистентности к инсулину, синдрома ИР.

Биологическая роль инсулина: формирование биологической функции локомоции. Биологическая функция локомоции – это движения за счёт сокращения новых функциональных клеток – поперечнополосатых миоцитов. Инсулин призван обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Для этого он экспрессировал формирование *in vivo* системы инсулина. Гормон инициировал образование *in vivo* новых, функционально разных клеток, это: а) пул поперечнополосатых скелетных миоцитов; б) синцитий кардиомиоцитов; в) перипортальные гепатоциты; г) ИПА; д) оседлые макрофаги в печени – клетки Купфера. Все они формируют и выставляют на плазматическую мембрану: а) рецепторы к инсулину; б) ферментную систему передачи сигнала от рецептора на плазматической мембране к исполнительным органеллам цитоплазмы и в) инсулинозависимые, более производительные глюкозные транспортеры ГЛЮТ4. Более ранний на ступенях филогенеза, чем гуморальный медиатор инсулин, пул висцеральных жировых клеток сальника (ВЖК) остался к действию инсулина нечувствительным. ВЖК сальника активных рецепторов к инсулину не имеют; не имеют они не клеточной мембране и ГЛЮТ4.

Прямого отношения к регуляции *in vivo* метаболизма глюкозы, ранней в филогенезе функции гомеостаза, к регуляции эугликемии инсулин не имеет. Миллионы лет до синтеза инсулина активацию поглощения клетками глюкозы инициировала гипергликемия межклеточной среды как фактор регуляции. Состояние же гипогликемии купировала биологическая функция адаптации. Реакция адаптации – секреция глюкагона α-клетками островков и активация гидролиза гликогена (гликогенолиза) в перипортальных гепатоцитах; сформированы эти процессы за миллион лет до синтеза и действия инсулина. Освобождение в кровь глюкозы при компенсации гипогликемии осуществляют более ранние в филогенезе гепатоциты за счёт накопленного ими гликогена, но никак не поздние в филогенезе скелетные миоциты и не кардиомиоциты.

При действии инсулина завершено формирование замкнутой системы кровообращения и проксимального отдела артериального русла, артерий эластического типа. Сформировать биологическую функцию локомоции без замкнутой системы кровообращения, без сердца как центрального насоса в проксимальном отделе артериального русла невозможно. Невозможно сделать это и без миллионов ранних в филогенезе артериол мышечного типа (локальных перистальтических насосов) в дистальном отделе артериального русла в каждом из паракринно регулируемых сообществ (ПС) клеток.

Инсулин и централизованное обеспечение миоцитов, кардиомиоцитов субстратами для наработки энергии. Инсулин сформировал специфичный вариант обеспечения скелетных миоцитов и кардиомиоцитов субстратами для наработки энергии. Все инсулиннезависимые клетки *in vivo* поглощают ЖК в форме ТГ в составе ЛПНП и запасают как ТГ в цитоплазме в форме капель липидов. Далее клетки гидролизуют ТГ и окис-

ляют освобождённые НЭЖК в митохондриях. По сути, ранние в филогенезе клетки самостоятельно запасают и обеспечивают себя субстратами и энергией. Инсулин же инициировал «централизованное» обеспечение субстратами для наработки энергии поперечнополосатые миоциты и кардиомиоциты. Ни скелетные миоциты, ни кардиомиоциты не поглощают МЖК + НЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП и ЛПНП и не депонируют в форме капель липидов. Обычно цитоплазма миоцитов содержит много глыбок гликогена размером 20–30 нм, а вот капель липидов – депонированных ТГ физиологично в цитоплазме нет.

После относительно неселективного поглощения НЭЖК при действии *CD36*-транслоказы ЖК скелетными миоцитами и кардиомиоцитами, митохондрии активно поглощают олеиновую МЖК, оставляя пальмитиновую НЖК в цитоплазме. Не обладая способностью к синтезу белков из семейства перилипинов, поперечнополосатые миоциты не депонируют ЖК в форме ТГ в составе капель липидов. Следствие этого – формирование специфичного липоидоза в виде опалесценции цитоплазмы миоцитов при микроскопии и цитохимии с липофильными красителями. Сократимость миоцитов при липоидозе снижается и формируются симптомы миопатии.

При реализации функции локомоции, при действии инсулина началось централизованное депонирование ЖК – субстратов в форме ТГ в ИПА. После гидролиза ТГ, при действии гормонозависимой липазы и освобождении в кровотоке ЖК в форме НЭЖК, инсулинозависимые миоциты и кардиомиоциты поглощают только их. Если же активированное поглощение инсулинозависимыми миоцитами пальмитиновой НЖК через *CD36*-транслоказу ЖК превышает возможности митохондрий их поглощать, окислять, развивается диффузный липоидоз (опалесценция) цитоплазмы миоцитов без образования капель липидов, при котором сократительная способность кардиомиоцитов снижается с развитием явлений дилатационной кардиомиопатии [11].

Инсулин, биологическая функция трофологии и реакция экзотрофии

Обеспечение энергией экзотермических реакций в реализации биологической функции локомоции, биологической реакции экзотрофии на поздних ступенях филогенеза стал регулировать гуморальный медиатор инсулин. Секреция инсулина β -клетками островков Лангерганса происходит только во время реализации *in vivo* биологической реакции экзотрофии, только после еды. Более ранним в филогенезе механизмом активации секреции гуморального медиатора вместо инсулина была алиментарная, постпрандиальная гипергликемия. Действие инсулина в реализации биологической реакции экзотрофии, мы полагаем, происходит в следующей последовательности. 1. Всасывание энтероцитами экзогенного моносахарида глюкозы из пищи и активация секреции инсулина, запасаемого в гранулах β -клеток островков. 2. Связывание инсулина с рецепторами на плазматической мембране клеток, блокада инсулином липолиза в ИПА и выставление на плазматическую мембрану инсулинозависимых клеток дополнительного количества GLUT4. 3. При сниженной концентрации НЭЖК в межклеточной среде и при алиментарной гипергликемии, клетки поглощают глюкозу, а инсулинзависимые гепатоциты в сопряжённых биохимических реакциях синтезируют из неё ЖК: глюкоза \rightarrow ацетил-КоА \rightarrow пальмитиновая НЖК (цикл Кноппа–Линена). 4. В канальцах гепатоцитов глицерин этерифицирует в первую очередь олеиновую эндогенную МЖК в позицию sn-2 спирта глицерина; далее апоВ-100 структурирует ТГ в олеиновые ЛПОНП и секретирует в локальный внутрисосудистый пул межклеточной среды. 5. Инсулинозависимая, постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) в крови быстро гидролизует часть олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП, освобождая при этом олеиновую МЖК в форме НЭЖК. Все клетки активировано поглощают их при действии *CD36*-транслоказы

ЖК. После оптимального липолиза пальмитиновых ТГ все зависимые от инсулина клетки поглощают лигандные, олеиновые ЛПОНП путём апоЕ/В-100-эндоцитоза. Далее они осуществляют депонирование олеиновых ТГ в ВЖК сальника для реализации всех биологически функций *in vivo* и в ИПА для возможности биологической реакции локомоции. Образования олеиновых ЛПНП при действии инсулина не происходит. В кровотоке физиологично циркулируют главным образом линолевые ЛПНП и оптимальное количество линоленовых ЛПНП; их клетки поглощают путём активного апоВ-100-рецепторного эндоцитоза.

В биологической реакции экзотрофии инсулин регуляторно инициирует обеспечение энергией эндотермические реакции депонирования экзогенных субстратов. Это происходит в условиях высоких параметров гидролиза олеиновых ТГ в крови в одноименных ЛПОНП. У травоядного вида *Homo sapiens* оптимальное обеспечение энергией эндотермических реакций в биологической реакции экзотрофии происходит в условиях инициирования инсулином *in vivo* олеинового варианта метаболизма ЖК. При этом не происходит образования олеиновых ЛПНП, тем более, в отличие от плотоядных, не бывает пальмитиновых ЛПНП. Происходит это в ситуации, когда травоядный в филогенезе человек потребляет растительную пищу и поедает рыбу.

Инсулин и превращение плотоядных (рыбоядных) в океане в травоядные на суше. На ступенях филогенеза при жизни на суше инсулин исполнил основное биологическое предназначение – превращение плотоядных (рыбоядных) в океане в травоядные на суше. При плотоядном питании в океане основным экзогенным субстратом для наработки энергии были ЖК; всасывали их энтероциты. Далее в составе ХМ экзогенные ЖК в форме ТГ в лимфо- и кровотоке достигали гепатоцитов. После оптимизации экзогенных ЖК оптимизированные экзогенные ЖК + эндогенно синтезированные ЖК ко всем клеткам в форме ТГ, пальмитиновые ЛПОНП и одноименные ЛПНП переносят секретированные гепатоцитами ЛПОНП и ЛПНП; все клетки поглощают ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза [12].

Когда животные (не по своей воле) оказались на суше, где было мало плотоядной пищи, но много растительной, большинство из них вымерло. Однако малая часть особей выжили, освоили растительный вариант питания и в течение миллионов лет стали травоядными со всеми присущими им анатомическими особенностями. В течение последующих миллионов лет потомки их сформировали множество видов травоядных; травоядным в филогенезе является и вид *Homo sapiens*.

Основным субстратом для наработки клетками энергии, синтеза АТФ, стали не ЖК, а углеводы, глюкоза. Однако все живые организмы, все клетки, все митохондрии миллионами лет осуществляли метаболизм, главным образом ЖК, и вполне естественно продолжить на ступенях филогенеза реализацию этих же биохимических реакций метаболизма. Оптимальным вариантом обеспечения организма энергией стало превращение всей экзогенной глюкозы в эндогенно синтезированные ЖК. Основную роль в реализации этого несомненно исполнил инсулин. Гормон активирует поглощение клетками глюкозы для синтеза из них пальмитиновой НЖК согласно реакциям Кноппа–Линена. Инсулин восстанавливает у травоядных (*Herbivores*), *status quo*, гормон, инициируя продолжение метаболизма ЖК, как это происходило миллионами лет ранее у плотоядных.

Это мы рассматриваем как основное в филогенезе биологическое предназначение инсулина одновременно с формированием биологической функции локомоции. Филогенетически ранние плотоядные (рыбоядные) животные, *Carnivores*, при жизни на суше потребности в энергии покрывают за счёт поступления ЖК с пищей; инсулинозависимые адипоциты запасают преимущественно пальмитиновую НЖК в

форме пальмитиновых ТГ. Субстратами для наработки митохондриями АТФ являются в основном олеиновая МЖК и пальмитиновая НЖК; в сумме они составляют более 80% общего количества ЖК *in vivo*, причём последнюю ЖК митохондрии окисляют значительно более эффективно [13].

Инсулин заместил in vivo пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на более эффективный олеиновый. На суше в ходе питания животной пищей в филогенезе произошло формирование пальмитинового варианта метаболизма ЖК: при плотоядной пище пальмитиновая НЖК всегда доминирует над олеиновой НЖК. Для пальмитинового варианта метаболизма ЖК характерно следующее.

1. Митохондрии медленно поглощают пальмитиновую НЖК из цитоплазмы, с трудом проводят её сквозь внутреннюю мембрану в матрикс, где и происходит β -окисление, наработка ацетил-КоА и синтез АТФ. Сложности транспорта в матрикс митохондрий пальмитиновой НЖК инициировали на ступенях филогенеза формирование специфичного транспортера, карнитинпальмитоил ацилтрансферазы во внутренней мембране митохондрий. Поскольку гидролиз С16 : 0 пальмитиновую НЖК во внутренней мембране митохондрий на две короткоцепочечные ЖК С6 – С10 происходит с трудом и медленно, транспортёр стал переносить пальмитиновую НЖК через внутреннюю мембрану целиком и потом её гидролизовать. Однако и в матриксе митохондрий гидролиз пальмитиновой НЖК происходит медленно; пальмитиновая НЖК химически является выражено инертной.

2. Константа скорости β -окисления олеиновой кислоты во внутренней мембране митохондрий оказывается на порядок выше аналогичной величины для кислоты пальмитиновой; мы показали это в модельных экспериментах с кинетикой окисления индивидуальных ЖК при автоматическом титровании ДС озном *in vitro* [14].

3. Гидролиз пальмитиновых ТГ после депонирования в адипоцитах при действии гормонозависимой липазы и последующее освобождение в кровоток в форме НЭЖК происходит существенно медленнее, нежели аналогичные процессы с участием олеиновой МЖК и олеиновых ТГ.

4. Гидролиз пальмитиновых ТГ в сформированных и секретируемых гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП при действии постгепариновой ЛППЛ протекает медленно. Содержание ТГ в пальмитиновых ЛПОНП при этом практически не уменьшается, апоВ-100 не принимает активной конформации и не формирует апоЕ/В-100-лиганд. В результате инсулинозависимые адипоциты не могут активно поглощать пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП.

5. Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛППП становятся в крови эндогенными, афизиологичными флогогенами – инициаторами биологической реакции воспаления. После переноса через монослой эндотелия путём биологической реакции транцитоза в интиму артерий их утилизируют оседлые макрофаги в интиму артерий эластического типа, формируя атероматоз и деструктивное поражение артерий.

Пальмитиновый вариант метаболизма ЖК в результате низких скоростей химических реакций функционально ограничен и недостаточно эффективен. В то же время у филогенетически поздних травоядных, которые по числу особей доминируют на суше, поступление ЖК с пищей ограничено. Глюкоза, образованная растениями при фотосинтезе, стала практически единственным «энергоемким» субстратом пищи для всех клеток травоядных. Роль основного субстрата для синтеза ЖК *in vivo* глюкоза стала исполнять на сравнительно поздних ступенях филогенеза. Как и в случае с ЖК, реакции окислительного метаболизма глюкозы приводят к образованию исходных продуктов – CO_2 и H_2O : функциональный цикл окислительно-восстановительных превращений субстратов *in vivo* при этом замыкается. Предприняты ли на ступенях

филогенеза попытки конвертировать пальмитиновую кислоту в химически иной, более удобный субстрат, устранив химические её особенности, которые не позволяют митохондриям осуществить более эффективное β -окисление? Таковой, мы полагаем, стала экспрессия в гепатоцитах пальмитоил-КоА-десатуразы: фермент превращает С16 : 0 пальмитиновую НЖК в С16 : 1 ω -9 (n-7) пальмитолеиновую МЖК. При этом двойная связь (ДС) в молекулу НЖК введена в силу стереохимических особенностей процесса десатурации в положение ω -9. Образующуюся при этом n-7 (ω -9) пальмитолеиновую кислоту, в отличие от ω -9 С18 : 1 олеиновой кислоты, которая возникает при эндогенном введении ДС в положение тоже ω -9, митохондрии окисляют значительно медленнее. Единственным доступным экзогенным субстратом для получения энергии клетками *Herbivores* оказались потребляемые с пищей углеводы. Вместе с тем депонирование глюкозы в форме гликогена едва ли целесообразно для реализации биологической функции локомоции, хотя бы по причине сравнительно низкой «теплотворности» углеводов. Теплоту полного окисления жиров и углеводов *in vivo* принимают обычно равными 40 и 17 кДж/г соответственно. Эквивалентная замена гликогеном всех депонированных *in vivo* ЖК в форме ТГ увеличила бы массу тела человека на 20–25 кг.

В то же время каждая животная клетка может превращать глюкозу в ацетил-КоА, после чего *in situ*, в цикле Кноопа-Линена, синтезировать *de novo* и пальмитиновую кислоту. Можно обоснованно полагать, что почти все ЖК травоядные синтезируют из глюкозы. При формальном подходе пальмитиновую кислоту можно именовать «гидрофобной формой глюкозы»; она выгодно отличается от исходной гидрофильной формы степенью концентрации химической энергии в единице массы. Полагаем, что на ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции гуморальному медиатору гормону инсулину отведена, согласно филогенетической теории общей патологии, роль фактора совершенствования кинетических параметров организма [15]. Инсулин – анаболический гормон, активизирует реакции химического восстановления и синтез энергоёмких субстратов, обеспечивает оптимальные условия для последующей реализации окислительных метаболических процессов.

На ступенях филогенеза инсулин регулирует: а) активацию поглощения клетками глюкозы и последующее депонирование в форме полимера гликогена, формируя депо углеводов; б) синтез эндогенной пальмитиновой НЖК из ацетил-КоА в цикле Кноопа-Линена; в) экспрессию пальмитоил-КоА-элонгазы и конверсию эндогенной пальмитиновой НЖК в более энергоёмкую, более гидрофобную стеариновую С18 : 0 кислоту; г) экспрессию стеарил-КоА-десатуразы и синтез из стеариновой НЖК ω -9 С18 : 1 олеиновой МЖК.

Олеиновая кислота – привлекательный субстрат с точки зрения кинетики β -окисления в матриксе митохондрий. Не углубляясь в биохимические механизмы окисления ненасыщенных ЖК, важно констатировать, что биохимические превращения С16 : 0 → С18 : 0 → С18 : 1 на порядок повышает скорость окисления конечного продукта – олеиновой МЖК в митохондриях. Формирование олеинового варианта метаболизма ЖК привело к увеличению производительности β -окисления и, соответственно, к повышению количества образованных митохондриями АТФ в единицу времени [16]. Это особенно важно при острых нарушениях биологической функции адаптации, в условиях биологических реакций стресса и функции адаптации. Ведь в условиях критической ситуации *in vivo* в ходе реализации биологических функций адаптации и компенсации можно истратить лишь то количество АТФ, которое за это же время нарабатывали митохондрии: даже кратковременного депонирования энергии *in vivo* в форме АТФ не происходит.

В состоянии ли инсулин повысить производительность реакции β -окисления в митохондриях? Безусловно, с помо-

щью биохимического синтеза субстрата, который утилизируют органеллы с существенно большей константой скорости реакции. С этой целью инсулин инициирует превращение всей эндогенно синтезированной гепатоцитами пальмитиновой НЖК из экзогенной глюкозы в олеиновую МЖК: константа скорости реакции β -окисления МЖК в митохондриях значительно увеличивается. В то же время поздний в филогенезе инсулин не активирует превращение в олеиновую МЖК экзогенной пальмитиновой НЖК, которая поступает с плотоядной, мясной пищей. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы с целью синтеза олеиновой МЖК.

Инсулин и высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК. Формирование и эволюционное оформление в филогенезе системы инсулина преследует цель максимально повысить производительность митохондрий и, возможно, более эффективно обеспечить физическую, локомоторную активность организма путём замены субстратов, пальмитиновой НЖК на олеиновую МЖК. Теперь стали реально востребованными и все экспрессированные инсулином функционально новые клетки – поперечнополосатые скелетные миоциты и инсулинозависимые подкожные адипоциты [17]. На плазматической мембране инсулинозависимых поперечнополосатых миоцитов и кардиомиоцитов функционируют ГЛЮТ4 и рецепторы к инсулину, но они не имеют ни более ранних в филогенезе апоВ-100 рецепторов, ни филогенетически поздних апоЕ/В-100-рецепторов. Функцией активного поглощения ЖК в форме неполярных ТГ скелетные миоциты и кардиомиоциты не владеют, но активировано поглощают ЖК в форме полярных НЭЖК.

На новом энергетическом уровне *in vivo* инсулин реализовал и векторный перенос олеиновой МЖК, пальмитиновой НЖК в форме ТГ, из гепатоцитов (места их синтеза) в депо, в ИПА при реализации инсулинозависимого апоЕ/В-100 эндцитоза. Гидролиз олеиновых и пальмитиновых ТГ в адипоцитах с последующим освобождением в кровь полярных НЭЖК формирует реальную возможность эффективного поглощения их скелетными миоцитами и кардиомиоцитами [18]. Современные методы хроматографии позволяют определить спектр этерифицированных со спиртами ЖК и спектр НЭЖК [19, 20]. Согласно филогенетической теории общей патологии, мы, в зависимости от того, какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой глицерина в позиции sn-2, разделяем ТГ на пальмитиновые, олеиновые и линолевые, выделяя одновременно и одноименные ЛПОНП.

Гидролиз ТГ, депонированных в адипоцитах, активирует гормонозависимая липаза, для которой характерна низкая субстратная специфичность; фермент гидролизует позиционные изоформы ТГ с разными константами скорости реакции [21]. Позиционные изоформы пальмитиновых ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат глицерол (ППО), пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) гормонозависимая липаза в ВЖК сальника и в ИПА гидролизует медленно. ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), постгепариновая липаза в пальмитиновых ЛПОНП в крови не гидролизует вообще. Позиционные изомеры ТГ как олеил-олеил-пальмитат глицерол (ООП), олеил-пальмитоил-олеат (ОПО) и особенно олеил-олеил-олеат (ООО) постгепариновая ЛПН гидролизует существенно быстрее. Чем выше содержание пальмитиновой ЖК в ТГ подкожных адипоцитов, тем медленнее ВЖК и ИПА освобождают ЖК в форме НЭЖК из ТГ в жировых депо и в крови в олеиновых ЛПОНП [22].

Согласно филогенетической теории общей патологии, принципу биологической субординации, более поздний, более совершенный регулятор на ступенях филогенеза не в силах отменить действие более раннего гуморального медиатора. И если гормоны с активным липолитическим действием активируют в ВЖК сальника гидролиз ТГ, увеличивая в межклеточной среде содержание НЭЖК, инсулин блокирует

это процесс не может. Ранние в филогенезе ВЖК не имеют на клеточной мембране активных рецепторов к инсулину. Инсулин выражено блокирует липолиз в инсулинозависимых ИПА, и это (вместе с выставлением на мембрану дополнительного числа ГЛЮТ4) формирует механизм активации поглощения клетками глюкозы.

Гуморальные медиаторы, которые активируют как биохимические процессы окисления субстратов (катехоламины, глюкокортикоиды), так и процессы деполимеризации или расщепления сложных молекул до сравнительно простых фрагментов (гликогенолиз, липолиз), проявляют катаболическую, химически деструктивную, окислительную активность [23]. Инсулин же является гормоном преимущественно анаболическим; он регулирует синтез биомолекул и восстанавливает высокий уровень их химической организации. Можно полагать, что на какой-то из ступеней эволюции сформировались и механизмы регуляции синтеза инсулина.

Мы предлагаем адипоцитами именовать только филогенетически поздние инсулинозависимые клетки подкожной жировой клетчатки (ИПА); общего с регуляцией ВЖК сальника они имеют не много. Висцеральная жировая ткань в филогенезе – более ранний пул инсулинозависимых клеток; подкожные адипоциты – филогенетически поздний; регуляция метаболизма ЖК и ТГ в клетках двух пулов имеет существенные различия. С позиций филогенетической теории общей патологии, мы считаем, что метаболический синдром является локальной патологией пула ВЖК сальника со всеми присущими ей особенностями регуляции и процессами компенсации, с нарушением в афизиологичном процессе и иных биологических функций. В свою очередь, согласно филогенетической теории общей патологии, синдром ожирения можно рассматривать как патологию позднего на ступенях филогенеза пула инсулинозависимых подкожных адипоцитов.

Поздний в филогенезе инсулин не может инициировать в гепатоцитах синтез олеиновой МЖК из экзогенной, пальмитиновой НЖК, из плотоядной пищи. Возможным субстратом для инсулинозависимого синтеза олеиновой МЖК может быть только эндогенная пальмитиновая НЖК, синтезированная *in situ de novo* из экзогенной глюкозы. И если *in vivo* длительно доминирует экзогенная пальмитиновая НЖК плотоядной (мясной пищи), пропорционально её количеству будет реализован пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, хронический дефицит энергии, макроэргического АТФ; б) состояние нормолипидемии постепенно заменит гиперлиппротеинемия (ГЛП) последовательно типа IV \rightarrow тип II б \rightarrow тип V; в крови вместо физиологичной циркуляции только олеиновых ЛПОНП начнут накапливаться пальмитиновые ЛПОНП и одноименные ЛПНП; они-то и повысят содержание в плазме крови ХС-ЛПНП; увеличится содержание НЭЖК в ассоциации с альбумином, и сформируется синдром ИР. Далее в плазме крови компенсаторно произойдёт повышение содержания апоС-III и увеличение уровня апоВ-48 одновременно с выявлением полосы ХМ на электрофореграмме ЛП в геле агарозы.

Все это служит проявлением нарушения *in vivo* биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Компенсаторную реакцию организма на нарушение биологической функции питания мы именуем атеросклерозом. Со временем атеросклероз как афизиологичная, компенсаторная реакция и накопление в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП становится причиной нарушения иной биологической функции – «чистоты» межклеточной среды, биологической функции эндоэкологии. «Замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами активирует *in vivo* биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. Последняя призвана вывести из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды в пул сбора и утилизации все эндогенно образованные флогогены (инициаторы биологической реак-

ции воспаления) в пул сбора и утилизации биологического «мусора». Сформирован этот пул на поздних ступенях филогенеза при замыкании системы кровообращения; располагается он в интима артерий эластического и смешанного типа.

Афизиологичное исполнение биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления и формирует атероматозные массы липидов. Это те массы физиологично переносимых линолевыми ЛПНП полиеновых ЖК (ЛПНЖК) в форме эфиров со спиртом ХС, которые клетки не смогли поглотить в составе лигандных ЛПНП путём апоВ-100-рецепторного эндозитоа. Этот второй компенсаторный, но тоже афизиологично реализованный процесс, обоснованно именовать атероматозом. Удаленные из кровотока безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП формируют атероматозные массы, морфологическую и структурную основу ишемической болезни сердца. Таким образом, потребление травоядными, согласно филогенетической теории общей патологии, осознанное нарушение пациентами биологической функции трофологии, злоупотребление плотоядной (мясной) пищей является причиной формирования *in vivo* компенсаторной реакции, именуемой атеросклерозом. Таким образом, поедание травоядным *Homo sapiens* избыточного количества плотоядной пищи последовательно приводит *in vivo* к нарушению биологической функции трофологии, функции адаптации и функции эндозекологии.

Синдром ИР и современное понятие диабета 2-го типа. Специалистам, которые освоили азы эндокринологии 50 годами ранее, трудно избавиться от своих взглядов. Они (и я) чётко усвоили, что диабет – это невосполнимые нарушения структуры в системе регуляторного действия инсулина. Диабет 1-го типа – это чаще приобретённые (реже наследуемые) нарушения структуры β-клеток островков Лангерганса, которые утрачивают способность синтезировать инсулин; возможны мутации и в молекуле инсулина [24, 25] это инсулинодефицитный сахарный диабет. Диабет 2-го типа – это структурные нарушения рецепторов к инсулину, врождённая блокада передачи в клетки регуляторного сигнала гормона. Диабет 2-го типа – это единственная форма структурно обусловленной резистентности к инсулину – гиперинсулинемическая форма сахарного диабета.

Одновременно инсулин не может ингибировать активность более ранних в филогенезе гормонов и предотвратить нарушения регуляции метаболизма *in vivo* при активации медиаторами липолиза в ВЖК сальника. Инсулин лишён в филогенезе возможности активировать поглощение клетками глюкозы, если в межклеточной среде увеличено содержание полярных НЭЖК + альбумин. Инициировано оно при действии более ранних в филогенезе гуморальных медиаторов, которые призваны регулировать *in vivo* иные биологические функции, в частности биологическую функцию эндозекологии, реакцию воспаления при действии первичных и вторичных гуморальных медиаторов биологической реакции воспаления [26]. Это же относится к действию более ранних в филогенезе гормонов с выраженной активацией липолиза в ВЖК сальника [27]. Равным образом активация *in vivo* биологической функции адаптации с реакциями компенсации и стресса, индивидуальные комбинации нарушения функций у пациентов облигатно являются причинами формирования *in vivo* синдрома ИР. Полагают, что нарушение функции микробиоты (пул специфичных, факультативных анаэробов толстого кишечника) имеет отношение к формированию синдрома ИР [28] и метаболическому синдрому [29].

В то же время, в подавляющем числе наблюдения в клинике, синдром ИР – это только функциональные нарушения, и во многих случаях они, при стремлении пациента к выздоровлению, могут быть устранены. Создается ощущение, что при синдроме ИР действием инсулина *in vivo* что-то мешает и, если это что-то устранить, здоровье может быть восстановлено.

Согласно филогенетической теории общей патологии, основам эндокринологии, в клинике мы имеем дело с: 1) редкими случаями структурно обусловленного, инсулинодефицитного сахарного диабета 1-го типа; 2) столь же редкими случаями структурно обусловленного, но гиперинсулинемического диабета 2-го типа и 3) большим числом пациентов не со структурными, а только с функциональными нарушениями действия гормона, с синдромом ИР, в частности у пациентов с метаболическим синдромом и пациентов с ожирением. Мы полагаем, что важной особенностью сахарного диабета является и то, что этот диагноз порождает ощущение фатальности; в то время как все функциональные расстройств синдрома ИР, пусть нелегко, с большими усилиями со стороны пациентов, но в большинстве случаев можно улучшить или устранить.

Что же в настоящее время считают диабетом 2-го типа (который выставляют сотням миллионов человек во всех странах мира [30])? Согласно комитету по классификации и диагностики критериев сахарного диабета Японии, «сахарный диабет 2-го типа – это группа заболеваний, ассоциированных с разными нарушениями метаболизма, для которых характерны хроническая гипергликемия в результате нарушенного действия инсулина» [31]. Эти нарушения имеют в основе своей как генетические факторы, так и факторы внешней среды. Длительно существующие нарушения метаболизма могут привести к специфичным осложнениям, формированию атеросклероза, атероматоза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [32].

Нарушение действия инсулина служит центральным звеном в патогенезе метаболического синдрома и способствует формированию патологии сердечно-сосудистой системы [33]. Происходит это путём нарушения метаболизма глюкозы и ЖК при метаболической (эссенциальной) артериальной гипертензии и биологической реакции воспаления, при синдроме системного воспалительного ответа [34]. Кроме того, инсулин воздействует на эндотелийзависимую вазодилатацию, функцию дистальной части артериального русла, на функцию миокарда, почек и сетчатки глаза [35]. Диабет типа – это хроническое, прогрессирующее заболевание с разными патофизиологичными механизмами формирования синдрома ИР, повышением продукции глюкозы гепатоцитами, следствием чего становится гипергликемия [36]. Метаболический синдром рассматривают как кластер симптомов нарушенного метаболизма, включая в первую очередь РИ, гиперлипидемию, метаболическую артериальную гипертензию, ожирение и низкий уровень ХС-ЛПВП [37]. Метаболический синдром, ожирение и резистентность к инсулину сопровождается активацией биологической реакции воспаления [38]; она всегда требует большого количества энергии. И только в малом числе работ изложённую патологию именуют синдромом резистентности к инсулину, имея в виду функциональную основу патологии, а не новое сформулированное понятие сахарного диабета 2-го типа [39].

Мы полагаем, что в популяциях всех развитых стран мира высока частота функционального синдрома ИР; формирование синдрома ИР в большинстве случаев функционально и вторично. В первую очередь следует понять, что вид *Homo sapiens* филогенетически травояден и переядание мясной пищи всегда, исходя из становления биологических функций в филогенезе, приведёт к формированию синдрома ИР. Основным условием возникновения нарушений и осложнений при синдроме ИР является хроническое, потенциальное состояние дефицита энергии, малое формирование АТФ митохондриями в единицу времени, низкая эффективность пальмитинового варианта наработки клетками энергии. Пять этологических факторов становления синдрома ИР необходимо постоянно принимать во внимание при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, оценке количества и состава, травоядной пищи.

При поедании травоядным человеком оптимального коли-

чества (мясной) пищи среди ЖК *in vivo* продолжает преобладать олеиновая МЖК и олеиновый вариант метаболизма ЖК. Оптимально для травоядных, мы полагаем, такое количество пальмитиновой НЖК, которое гепатоциты могут этерифицировать в состав олеиновых ЛПОИП, а клетки поглотить в составе олеиновых ЛПОИП путём апоЕ/В-100 эндоцитоза. Физиологично гепатоциты этерифицируют пальмитиновую НЖК в такие олеиновые позиционные формы ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) [40]. При этом в кровотоке циркулируют только олеиновые ЛПОИП, нет олеиновых ЛПНП и поэтому низки цифры ХС-ЛПНП. Примером максимальной упаковки пальмитиновой НЖК в олеиновых ТГ демонстрирует растительное пальмовое масло [41].

Если количество пальмитиновой НЖК в пище возрастает, этерифицировать всю её в олеиновые ТГ невозможно, гепатоциты начинают синтезировать пальмитиновые ТГ и секретировать в кровь пальмитиновые ЛПОИП. С этого и начинается повышение в плазме крови ХС в пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП (ХС-ЛПНП), доминирование *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма *in vivo* ЖК и инициирование вначале атеросклероза как нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии, а далее нарушение биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления и формирования атероматоза. Основу профилактики атеросклероза и атероматоза составляет нормализация биологической функции питания, исходя из того, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный, *Herbivores*.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 6-11, 13, 18, 21, 26-38, 40-41 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет.* М.: ИНФРА-М.; 2014.
2. Кольчев А.П. Различия динамики интернализации рецепторов инсулина и инсулинподобного фактора роста-I (ИФР-I) в изолированных гепатоцитах крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2013; 49(6): 433 – 42.
3. Мазунин И.О., Володько Н.В., Митохондрии: жизнь в клетке и её последствия. *Природа.* 2014; 14(3): 3 – 16.
4. Кольчев А.П. Особенности распределения {125} I-инсулинподобного фактора роста (ИФР-I) при интернализации в изолированных гепатоцитах крыс. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2014; 5(1): 51 – 8.
5. Дмитриев Л.Ф., Дугин С.Ф. Механизмы развития гипергликемии и возможные способы нормализации углеводного обмена. *Терапевтический архив.* 2005; 10: 24 – 9.
12. Юрѳева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 3: 6 – 13.
14. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138(11): 517 – 9.
15. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции.* М.: «Наука»; 1979.
16. Постнов Ю.В. Об энергезависимом звене патогенеза хронической гипертензии. *Архив патологии.* 2009; 71(4): 3 – 11.
17. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный орган. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2008; 1: 32 – 42.
19. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 1: 3 – 8.
20. Орлова Т.И., Уколов А.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. *Аналитика и контроль.* 2015; 19(2): 183 – 98.
22. Титов В.Н. *Метаболический синдром – переделение физиологич-*

- ной пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты.* М.: ИНФРА-М.; 2017.
23. Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину. *Биомедицинская химия.* 2016; 62(1): 14 – 21.
24. Прозоровский В.Н., Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Ипатова О.М. Структурно-функциональные особенности инсулина и механизма его действия. *Биомедицинская химия.* 2003; 49(1) 46 – 62.
25. Ксенофонтова О.И. Введение мутаций в молекулу инсулина: «положительные» и «отрицательные» мутации. *Биомедицинская химия.* 2014; 60(4): 430 – 437.
39. Один В.И. Клиническая риторика в высшей школе. *Клиническая медицина.* 2016; 94(6): 474 – 9.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Saharnyy diabet.]*. Moscow: INFRA-M.; 2014. (in Russian)
2. Kolychev A.P. Differences in the dynamics of internalization of insulin receptors and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in isolated hepatocytes of rats. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2013; 49(6): 433 – 42. (in Russian)
3. Mazunin I.O., Volod'ko N.V. Mitochondria: life in a cell and its consequences. *Priroda.* 2014; 14: 3 - 16. (in Russian)
4. Kolychev A.P. Peculiarities of the distribution of {125} I-insulin-like growth factor (IGF) when internalized in isolated rat hepatocytes. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2014; 5(1): 51 – 58. (in Russian)
5. Dmitriev L.F., Dugin S.F. Mechanisms for the development of hyperglycemia and possible ways of normalizing carbohydrate metabolism. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2005; 10: 24 – 9. (in Russian)
6. Hoye A.T., Davoren J.E., Wipf P., Fink M.P., Kagan V.E. Targeting mitochondria. *Acc. Chem. Res.* 2008; 41(1): 87 - 97.
7. Pagel-Langenickel I., Bao J., Pang L., Sack M.N. The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Endocr. Rev.* 2010; 31(1): 25 - 51.
8. Black P.H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med. Hypotheses.* 2006; 67(4): 879 - 91.
9. Vecis J., Zeljkovic A., Jelic-Ivanovic Z., Spasojevic-Kalimanovska V. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size. *Atherosclerosis.* 2009; 207: 496 – 501.
10. Jensen B.A., Nielsen T.S., Fritzen A.M., Holm J.B., Fjære E., Serup A.K., Borkowski K. Dietary fat drives whole-body insulin resistance and promotes intestinal inflammation independent of body weight gain. *Metabolism.* 2016; 65(12): 1706 - 19.
11. Lim S., Meigs J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169(3): 166 - 76.
12. Yur'eva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya Ye.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 3: 6 – 13. (in Russian)
13. Fontes-Villalba M., Lindeberg S., Granfeldt Y., Knop F.K., Memon A.A., Carrera-Bastos P., Picazo O. Palaeolithic diet decreases fasting plasma leptin concentrations more than a diabetes diet in patients with type 2 diabetes: a randomised cross-over trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016; 15: 80 - 90.
14. Lisizin D.M., Razumovskiy S.D., Tischenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulliten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2004; 138(11): 517 – 9. (in Russian)
15. Shnol S.E. *Physicochemical factors of biological evolution. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evolyuzii]*. Moscow: "Nauka"; 1979. (in Russian)
16. Postnov Yu.V. On the energy-dependent link of the pathogenesis of chronic hypotension. *Arkhiv patologii.* 2009; 71(4): 3 – 11. (in Russian)
17. Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V., Zaichik A.M. Adipose tissue as an endocrine organ. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2008; 1: 32 – 42. (in Russian)
18. Xu C., Xu G.H. Adipose triglyceride lipase regulates adipocyte lipolysis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2008; 39(1): 10 - 4.
19. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. Method of preparation of samples for gas chromatographic determination of fatty acids without preliminary extraction of lipids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 1: 3 – 8. (in Russian)
20. Orlova T.I., Ukolov A.I., Savel'eva E.I., Radilov A.S. Determination of free and esterified fatty acids in blood plasma by gas chromatography with mass-selective detection. *Analitika i kontrol'.* 2015; 19(2): 183 – 98. (in Russian)

21. Nielsen T.S., Jessen N., Jørgensen J.O., Møller N., Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52(3): R199 - 222.
22. Titov V.N. *Metabolic syndrome - overeating physiological food. Visceral fat cells, and non-esterified free fatty acids. [Metabolicheskiy sindron – pereedanie fiziologichnoy pishi. Viszeral'nye ghirovye kletki, neeterefizirovannye i svobodnye ghirovye kisloty]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
23. Kuz'menko D.I., Udincev S.N., Kliment'eva T., Serebrov V.Yu. Oxidative stress of adipose tissue as the primary link in the pathogenesis of insulin resistance. *Biomedizinskaya khimiya.* 2016; 62(1): 14 – 21. (in Russian)
24. Prozorovskiy V.N., Lokhov P.G., Maslov D.L., Ipatova O.M. Structural and functional features of insulin and the mechanism of its action. *Biomedezinskaya khimiya.* 2003; 49(1) 46 – 62. (in Russian)
25. Ksenofontova O.I. Introduction of mutations in the insulin molecule: “positive” and “negative” mutations. *Biomedezinskaya khimiya.* 2014; 60(4): 430 – 7. (in Russian)
26. Phosat C., Panprathip P., Chumpathat N., Prangthip P., Chantratita N. Elevated C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha and glycemic load associated with type 2 diabetes mellitus in rural Thais: a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2017; 17(1): 44 - 9.
27. Protzek A.O., Rezende L.F., Costa-Júnior J.M., Ferreira S.M., Cappelli A.P., de Paula F.M. Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity of insulin-degrading enzyme. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155(Pt A): 1 - 8.
28. Wen L., Duffy A. Factors Influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *J. Nutr.* 2017; 147(7): 1468S - 75S.
29. de Groot P.F., Frissen M.N., de Clercq N.C., Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut. Microbes.* 2017; 8(3): 253 - 67.
30. Kahn S.E., Cooper M.E., Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014; 383(9922): 1068 - 83.
31. Kuzuya T., Nakagawa S., Satoh J., Kanazawa Y., Iwamoto Y., Kobayashi M., Nanjo K., Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2002; 55(1): 65 - 85.
32. Cometty of Japan Diabetes Society. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J. Diabet. Invest.* 2010; 1(5): 212 – 28.
33. Li Y., Hryby A., Bernstein A.M., Ley S.H., Wang D.D., Chiuev S.E. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(14): 1538 - 48.
34. Rask-Madsen C., Kahn C.R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(9): 2052 - 9.
35. Domanski M.J., Fuster V., Diaz-Mitoma F., Grundy S., Lloyd-Jones D., Mamdani M. Next Steps in Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Rationale for and Design of the ECAD Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(16): 1828 - 36.
36. Balijepalli C., Druyts E., Siliman G., Joffres M., Thorlund K., Mills E.J. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin. Epidemiol.* 2017; 9: 291 - 6.
37. Shin J.A., Lee J.H., Lim S.Y., Ha H.S., Kwon H.S., Park Y.M. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J. Diabetes. Investig.* 2013; 4(4): 334 - 43.
38. Odegaard J.I., Ricardo-Gonzales R.R., Goforth M.H., Morel C.R., Subramanian V., Mukundan L., Red Eagle A. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007; 447(7148): 1116 - 20.
39. Odin V.I. Clinical rhetoric in high school. *Клиническая медицина.* 2016; 94(6): 474 – 9. (in Russian)
40. Yoshinaga K., Obi J., Nagai T., Iioka H., Yoshida A., Beppu F., Gotoh N. Quantification of triacylglycerol molecular species in edible fats and oils by gas chromatography-flame Ionization detector using correction factors. *J. Oleo. Sci.* 2017; 66(3): 259 - 68.
41. May C.Y., Nesaretnam K. Research advancements in palm oil nutrition. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 2014; 116(10): 1301 - 15.

Поступила 25.08.17

Принята к печати 30.08.17

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.3:575.16

Титов В.Н.¹, Ариповский А.В.², Сажина Н.Н.³, Евтеева Н.М.³, Калинин А.В.⁴, Иванов Г.А.⁵

ЧЕЛОВЕК В ФИЛОГЕНЕЗЕ НЕ ВСЕЯДНЫЙ (OMNIVORES), А ТРАВояДНЫЙ (HERBIVORES) С ПЛОТояДНЫМ (CARNIVORES) ПРОШЛЫМ И НЕЧЕТКИМ БУДУЩИМ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ТРОФОЛОГИИ (ПИТАНИЯ) В ОНТОГЕНЕЗЕ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва;

²ФБУН Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Госсанэпиднадзора РФ, 142279, Оболенск, Московская область;

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва;

⁴ФГБУН «Институт спектроскопии» РАН РФ, 142190, Москва, Троицк;

⁵ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова», 163051, Архангельск

Согласно филогенетической теории общей патологии, за миллиарды лет сформировались семь биологических функций: биологическая функция трофологии, питания; функция гомеостаза; биологическая функция эндоекологии; функция адаптации; функция продолжения вида; функция локомоции и когнитивная биологическая функция, включая интеллект. Миллионы лет при жизни последовательно в водах нескольких океанов все предки человека были плотоядными (Carnivores), рыбающими млекопитающими. Когда океан отступил и плотоядные (рыбающие) оказались на суше, каждая особь приватизировала «кусочек» океана. Животные преобразовали его в пул межклеточной среды *in vivo*. Биологическая роль позднего в филогенезе инсулина состоит в становлении *in vivo* новых биологических функций. Действие инсулина превратило плотоядных (рыбающих) океана в травоядные (Herbivores) виды на суше. Произошло это путем синтеза *in vivo* из экзогенной глюкозы жирных кислот (ЖК). Регуляторным действием инсулина явилось направленное превращение экзогенной глюкозы в ω -6 C18:1 цис-олеиновую ЖК. Инсулин поздно в филогенезе экспрессировал синтез новых, сопряженных ферментов: это пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-дегидрогеназа. Два фермента осуществили синтез ЖК по пути: синтезированная *in situ de novo* из экзогенной глюкозы, C16:0 пальмитиновая ЖК → C18:0 стеариновая ЖК → ω -6 C18:1 цис-олеиновая ЖК без накопления стеариновой насыщенной ЖК (НЖК). Инсулин не превращает в олеиновую ЖК экзогенную пальмитиновую НЖК из плотоядной пищи. На суше действие инсулина превратил вид *Homo sapiens* в травоядный, но с плотоядным, рыбающим, прошлым. Представление о человеке как о всеядном (Omnivores) – nonsense; такие виды природа не формировала. Нарушение функции питания, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), является этиологической и патогенетической основой семи метаболических пандемий, болезней цивилизации: атеросклероз и атероматоз; метаболическая артериальная гипертензия; метаболический синдром; ожирение; синдром резистентности к инсулину; неалкогольная жировая болезнь печени; эндогенная гиперурикемия. Первичная профилактика метаболических пандемий в биологической функции питания, в биологических реакциях экзо- и эндотрофии позволит понять теоретические основы и реализацию профилактических действий, которые определяют особенности питания в будущем.

Ключевые слова: трофология; экзо- и эндотрофия; инсулин; жирные кислоты; глюкоза.

Для цитирования: Титов В.Н., Ариповский А.В., Сажина Н.Н., Евтеева Н.М., Калинин А.В., Иванов Г.А. Человек в филогенезе не всеядный (Omnivores), а травоядный (Herbivores) с плотоядным (Carnivores) прошлым и нечетким будущим. Биологическая функция трофологии (питания) в онтогенезе. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (10): 596-604. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-596-604>

Titov V.N.¹, Aripovsky A.V.², Sazhina N.N.³, Evteeva N.M.³, Kalinin A.V.⁴, Ivanov G.A.⁵

THE PERSON IN PHILOGENESIS IS NOT (OMNIVORES), BUT THE HERBIVORES WITH THE CARNIVORES PAST AND THE FUZZY FUTURE. BIOLOGICAL FUNCTION OF TROPHOLOGY (NUTRITION) IN ONTOGENESIS

¹National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow;

²State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Gossanepidnadzor RF, 142279, Obolensk, Moscow Region;

³Institute of Biochemical Physics. N.M. Emanuel RAS, Moscow

⁴Institute of Spectroscopy, Russian Academy of Sciences, 142190, Moscow, Troitsk

⁵«Northern (Arctic) Federal University. M.V. Lomonosov», Arkhangelsk

According to the phylogenetic theory of general pathology, seven biological functions have been formed over billions of years. 1. biological function of trophology, nutrition; 2. homeostasis function; 3. biological function of endoecology; 4. function of adaptation; 5. function of the continuation of the species; 6. function of locomotion and 7. cognitive biological function, including intelligence. Millions of years in life consistently in the waters of several oceans, all the ancestors of man were carnivorous (Carnivores), fish-eating mammals. When the ocean retreated and the carnivorous (fish-eating) were on land, each individual

privatized a "piece" of the ocean. Animals transformed it into a pool of intercellular medium *in vivo*. The biological role of the late in the phylogeny of insulin is the formation of new biological functions *in vivo*. The action of insulin has transformed the carnivorous (fish-eating) ocean into herbivorous (Herbivores) species on land. There was it by synthesis *in vivo* from exogenous glucose of fatty acids (FA). Regulatory action of insulin was the directed conversion of exogenous glucose into ω -6 C18: 1 cis-oleic FA. Insulin late in phylogeny expressed the synthesis of new, conjugated enzymes: it is palmitoyl-CoA-elongase and stearyl-CoA-desaturase. Two enzymes synthesized FAs along the way: synthesized *in situ de novo*, from exogenous glucose, C16: 0 palmitic acid \rightarrow C18: 0 stearic acid \rightarrow ω -6 C18: 1 cis-oleic acid without accumulation of stearic FA. Insulin is not converted into an oleic FA exogenous palmitic acid from carnivorous food. On land, the action of insulin transformed the species *Homo sapiens*, into a herbivore, but with carnivorous, fish-eating, past. The idea of a person as omnivorous (Omnivor) - nonsense; such forms of nature did not form. Violation of the function of nutrition, the biological reaction of exotrophy (external nutrition), is the etiological and pathogenetic basis of the seven metabolic pandemics, the diseases of civilization. 1. Atherosclerosis and atheromatosis; 2. metabolic arterial hypertension; 3. metabolic syndrome; 4. obesity; 5. syndrome of insulin resistance; 6. non-alcoholic fatty liver disease and 7. endogenous hyperuricemia. The primary prevention of metabolic pandemics in the biological function of nutrition, in the biological reactions of exo- and endotrophy, will allow us to understand the theoretical bases and implementation of preventive actions that will determine the characteristics of nutrition in the future.

Key words: trophology, exo- and endotrophy, insulin, fatty acids, glucose.

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn_titov@mail.ru

For citation: Titov V.N., Aripovsky A.V., Сажина N.N., Evteeva N.M, Kalinin A.V., Ivanov G.A. The person in phylogenesis is not (omnivores), but the herbivores with the carnivores past and the fuzzy future. Biological function of trophology (nutrition) in ontogenesis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (10): 596-604 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-596-604>

Acknowledgment. The study did not have sponsorship.

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

Received 17.09.2018
Accepted 07.10.2018

Во всех развитых странах мира по летальности доминирует патология сердечнососудистой системы. В то же время по частоте в популяциях «лидируют» нарушения биологической функции трофологии, питания. Согласно филогенетической теории общей патологии [1], на ступенях филогенеза в течение четырех миллиардов лет последовательно сформировались семь биологических функций: биологическая функция трофологии, питания; функция гомеостаза; биологическая функция эндозкологии; функция адаптации; биологическая функция продолжения вида; функция локомоции; когнитивная биологическая функция, включая интеллект. Среди всех биологических функций *in vivo* на первое место мы поставили функцию питания.

С позиций филогенетической теории общей патологии, нарушение функции питания, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), является филогенетической (этиологической) и патогенетической основой всех семи метаболических пандемий, болезни цивилизации [2]. Ими являются: атеросклероз и атероматоз [3], метаболическая артериальная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, синдром резистентности к инсулину (синдром ИР), неалкогольная жировая болезнь печени [4], эндогенная гиперурикемия [5].

В теории общей патологии филогенез рассмотрен как единый анамнез всего живого на планете Земля в непрерывном развитии. Филогенетическая теория общей патологии предложена нами через 160 лет после «клеточной теории» Р. Вирхова. Онтогенез же — это анамнез особи каждого из биологических видов, в том числе и *Homo sapiens*. Согласно биологическому постулату Э. Геккеля, каждая особь в онтогенезе своём повторяет (проходит) основные этапы филогенеза.

Биологическую функцию питания реализуют две последовательные биологические реакции: а) биологическая реакция экзотрофии (внешнее питание), продолжается она 4–6 ч после приёма пищи (постпрандиальный период) и б) биологическая реакция экзотрофии (внутреннее питание), продолжительность её существенно больше. Биологическая реакция эндотрофии продолжается всё время, пока нет приёма пищи: во время сна, в реакции гибернации (зимняя спячка) и при

голодании. В стремлении понять этиологию и патогенез нарушений биологической функции питания, становление её на ступенях филогенеза используют порой сомнительные представления. Это сдерживает формирование новых идей, которые могут изменить «течение вещей», современные представления о биологии, о медицине как науках исторических [6] и конкретно – о биологической функции трофологии.

Представление первое. Создан человек на шестой день сотворения мира по «образу и подобию». Реально же длительность «шестого дня» составляла \approx четыре миллиарда лет. Каждая из биологических функций и биологических реакций, которые сформировались на основе физической химии и общей биологии, претерпели в филогенезе много последовательных превращений. Происходило это на основе принципа преемственности становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций согласно филогенетической теории общей патологии и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем [7].

По образу и подобию чего создан человек? Всё в мире было эфемерно, вернее, ничего не было, кроме органических молекул геохимического происхождения, коацерватных капель и взаимодействия молекул по типу «ощупывания», аффинности; часть молекул по физико-химическим параметрам изначально являются уникальными. Они-то и определили направленность отдельных этапов эволюции. Активные физико-химические взаимодействия молекул на миллионы лет опередили начальные биохимические реакции.

Представление второе. Как и иные авторы [8], мы полагаем, что нет оснований сравнивать функцию организма с машинами. Когда авторы создавали какой-то механизм, они изначально определяли его назначенную, оптимальную конструкцию. Физическая химия, биология же, формируя в филогенезе биологические функции и реакции, не имели понятия ни о целесообразности, ни о будущем того, что может быть совершено. Поэтому не все физиологические процессы регуляции *in vivo*, которые сформировались раздельно на трех уровнях относительного биологического совершенства, являются функционально оптимальными. Становление биологического процесса, который мы именуем «жизнь», изна-

чально опирается на физическую химию и несколько позже на специфические реакции биохимии, биологии и вездесущую интуицию.

Три последовательных, отдельных уровня «относительного биологического совершенства» в филогенезе:

первый - аутокринный (клеточный) уровень, при достижении которого клетки стали формировать функциональные сообщества;

второй уровень - паракринно регулируемые сообщества (ПС) функционально разных клеток, функциональных единиц органов, систем органов с локальной регуляцией метаболизма;

третий уровень - организм с централизованной регулирующей метаболизма и функциональных процессов *in vivo*. Элементы биологического (не физико-химического) несоответствия регуляции заложены в биологических функциях и реакциях на разных ступенях филогенеза.

Представление третье. Порой авторы *a priori* полагают, что первым в филогенезе и основным субстратом для наработки клетками энергии является глюкоза. Мнение это – сомнительно; первым на ступенях филогенеза, основным субстратом для наработки клетками энергии в матриксе митохондрий *in vivo* явились жирные кислоты (ЖК). Зарождение жизни произошло в глубинах океана, при активном участии вулканических «черных курильщиков». Они – основные поставщики органических, биогеохимических субстратов [9]; ацетат, циклический ацетат, коэнзим-А (КоА) и т.д. В химических реакциях был сформирован субстрат (ацетил-КоА) для синтеза ЖК. Особые физико-химические свойства С16:0 пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) стали основой того, что на ранних ступенях филогенеза анаэробы архей стали синтезировать (без освобождения промежуточных метаболитов – среднепечечных ЖК) пальмитиновую, длинноцепочечную НЖК. Археи использовали НЖК для формирования далее бислойной мембраны клеток. Эту же НЖК митохондрии архей окисляли в дыхательной цепи матрикса, наращивая макроэргический аденозинтрифосфат (АТФ). Систем запасаения энергии в форме АТФ ни архей, ни более поздние бактерии – автотрофы не создали. Депонируют они только субстраты для наработки энергии: ЖК в форме гидрофобных триглицеридов (ТГ), эфиров с трехатомным спиртом глицерином и глюкозу в форме гликогена – гидрофильного полимера. Миллионы лет в глубинах океана в анаэробных условиях, в полной темноте, синтеза глюкозы не было; метаболизм же ЖК и липидов только совершенствовался. Липиды являлись ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят.

Когда богатый органическими молекулами «первичный бульон» со дна океана достиг прогреваемых солнцем поверхностных вод, иные, более поздние в филогенезе бактерии, автотрофы, сформировав специфические органеллы – хлоропласты с хлорофиллом, отработали физико-химические реакции фотосинтеза. И только миллионами лет позже синтеза археями ЖК автотрофы из CO_2 и H_2O при действии квантов света солнца начали синтез глюкозы, освобождая в атмосфере O_2 . Миллионы лет в океане сосуществовали:

анаэробные археи; в качестве субстрата энергии они окисляли в митохондриях ЖК, наращивая АТФ и

аэробные бактерии автотрофы; они синтезировали глюкозу и использовали её для наработки энергии (синтез АТФ) в биохимических реакциях гликолиза, постоянно увеличивая в атмосфере содержание O_2 . Сосуществование столь разных простейших в океане длительное время быть не могло.

На ранних же ступенях филогенеза в океане биологически произошло историческое, симбиотическое слияние архей и автотрофов; в цитоплазму поздних в филогенезе автотрофов перешли все структурные образования цитоплазмы архей, включая анаэробные митохондрии. И хотя русские го-

ворят, что «в чужой монастырь со своим уставом не ходят», в процессе симбиоза в цитоплазму автотрофов митохондрии перешли со своим геномом. За последующие миллионы лет митохондрии стали аэробными; они окисляют ацетил-КоА, образованный в клетках, как при метаболизме ЖК в форме ацетил-КоА, так и глюкозы по пути: D -глюкоза → лактат → пируват → ацетил-КоА → цикл Кребса → реакции «дыхательной цепи». Однако и в образованных симбионтах не всё стало сразу органичным и согласованным:

а) все соматические клетки *in vivo* на ступенях филогенеза – это «потомки архей»; митохондрии их в матриксе, в цикле Кребса, в дыхательной цепи в аэробных условиях окисляли ацетил-КоА, образованный из ЖК;

б) потомками автотрофов у ранних животных явились клетки нервной системы (нейроны, астроциты, глиальные клетки); митохондрии их для наработки АТФ окисляют ацетил-КоА, который образован в основном при метаболизме глюкозы.

Клетки нервной системы (потомки автотрофов) стали со временем столь специфичными, что между ними и массой соматических клеток *in vivo* (потомков архей) постепенно сформировался гематоэнцефалический барьер. Бислоем клеток эндотелий: астроциты сформировал *in vivo* локальный пул межклеточной среды, пул спинномозговой жидкости. По параметрам спинномозговая жидкость во многом сходна с первичной мочой в клубочках нефрона, в ПС клеток; это – структурная и функциональная единица почек. Выраженно гидрофильная спинномозговая жидкость является непреодолимым препятствием для ЖК. Спинномозговая жидкость может перенести в пул клеток нервной системы только короткоцепочечные ЖК – кетоновые тела (С4 ЖК). Только из них нейроны и астроциты синтезируют *in situ de novo* столь большое разнообразие специфичных ЖК, которые формируют все функциональные аспекты нервной ткани.

Биологическая роль инсулина – превращение рыбоядных океана в травоядные виды на суше. Миллионы лет при жизни животных последовательно в водах нескольких океанов с разным составом одно-, дивалентных катионов и анионов, все предки человека были плотоядными (*Carnivores*), рыбоядными млекопитающими. Соматические клетки использовали ЖК и липиды для построения структур клеток, тканей, органов и для наработки клетками энергии. Совершенствование же нервной системы происходило за счёт в первую очередь окисления в митохондриях метаболитов глюкозы и кетоновых тел - С4 ЖК. Все соматические клетки *in vivo* поглощают ЖК активированно (не активно) при действии CD36-транслоказы ЖК; нервные клетки поглощают глюкозу не активно, а только активировано при действии глюкозных транспортёров (ГЛЮТ 1-3). В то же время:

а) концентрация глюкозы в цитоплазме соматических клеток лишь немного ниже, чем в пуле межклеточной среды;

б) содержание же ЖК в форме полярных, незтерифицированных ЖК (НЭЖК) в цитоплазме клеток постоянно составляет лишь следовые количества. Специфичное семейство протеинов связывают ЖК в цитоплазме клеток [10], быстро этерифицирует полярные НЭЖК в неполярные ТГ с трёхатомным спиртом глицерином. В силу столь выраженного различия соматические клетки с высокой константой скорости реакции поглощают из межклеточной среды в первую очередь НЭЖК. Когда же концентрация НЭЖК в межклеточной среде станет ниже оптимального уровня, клетки с меньшей скоростью начинают поглощать глюкозу. Эта физико-химическая, ранняя на ступенях филогенеза особенность всех соматических клеток является этиологическим фактором становления *in vivo* синдрома ИР.

На планете Земля во время пермского и триасового геологических периодов, когда океан неожиданно отступил,

плотоядные (рыбоядные) не по своей воле оказались на суше. Первое, что они вынуждены были сделать: каждая особь приватизировала «кусочек» океана. Животные преобразовали воды океана в единый пул межклеточной среды *in vivo*. В условиях высокой смертности на суше отдельные особи все-таки сформировали систему регуляции объёма и постоянства состава ионов в едином пуле межклеточной среды, в первую очередь, электролитов. Далее особи начали жить на суше; все же их клетки, как и миллионы лет, продолжили жизнь в водах «приватизированного» фрагмента океана.

На суше плотоядной пищи почти не было, но в изобилии росли травы, злаки и плоды - много травоядной пищи. Основным субстратом для наработки энергии при травоядном питании является клетчатка, крахмал, глюкоза. Что же могли сделать плотоядные животные, когда:

а) основу метаболизма и обеспечения клеток энергией составляли ЖК, а

б) на суше много только растительной пищи, глюкозы? Реально на ступенях филогенеза произошло следующее:

а) особи сохранили все реакции метаболизма *in vivo*, сформированные плотоядными (рыбоядными) видами на ступенях филогенеза;

б) на суше многие виды субстратзависимо стали травоядными и начали эффективно превращать клетчатку пищи, глюкозу в ЖК. В филогенезе многие «предки» *Homo sapiens* были рыбоядными; но не были «мясоедами» и стать ими физико-химически, биохимически, биологически практически не смогут. Продолжительность онтогенеза у особей «пациент - мясоед» всегда будет более короткой.

Биологическая роль позднего на ступенях филогенеза инсулина состоит, мы полагаем, в становления *in vivo* новых биологических функций. Регуляторное действие инсулина превратило плотоядных (рыбоядных) океана в травоядные виды на суше; в числе их оказался и вид человек разумный. Произошло это при ресинтезе *in vivo* основной массы принятой с пищей глюкозы в ЖК и образованием разных классов липидов. При жизни травоядных особей на суше клетки реализуют метаболизм ЖК так же, как это происходило и в океане миллионы лет назад.

Биологической особенностью регуляторного действия инсулина явилось превращение экзогенной глюкозы преимущественно (целенаправленно) в ω -6 С18:1 цис-олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) с одной двойной связью – ДС (-С=C-). Для этого поздний в филогенезе инсулин экспрессировал синтез двух новых, сопряжённых ферментов - пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-деацетилазы. Два фермента осуществили и активировали синтез МЖК по пути: эндогенная, синтезированная *in situ de novo*, из экзогенной глюкозы С16:0 пальмитиновая НЖК → С18:0 стеариновая НЖК → ω -6 С18:1 цис-олеиновая МЖК; накопления промежуточной стеариновой НЖК не происходит. Одновременно, ферменты, экспрессированные инсулином, не превращают в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК, которая поступает с мясной, плотоядной пищей. Чтобы реально понять, что происходило в филогенезе миллионами лет ранее, проблему надо «прочувствовать».

При действии инсулина:

а) гепатоциты *Herbivores* формируют олеиновые ТГ и секретируют в кровотоки олеиновые липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);

б) гепатоциты же *Carnivores* этерифицируют ЖК в пальмитиновые ТГ и секретируют их в кровь в составе пальмитиновых ЛПОНП. Активация инсулином синтеза из глюкозы преимущественно эндогенной олеиновой МЖК физико-химически обусловлена тем, что в экспериментах *in vitro* озон при автоматическом титровании окисляет олеиновую МЖК с константой скорости реакции в 5 раз и более высокой, чем

при окислении пальмитиновой НЖК [11, 12]. К тому же *in vivo* внутренняя мембрана митохондрий минимально проницаема для пальмитиновой НЖК; окисляют органеллы клеток пальмитиновую НЖК медленно, нарабатывая не оптимальное количество АТФ.

Homo sapiens - вид не всеядный, а травоядный с плотоядным в филогенезе прошлым. При жизни в океане все предки человека были плотоядными млекопитающими, на суше инсулин превратил многие виды, в том числе и *Homo sapiens*, в травоядных и не с плотоядным, а лишь с рыбоядным прошлым. Представление о человеке как о всеядном виде (*Omnivores*) не более чем *nonsense*; подобные виды природа не формировала. Всеядным в филогенезе мог быть вид, который бы быстро отрывал от туши куски мяса, глотал их целиком, не пережевывая, переваривал бы за несколько часов, а после этого поедал сено, длительно пережевывая и переваривая растительную клетчатку, реализуя ещё и элементы биохимической реакции брожения. По анатомии жевательного аппарата, особенностям скелета, по длине тонкой кишки, активности ферментов реакций пищеварения, по кислотности желудочного сока, органолептическим свойствам кала, наличию потовых желез вид *Homo sapiens* реально является травоядным с рыбоядным прошлым.

От плотоядного периода филогенеза в океане *Homo sapiens* достало вскармливание новорождённых молоком матери. В женском молоке, как и у всех млекопитающих, среди животных жиров доминирует пальмитиновая НЖК в пальмитиновых, позиционных формах ТГ, β -ТГ [13]. Окончательно пока не поняты причины: а) отсутствия у плотоядных видов (у хищников) потовых желез и б) иной способ питья воды – не втягивание жидкости, а путём «лакания» её языком. То, что человек реально травояден, подтверждают: а) отличия в составе ЖК от плотоядных видов; б) различие позиционных форм ТГ [14] и в) метаболические превращения ЛП как в крови, при реализации биологической реакции экзотрофии, так и в цитоплазме клеток при реализации биологической реакции эндотрофии в биологической функции трофологии, питания.

1. В крови плотоядных видов доминируют пальмитиновые позиционные формы ТГ и более ранние в филогенезе ЛП высокой плотности (ЛПВП) [15, 16]. У травоядных видов и человека в крови доминируют олеиновые позиционные формы ТГ и более поздние в филогенезе ЛП очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП).

2. У плотоядных (рыбоядных) в филогенезе видов среди полиеновых ЖК (ПНЖК) с четырьмя – шестью двойными связями преобладают ω -3 ЖК; клетки поглощают их, как и человек, в форме полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС) путём апоВ-100 эндоцитоза. У плотоядных клетки поглощают ω -6 ПНЖК в форме также поли-ЭХС, но в составе ЛПВП и путём апоА-I / апоЕ рецепторного эндоцитоза.

3. В крови ранних в филогенезе плотоядных видов доминируют пальмитиновые позиционные формы ТГ: олеилпальмитоил-олеат глицерол (ОПО), пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО), олеил-пальмитол-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП); вместе ОПО-ППО-ОПП-ППП. В ТГ плотоядных пальмитиновая НЖК занимает *sn*-2 глицерина, формируя β -пальмитиновые ТГ.

4. У более поздних на ступенях филогенеза травоядных, у *Homo sapiens*, в крови доминируют олеиновые, позиционные формы ТГ: пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП), олеил-олеил-пальмитат (ООП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО) и олеил-олеил-олеат (ООО); вместе ПОП-ПОО-ООП-ООО. Во всех животных жирах, в ТГ в *sn*-2 глицерина этерифицирована пальмитиновая НЖК (пальмитиновые ТГ). В растительных маслах в *sn*-2 ТГ всегда этерифицирована олеиновая НЖК, формируя олеиновые ТГ [17].

5. В крови гидролиз олеиновых позиционных форм ТГ в составе ЛПОНИ у травоядных реализуется поздняя на ступенях филогенеза постгепариновая липопротеинлипаза и её кофактор апоС-II [18]. Липаза действует быстро и в норме при гидролизе олеиновых ТГ в составе одноимённых ЛПОНИ, в кровотоке олеиновые ЛПНП не образуются. Инсулинзависимые клетки (поперечнополосатые, скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, перипортальные гепатоциты, пул подкожных адипоцитов и макрофаги печени, клетки Купфера) активно поглощают лигандные ЛПОНИ путём апоЕ/В-100 эндоцитоза.

6. У травоядных видов в переносе и поглощении клетками ω -3 и ω -6 ПНЖК задействован функционально специфичный белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (ХС); у плотоядных видов этот протеин функционально не активен.

7. Гидролиз пальмитиновых форм ТГ в одноимённых ЛПОНИ у плотоядных видов в крови реализуется ранняя на ступенях филогенеза печёночная глицеролгидролаза и её кофермент апоС-III [19]. С низкой константой скорости реакции липаза медленно превращает пальмитиновые ЛПОНИ в одноимённые ЛПНП с более высокой гидратированной плотностью. В плазме крови при этом увеличивается содержание спирта ХС в составе пальмитиновых ЛПНП, тест ХС-ЛПНП. Все клетки *in vivo* медленно поглощают пальмитиновые ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза.

У ранних в филогенезе плотоядных видов основное количество ЖК *in vivo* – это экзогенные ЖК; поступают они с мясной пищей и среди них преобладают С16:0 пальмитиновая НЖК и транс-формы экзогенных МЖК [20, 21]. У позднего в филогенезе травоядного вида *Homo sapiens* с плотоядным прошлым основное количество ЖК *in vivo* – это эндогенно синтезированная из экзогенной глюкозы ω -9 С18:1 цис-олеиновая НЖК.

Состав позиционных форм ТГ (ПОП-ПОО-ООП-ООО) даёт основание понять, что травоядный в филогенезе человек с плотоядным прошлым физиологично переносит к клеткам оптимальное количество пальмитиновой НЖК. Увеличение содержания в плазме крови только ТГ (физиологично содержание ТГ и ниже 0,5 ммоль/л) отражает повышение концентрации в крови олеиновых форм ТГ в составе олеиновых, физиологичных ЛПОНИ.

При афизиологично высоком поедании «пациентами-мясоедами» плотоядной пищи, при большом поступлении пальмитиновой НЖК, гепатоциты субстратзависимо этерифицируют её в афизиологичные для травоядных видов пальмитиновые формы ТГ: ОПО-ППО-ОПП-ППП. Гидролиз пальмитиновых ТГ в составе ЛПОНИ при действии постгепариновой липопротеинлипазы происходит афизиологично медленно, превращая все пальмитиновые ЛПОНИ в одноимённые ЛПНП, увеличивая содержание ХС в ЛПНП, ХС-ЛПНП. Если основной причиной повышения в плазме крови содержания ТГ, как при метаболическом синдроме, является переедание пациентами травоядной пищи, то наиболее частой причиной повышения уровня ХС-ЛПНП является переедание мяса «пациентами-мясоедами». Уменьшение поедания мяса и жирной молочной пищи – основа нормализации уровня ХС-ЛПНП. Мы предложили использовать методы клинической биохимии в объективной оценке степени переедания травоядным в филогенезе пациентом плотоядной, мясной пищи [22].

Если же пациент продолжает усиленно поедать мясную пищу, в плане биологической, афизиологичной компенсации, последует увеличение в крови содержания апоС-III, позже возрастёт содержание апоВ-48 [23] и, наконец, сформируется гиперлиппротеинемия типа V при электрофорезе ЛП [24]. Важно понять, что *Homo sapiens* не всеяден; в филогенезе человек реально является травоядным, но с плотоядным (ры-

боядным) прошлым. Травоядным его сделало регуляторное действие позднего в филогенезе инсулина; гормон в первую очередь регулирует метаболизм ЖКК и только во вторую – метаболизм глюкозы. Инсулин превращает большую часть экзогенной глюкозы пищи у травоядных видов в эндогенную пальмитиновую МЖК, замещая *in vivo* менее эффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК (наработки АТФ) на более эффективный – олеиновый.

На фоне повышенного уровня ТГ увеличение содержания ХС-ЛПНП указывает на начало афизиологичного потребления пациентом мясной (молочной жирной) пищи, которое превышает физиологические возможности травоядной особи. Если содержание в плазме крови ТГ (точнее спирта глицерина) находится в интервале 0,5–1,0 ммоль/л, пациент физиологично избегает поедания мясной пищи. Если содержание ТГ в плазме крови в пределах 1,0–1,5 ммоль/л, потребление мясной пищи не выходит за пределы физиологичного уровня [25]. С позиций общей биологии поедание мяса всегда желательно заменить на более физиологичное поедание рыбы и морепродуктов. Вегетарианство, выраженное ограничением животных белков, в том числе и рыбы, мы оцениваем как афизиологичное, нежелательное. У плотоядных хищников в естественных условиях переваривание пищи продолжается всего несколько часов; кал хищников имеет чёрный цвет и острый, раздражающий запах. Цвет кала человека при физиологичном травоядном питании сравним с цветом хурмы: от оранжевого до оранжево-серого с коричневым оттенком.

Позиционные формы ТГ животных жиров и растительных масел;

первичная профилактика метаболических пандемий. Липиды в тонкой кишке гидролизуют панкреатические липазы. Как все внеклеточные липазы (триглицеролгидролазы) гидролизуют они в ТГ только эфирные связи, которые образованы первичными спиртовыми группами глицерина в *sn*-1 и *sn*-3. Внеклеточные липазы не освобождают ЖК из *sn*-2, из эфирной связи с вторичной спиртовой группой. Панкреатическая липаза гидролизует неполярную молекулу ТГ с образованием трёх полярных молекул: полярные НЭЖК из *sn*-1, *sn*-3 и 2-моноацилглицерол из *sn*-2. Всех их в процессе «пристеночного» (внеклеточного) пищеварения всасывают энтероциты путём жидкостного, активированного пиноцитоза [7]. Все ТГ жиров животного происхождения, которые содержит пища, являются пальмитиновыми; все ТГ растительных масел – олеиновыми.

В липидах молока и в сливочном масле, общее содержание пальмитиновой НЖК \approx 30%; более 70% её этерифицировано в *sn*-2. В этих условиях энтероциты новорождённых (да и взрослых тоже) всасывают всю пальмитиновую НЖК, обеспечивая высокую меру биодоступности. Одновременно в пальмовом масле («тропическом» оливковом масле) при общем содержании пальмитиновой НЖК \approx 50%, вся она этерифицирована в *sn*-1 и *sn*-3; в *sn*-2 в ТГ пальмового масла этерифицирована только олеиновая МЖК; её-то и всасывают энтероциты. После гидролиза в кишечнике пальмового («тропического» оливкового) масла все пальмитиновые НЭЖК реагируют с двухвалентными ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} , формируя пальмитат кальция и магния, пальмитиновые мыла. Ни первые, ни вторые мыла энтероциты не всасывают; метаболизм пальмитиновых НЭЖК осуществляет микробиота (пул бактерий) толстой кишки. При поедании пальмового масла биодоступность для клеток пальмитиновой НЖК оказывается даже ниже, чем у молочного, пальмитинового, животного жира – сливочного масла. Употребление в пищу пальмового масла сопровождается лишь незначительное повышение уровня ХС-ЛПНП [26].

Нерешённые вопросы биологической функции трофологии, биологической реакции внешнего питания. В фило-

генетической теории общей патологии впервые выделены и обсуждены биологическая функция трофологии и функциональные различия биологических реакций экзотрофии и эндотрофии – внешнего и внутреннего питания. В плане первичной профилактики атеросклероза, атероматоза интимы артерий, ишемической болезни сердца (ИБС) замена пациентами сливочного масла на перезтерифицированные растительные жиры, в том числе и пальмовое «тропическое» оливковое масло, явно желательна. Правда, это не столь вкусно; но это можно исправить. Все продукты из обезжиренного коровьего молока, из молочной сыворотки являются в питании несомненно полезными. Достаточно напомнить, что эффективные гипотензивные препараты, к примеру, каптоприл, это олигопептиды, продукты гидролиза *in vitro* – казеина молока коровы.

Биохимический метод перезтерификации и пищевые жиры. Процесс перезтерификации (кроме действия *sn-1,3* – специфичной липазы) можно рассматривать как физико-химическое перемещение ЖК в молекуле и между молекулами ТГ, естественно, желаемым для биологической функции питания образом. Образование новых позиционных форм ТГ полностью определено исходным составом ЖК в ТГ. В отличие от химической реакции гидрогенизации перезтерификация не меняет насыщенности ЖК (число двойных связей), не вызывает химических изменений ЖК, сохраняя состав ЖК исходных ТГ в образованных средах, наливных, мягких маргаринах [27].

Растительные масла не в полной мере отвечают современным представлениям о здоровом питании, имея несбалансированный состав ЖК. Применение биохимической реакции перезтерификации позволяет получать специализированные жиры с «желаемыми параметрами» ЖК: а) НЖК, МЖК, ненасыщенные ЖК ННЖК с двумя–тремя ДС и ПНЖК и б) отношение $\omega-6/\omega-3$ ПНЖК. Комбинируя реакцию перезтерификации с другими методами модификации ТГ, можно получить продукты с желаемыми физико-химическими и функциональными свойствами [28].

В плане первичной профилактики ИБС позитивной является замена в составе колбас части мяса на белки и масла сои. Вслед за выяснением роли в биологической функции питания симметричных фосфолипидов с ННЖК с двумя–тремя ДС, мы длительно будем анализировать специфичность биологического действия гидролизатов сои *in vitro*, протеинов молока и продуктов океана. При поедании сои гидролиз протеинов при действии эндогенных протеаз в тонкой кишке ограничен образованием пента- и гексапептов; при гидролизе протеинов сои энтероциты быстро их всасывают. При приёме же гидролизатов, которые приготовлены *in vitro*, наиболее высокую биологическую активность проявляют ди- и трипептиды, олигопептиды.

Биологическое действие гидролизатов in vitro. Казалось бы, выяснение биологического действия пептидов логично предшествует выяснению биохимии протеинов. В биологической же функции питания оценка биохимии пептидов – гидролизатов, полученных *in vitro* из разных субстратов, как и функциональной активности микробиоты толстой кишки, по сути, только начата [29, 30]. Излагая нерешённые вопросы биологической функции трофологии, мы провели анализ накопленной в литературе информации. Предложены методы, которые на основании изменения спектра электронного парамагнитного резонанса могут, вероятно, позволить объективно оценить содержание в крови свободных НЭЖК в форме мицелл [31, 32]. Не станут ли подобные методы способом оценки ранних стадий метаболической пандемий, при метаболическом синдроме и метаболической артериальной гипертензии?

Биорегуляция метаболизма ЖК олигопептидами. Имеются основания полагать, что на ранних ступенях филогенеза

централизованной системе регуляции метаболизма гормонами жёлёз внутренней секреции (эндокринной системы) предшествовала децентрализованная регуляция гуморальными медиаторами, предшественниками протеинов, пулами биологически активных пептидов (БАП), главным образом ди-, три-, тетрапептидами, в том числе и с химически модифицированными аминокислотными остатками [33]. Гуморальная регуляция медиаторами доминирует на уровне паракринно регулируемых сообществ функционально разных клеток при функции каждого из органов. БАП активно функционируют *in vivo* и в настоящее время; они просто формируют второй вариант регуляции, уступая пальму первенства в регуляции централизованной системе гормонов и вегетативной нервной системе. Для понимания реального состояния регуляции метаболизма важно разобраться в действии пептидов, в регуляции ими физико-химических и биохимических реакций метаболизма ЖК и липидов [34].

Физико-химические параметры отдельных ЖК явились на ступенях филогенеза «векторами» направленного совершенствования реакций метаболизма на протяжении многих миллионов лет. Это в полной мере относится к более ранней в филогенезе пальмитиновой НЖК и более поздней олеиновой МЖК; содержание последней столь высоко в липидах как животных жиров, так и растительных масел. Столь же важное значение в плане совершенствования метаболизма ЖК на ступенях филогенеза имеют мало пока оценённые С12:0 лауриновая, кетогенная НЖК [35] и самые короткоцепочечные метаболиты ЖК как кетоновые тела [36].

Транс-формы мононенасыщенные ЖК. Когда пищевая промышленность остановила производство искусственного жира из растительных масел при использовании метода гидрогенизации, проблема с высоким содержанием *транс*-форм МЖК в маргаринах стала менее острой [37]. Наличие ДС в цепи атомов углерода в *транс*-конфигурации изменяет пространственную форму МЖК [38]. В афизиологичной *транс*-форме МЖК присутствуют в ТГ многих продуктов питания. Физико-химические параметры МЖК в форме *цис*- и *транс*-конфигурации существенно различаются. Химически оптимальное количество $\omega-9$ С18:1 *транс*-элаидиновой ЖК (транс-изомер олеиновой МЖК) присутствует в растительных маслах, а *транс*-вакценовая МЖК – в животных жирах. Кинетические параметры окисления *транс*-форм ЖК в митохондриях уступают *цис*-форме МЖК, оставаясь на уровне, сходном с окислением пальмитиновой НЖК [39]. В то же время клетки используют *транс*-формы МЖК при формировании гидрофобных, функциональных доменов - рафов (плотов) в структуре клеточной, плазматической мембраны в составе фосфолипидов, сфингомиелинов [40].

Биологическое предназначение среднецепочечных ЖК. Особенности физико-химических параметров С8–С14 среднецепочечных ЖК: а) позиционные формы короткоцепочечных ТГ и продуктов перезтерификации среднецепочечных и длинноцепочечных ЖК; б) роль субстратов в первичной профилактике метаболических пандемий; в) применение среднецепочечных триглицеридов (СЦТГ) с лечебной целью в качестве эмульсий для парентерального питания новорождённых и взрослых [41]. Позитивное воздействие среднецепочечных ЖК пищи при лечении нейродегенеративных заболеваний путём активации кетогенеза [42] ставит вопрос о необходимости (реальной возможности) получения среднецепочечных ЖК и ТГ из отечественного сырья, из жиров животного происхождения. Единственным растительным маслом, в ТГ которого этерифицированы преимущественно ЖК со средней длиной цепи атомов углерода, является кокосовое масло. Если найти оптимальный источник и отработать методы выделения среднецепочечных ТГ из жиров животного происхождения, осуществить далее биохимическую

реакцию изомеризации средне- и длинноцепочечных ЖК в составе ТГ, можно получить субстраты (смешанные жировые эмульсии) для применения в клинической практике с целью парентерального питания, первичной профилактики гиперлипотеинемий и лечебного воздействия при нейродегенеративных заболеваниях. И хотя в полной мере позитивное действие среднецепочечных ЖК и одноимённых СЦТГ *in vivo* не до конца понято, пища, обогащённая такими ЖК и ТГ, даёт положительный эффект у пациентов с диабетом 1-го типа и при синдроме ИР. Вероятно, близко время иных биологических воздействий на патологические процессы, которыми не являются стволовые клетки.

Лауриновая С12:0 среднецепочечная, кетогенная ЖК. Лауриновая ЖК составляет половину всех ЖК в кокосовом масле, в небольших количествах содержатся С8:0 каприловая и С10:0 каприновая ЖК. В популяции населения юго-востока Азии, постоянно использующего кокосовое и пальмовое масло, низкий уровень патологии сердечно-сосудистой системы. При регулярном приёме с пищей лауриновой ЖК формируется состояние умеренного кетоза и позитивное использование нейронами кетонных тел как субстрата для выработки АТФ и построения специфических для головного мозга ЖК и липидов [43]. В отличие от длинноцепочечных ЖК и ТГ клетки редко депонируют СЦТГ и только в висцеральных жировых клетках сальника, но не в инсулинзависимых подкожных адипоцитах.

Среднецепочечные ЖК быстро окисляют митохондрии; образованные из них ацетил-КоА клетки используют для термогенеза в гепатоцитах, в оранжевых и бурых подкожных адипоцитах [44]. Эксперименты с животными и наблюдения в клинике показали, что приём с пищей СЦТГ оказывает более выраженное физиологичное действие, чем длинноцепочечные ЖК в составе ТГ растительных масел. СЦТГ достоверно повышают в плазме крови содержание ХС-ЛПВП. Пища, обогащённая СЦТГ, является оптимальной для повышения содержания кетонных тел в плазме крови, спинномозговой жидкости без необходимости ограничивать для этого содержание углеводов в пище. Кокосовое масло позитивно воздействует на сердечно-сосудистую систему, предотвращая формирование двух последовательных афизиологичных процессов - атеросклероза (блокада поглощения клетками ПНЖК путём апоВ-100 эндоцитоза; выраженное нарушение метаболизма) и атероматоза – деструктивное, воспалительное поражение интимы артерий эластического типа, нарушение биологической функции эндоекологии. Эффективным в профилактике патологии сердечно-сосудистой системы является снижение в пище количества пальмитиновой ЖК, увеличение олеиновой ЖК, ПНЖК при одновременном возрастании содержания среднецепочечных ЖК, СЦТГ и эссенциальных ПНЖК.

Не всё ясно и в биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии, в регуляции метаболизма ЖК на ранних ступенях филогенеза. Мы, фиксируя внимание на выраженном различии состава ЖК и ТГ в животных жирах и растительных маслах, обоснованно полагаем, что именно вторые, включая пальмовое, олеиновое масло, оптимальны для питания *Homo sapiens*. Это не всеядный, а травоядный в филогенезе вид млекопитающего, но с плотоядным прошлым. Одновременно мы обращаем внимание на выраженную общность состава ЖК растительного, среднецепочечного кокосового масла и среднецепочечного животного жира насекомых; липиды насекомых уже широко применяются при вскармливании домашних животных [45].

Липиды насекомых – оптимальный источник ЖК и ТГ и, возможно, будущее питание человека. Биохимия липидов насекомых обычно не является предметом внимания в биологической функции питания [46]; однако в последнее время эта тема всё чаще появляется на страницах научно-практических

журналов. Происходит это, порой, в свете применения новых подходов к пониманию происходящего как инициированное диетой изменение экспрессии синтеза антимикробных пептидов [47]. Насекомых считают стабильным источником белка будущих кормов для домашних животных, используя в качестве вида насекомых личинок, в частности, чёрной солдатской мухи (*Hermetia illucens*). Прокормить население планеты Земля становится всё сложнее, и воздействие «парникового эффекта» современного животноводства на атмосферу земли становится климатически всё более ощутимым. Не исключено, что скоро не останется выбора, кроме того как начать употреблять в пищу протеины и жиры насекомых.

Белки и липиды насекомых реально могут стать частью рациона питания человека; об этом громко говорят на международных конференциях. Насекомые – основой, доступный источник быстрого, экономически оптимального синтеза белков и липидов. В документах ООН и ФАО (*Food and Drugs Administration*) отмечено, что уже в настоящее время белки насекомых являются традиционной частью питания по меньшей мере двух миллиардов человек. Разведение насекомых, выработку биологического материала, анализ его проводят пока лишь малые предприятия, но формируется уже и промышленное производство. Согласно данным ФАО в пищу можно использовать белки и липиды более 1900 видов насекомых. Наиболее часто жители Азии и Африки поедают жуков, далее следуют гусеницы, термиты, кузнечики, саранча и сверчки. Мучных червей, тараканов в Китае, чёрную солдатскую мушку в странах Европы и в России начали производить в промышленных масштабах, в том числе для кормления животных, но отчасти и для питания человека.

Заметим, что в липидах насекомых преобладают среднецепочечные ЖК, ниже содержание пальмитиновой длинноцепочечной ЖК и практически нет ПНЖК. В начаты в нашей стране экспериментах мы сопоставили спектр ЖК в липидах чёрной солдатской мушки и в коммерческом кокосовом масле. Как это ни покажется странным, но спектры ЖК, которые определены методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [48], и в составе ТГ растительного кокосового масла и липидов насекомых являются во многом сходными. Теперь мы стараемся определить и сопоставить состав позиционных среднецепочечных ТГ в растительном масле и в животном жире. И нельзя исключить, что наши внуки будут отчасти «насекомоядными».

Основным условием активной профилактики атеросклероза и атероматоза в популяции *Homo sapiens*, мы полагаем, является понимание того, что филогенетически человек травояден, рыбаедаен, но с плодоядным прошлым и никак не мясоед [49]. Медицина - наука историческая; чтобы понять происходящее в популяции *Homo sapiens* в настоящее время, приходится заглянуть в далекое прошлое. Только так можно высветить популяционные основы эффективной профилактики атеросклероза и атероматоза, ИБС, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Согласно филогенетической теории общей патологии, одной из поздних в филогенезе и трудно реализуемой *in vivo* является когнитивная биологическая функция; это позиционирование особи во внешней, социальной, среде в условиях чаще неблагоприятного воздействия факторов внешней среды (переедания) в непрерывном единении с компенсаторной регуляцией метаболизма [50]. Начиная со сведений, изложенных на страницах Библии, человек в филогенезе травояден; этому биологическому постулату следует неукоснительно следовать, предпочитая травоядную пищу и отнеся лекарственную терапию [51] в область вторичной профилактики и генетически обусловленных нарушений метаболизма липидов и липопротеинов.

Рассмотрение первичной профилактики всех метаболических пандемий в рамках биологической функции питания

в аспекте различия биологических реакций экзо- и эндотрофии, объединение усилий специалистов-исследователей разных профессий позволят, мы полагаем, быстрее продвигаться в понимании теоретических основ и реализации практических аспектов, которые определяют особенности питания последующих поколений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4,5, 10, 13, 15–19, 21, 23–28, 30, 32, 33, 35–39, 42–47 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.
2. Титов В.Н. Семь этиологических факторов становления синдрома резистентности к инсулину. *Consilium medicum*. 2018; 20(4): 68 – 74.
3. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018; 5:4 – 12.
6. Саркисов Д.С. *Очерки истории общей патологии*. М.: Медицина; 1988.
7. Уголев А.М. *Естественные технологии биологических систем*. Л.: Наука; 1987.
8. Тейлор Д. *Здоровье по Дарвину. Почему мы болеем и как это связано с эволюцией*. М.: Альпин Паблишер; 2016.
9. Вернадский В.И. *Биосфера и ноосфера*. М.: Наука; 1989.
11. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озонем индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(11): 517 – 9.
12. Сажина Н.Н., Титов В.Н., Евтеева Н.М., Ариповский А.В. Изменение суммарной ненасыщенности жирных кислот липидов плазмы крови больных артериальной гипертензией в глюкозотолерантном тесте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(2): 74 – 80.
14. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и apoB-100 липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для выработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 22 – 43.
20. Рожкова Т.А., Ариповский А.В., Яровая Е.Б., Каминная В.И., Кухарчук В.В., Титов В.Н. Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(11): 655 – 65.
22. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени передаточности травоядным в филогенезе Homo Sapiens (пациентов плотоядной, мясной пищи). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(6): 324 – 32.
29. Белобородова Н.В., Мороз В.В., Бедова А.Ю. О роли ароматических микробных метаболитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(1): 97 – 108.
31. Титов В.Н., Шойбонов Б.Б. Незатерифицированные жирные кислоты в плазме крови и межклеточной среде. Действие инсулина и альбумина. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 93 – 102.
34. Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Ключкова С.В., Калоша А.И., Никитюк Д.Б. Использование специализированного пищевого продукта на основе ферментированной молочной сыворотки для повышения адаптационного потенциала спортсменов (лыжников-гонщиков). *Вопросы питания*. 2018; 87(1): 98 – 108.
40. Кубекина М.В., Мясоедова В.А., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Фосфолипиды пищи: влияние на липидный обмен и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Вопросы питания*. 2017; 86(3): 6 – 18.
41. Ариповский А.В., Титов В.Н. Физиология среднепечочечных жирных кислот, физиология, особенности метаболизма и применения в клинике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 6: 3 – 10.

48. Ариповский А.В., Колесник П.О., Кулагина Т.П., Титов В.Н. Подготовка проб для газохроматографического определения жирных кислот: преимущества бехэкстракционного метода с прямой перэтерификацией липидов высушенных биологических проб. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(3): 141 – 7.
49. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Роль избыточного количества мясной пищи в патогенезе атеросклероза и атероматоза у животных и человека. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6(2): 174 – 87.
50. Свердлов Е.Д. Нерешаемые проблемы биологии: нельзя создать два одинаковых организма, нельзя победить рак, нельзя картировать организм на геном. *Биохимия*. 2018; 83(4): 515 – 27.
51. Кудинов В.А., Захарова Т.С., Тарховская О.М., Арчаков А.И. Фармакологические мишени коррекции дислипидемий. Возможности и перспективы терапевтического использования. *Биомедицинская химия*. 2018; 64(1): 66 – 83.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lekziy]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
2. Titov V.N. Seven etiological factors of the formation of the insulin resistance syndrome. *Consilium medicum*. 2018; 20(4): 68 – 74. (in Russian)
3. Nasonov E.L., Popkova T.V. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 5: 4 – 12. (in Russian)
4. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D., Kahn M., Beddow S.A., Chu X. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108(39): 16381 – 5.
5. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta*. 2018; 484: 150 – 63.
6. Sarkisov D.S. *Essays on the history of general pathology. [Ocherki istorii obshchey patologii]*. Moscow: Meditsina; 1988. (in Russian)
7. Ugolev A.M. *Natural technologies of biological systems. [Estestvennyye tehnologii biologicheskikh sistem]*. Leningrad: Nauka; 1987. (in Russian)
8. Teylor D. *Health by Darwin. Why we are sick and how this is related to evolution. [Zdorov'e po Darvinu. Pochemu my boleem i kak eto sbyazneno s evolyutsiyey]*. Moscow: Al'pina Publisher; 2016. (in Russian)
9. Vernadskiy V.I. *Biosphere and noosphere. [Biocfera i noosfera]*. Moscow: Nauka; 1989. (in Russian)
10. Kazantzis M., Stahl A. Fatty acid transport proteins, implications in physiology and disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1821(5): 852 – 7.
11. Lisizin D.M., Razumovskiy S.D., Tischenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517 – 9. (in Russian)
12. Sahgina N.N., Titov V.N., Evteeva N.M., Aripovskiy A.V. Change in total unsaturation of fatty acids of blood plasma lipids in patients with arterial hypertension in a glucose-tolerant test. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(2): 74 – 80. (in Russian)
13. Bar-Yoseph F., Lifshitz Y., Cohen T., Malard P., Xu C. SN2-palmitate reduces fatty acid excretion in chinese formula-fed infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 62(2): 341 – 7.
14. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers of triglycerides in oils, fats and apoB-100 lipoproteins. Palmitin and olein variants of the metabolism of fatty acids – substrates for energy production. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 22 – 43. (in Russian)
15. Choi H.Y., Hafiane A., Schwertani A., Genest J. High-density lipoproteins: biology, epidemiology, and clinical management. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33(3): 325 – 33.
16. Schwertani A., Choi H.Y., Genest J. HDLs and the pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Opin. Cardiol.* 2018; 33(3): 311 – 6.
17. Al-Sulaiti H., Diboun I., Banu S., Al-Emadi M., Amani P., Harvey T.M. Triglyceride profiling in adipose tissues from obese insulin sensitive, insulin resistant and type 2 diabetes mellitus individuals. *J. Transl. Med.* 2018; 16(1): 175 – 87.
18. Li Y., He P.P., Zhang D.W., Zheng X.L., Cayabyab F.S., Yin W.D., Tang C.K. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2): 597 – 608.
19. Jin J.L., Guo Y.L., Li J.J. Apoptein C-III: A review of its clinical implications. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 460: 50 – 4.

20. Rozhkova T.A., Aripovsky A.V., Yarovaya E.B., Kaminskaya V.I., Kukharchuk V.V., Titov V.N. Individual fatty acids of blood plasma: the biological role of substrates, the parameters of quantity, the diagnosis of atherosclerosis and atheromatosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(11): 655 – 65. (in Russian)
21. Takeuchi H., Sugano M. Industrial *trans* fatty acid and serum cholesterol: the allowable dietary level. *J. Lipids*. 2017; 2017: 9751 - 6.
22. Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I., Alchinova I.B. Methods of clinical biochemistry in an objective assessment of the degree of overeating of herbivorous in the phylogeny of *Homo Sapiens* (patients) carnivorous, meat food. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(6): 324 – 32. (in Russian)
23. Marcera-Romero J., Sanchez-Chaparro M.A., Rioja J., Ariza M.J., Olivecrona G., González-Santos P., Valdivielso P. Fasting apolipoprotein B48 is a marker for peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013; 50(3): 383 - 9.
24. Xiao C, Lewis G.F. Regulation of chylomicron production in humans. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1821(5): 736 - 46.
25. Park S.E., Park C.Y., Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2015; 52(4): 180-90.
26. Fillipou A., Berry S.E., Sanders T.A. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2014; 68(9): 1036 - 41.
27. The S.S., Voon P.T., Ong A.S., Choo Y.M. Incorporation of palmitic acid into soybean oils using enzymatic interesterification. *J. Oleo. Sci*. 2016; 65(9): 797 – 802.
28. Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S., Buono P. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effects on yealth. *Molecules*. 2015; 20(9): 17339 - 61.
29. Beloborodova N.V., Moroz V.V., Bedova A.Yu. On the role of aromatic microbial metabolites. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62(1): 97 – 108. (in Russian)
30. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559 - 63.
31. Titov V.N., Shoybonov B.B. Unesterified fatty acids in blood plasma and intercellular environment. The action of insulin and albumin. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(2): 93 – 102. (in Russian)
32. Gurachevsky A., Kazmierczak S.C., Jörres A., Muravsky V. Application of spin label electron paramagnetic resonance in the diagnosis and prognosis of cancer and sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2008; 46(9): 1203 - 10.
33. Ryan J.T., Ross R.P., Bolton D., Fitzgerald G.F., Stanton C. Bioactive peptides from muscle sources: meat and fish. *Nutrients*. 2011; 3(9): 765 -91.
34. Litvin F.B., Brook T.M., Klochkova S.V., Kalosh A.I., Nikityuk D.B. Use of a specialized food product based on fermented milk whey to increase the adaptive potential of athletes (skiers-riders). *Voprosy pitaniya*. 2018; 87(1): 98 – 108. (in Russian)
35. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J. Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limited pathogenicity. *Open. Heart*. 2016; 3(2): e000467.
36. Beauchamp E., Rioux Vю, Legerand P. New regulatory and signal functions for myristic acid. *Med. Sci. (Paris)*. 2009; 25(1): 57 - 63.
37. Kalinin A., Krashennnikov V., Sviridov A., Titov V. Chemometry of clinically important fatty acids in the blood serum using near infrared spectrometer. *Am. J. Chem. Appl*. 2018; 5(3): 45–50.
38. Mozaffrian D., Aro A., Willett W.C. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2009; 63 Suppl 2: S5 - 21.
39. Li H., Zhang Q., Song J., Wang A., Zou Y., Ding L., Wen Y. Plasma trans-fatty acids levels and mortality: a cohort study based on 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Lipids. Health. Dis*. 2017; 16(1): 176 - 82.
40. Kubekina M.B., Myasoedova V.A., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Food phospholipids: effects on lipid metabolism and risk factors for cardiovascular disease. *Voprosy pitaniya*. 2017; 86(3): 6 – 18. (in Russian)
41. Aripovsky AV, Titov V.N. Physiology of medium-chain fatty acids, physiology, features of metabolism and application in the clinic. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 6: 3 – 10. (in Russian)
42. Nafar F., Clarke J.P., Mearow K.M. Coconut oil protects cortical neurons from amyloid beta toxicity by enhancing signaling of cell survival pathways. *Neurochem. Int*. 2017; 105: 64 - 79.
43. Kamisah Y., Periyah V., Lee K.T., Noor-Izwan N., Nurul-Hamizah A., Nurul-Iman B.S. Cardioprotective effect of virgin coconut oil in heated palm oil diet-induced hypertensive rats. *Pharm. Biol*. 2015; 53(9): 1243 - 9.
44. Gruffat-Mouty D., Graulet B., Durand D., Samson-Bouma M.E., Bauchart D. Effects of dietary coconut oil on apolipoprotein B synthesis and VLDL secretion by calf liver slices. *Br. J. Nutr*. 2001; 86(1): 13 - 9.
45. Ghioni C., Bell J.C., Sargent J.R. Fatty acid composition, eicosanoid production and permeability in skin tissues of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed a control or an essential fatty acid deficient diet. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids*. 1997; 56(6): 479 - 89.
46. Stanley-Samuels D.W., Jurenka R.A., Lohrer W., Blomquist G.J. De novo biosynthesis of arachidonic acid and 5,11,14-eicosatrienoic acid in the cricket *Teleogryllus commodus*. *Biochim. Biophys. Acta*. 1988; 963(1): 21 - 7.
47. Vogel H., Muller A., Heckel D.G., Gutzeit H., Vilcinskas A. Nutritional immunology: Diversification and diet-dependent expression of antimicrobial peptides in the black soldier fly *Hermetia illucens*. *Dev. Comp. Immunol*. 2018; 78: 141 - 8.
48. Aripovsky A.V., Kolesnik P.O., Kulagina T.P., Titov V.N. Preparation of samples for gas chromatographic determination of fatty acids: the advantages of a back-extraction method with direct transesterification of lipids from dried biological samples. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(3): 141 – 7. (in Russian)
49. Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminskaya V.I. The role of excessive amounts of meat in the pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis in animals and humans. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6(2): 174 – 87. (in Russian)
50. Sverdlov E.D. Intolerable problems of biology: you can not create two identical organisms, you can not defeat cancer, you can not map the organism to the genome. *Biokhimiya*. 2018; 83(4): 515 – 27. (in Russian)
51. Kudinov V.A., Zakharova T.S., Tarhovskaya O.M., Archakov A.I. Pharmacological targets of dyslipidemia correction. Possibilities and prospects of therapeutic use. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2018; 64(1): 66 – 83. (in Russian)

Для корреспонденции

Елизарова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
 Адрес: 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
 Телефон: (495) 698-53-49
 E-mail: enota--@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А.

Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения

Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application

Tutelyan V.A., Makhova A.A., Pogozheva A.V., Shikh E.V., Elizarova E.V., Khotimchenko S.A.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

α-Липоевая кислота (также известная как тиоктовая кислота) – природное витаминоподобное соединение. Липоевая кислота содержит асимметричный углерод, что обуславливает наличие двух возможных оптических изомеров (энантиомеров): R-липоевая кислота (левоповорачивающий изомер) и S-липоевая кислота (правоповорачивающий изомер). Липоевая кислота функционирует как кофактор для нескольких важных митохондриальных мультиферментных комплексов, усиливает поглощение глюкозы клетками и модулирует активность различных сигнальных молекул и факторов транскрипции. Показано, что α-липоевая кислота и ее производное – дигидролипоевая кислота оказывают прямое антиоксидантное действие за счет обезвреживания активных форм кислорода, деструктивных для ДНК, белков и липидов клеток. Дигидролипоевая кислота усиливает антиоксидантные свойства аскорбиновой кислоты, глутатиона и убихинона. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что дополнительное введение в организм липоевой кислоты уменьшает симптомы периферической диабетической невропатии. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показывают, что высокие дозы липоевой кислоты могут улучшить гликемический профиль у субъектов с метаболическими нарушениями. Липоевую кислоту можно применять с целью контроля массы тела у людей с ожирением. R-липоевая кислота синтезируется в организме человека и содержится в пищевых продуктах, в ковалентно связанном с лизином виде (липоиллизин). Ее доза в составе биологически активных добавок значительно превышает количество в рационе, при этом большинство из них содержат рацемическую смесь R- и S-липоевой кислоты.

Ключевые слова: липоевая кислота, антиоксиданты, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическая полиневропатия

Для цитирования: Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // *Вопр. питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 6–11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035
Статья поступила в редакцию 20.05.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Tutelyan V.A., Makhova A.A., Pogozheva A.V., Shikh E.V., Elizarova E.V., Khotimchenko S.A. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (4): 6–11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035 (in Russian)

Received 20.05.2019. **Accepted** 15.07.2019.

α -Lipoic acid (also known as thioctic acid) is a natural vitamin-like compound. Lipoic acid contains asymmetrical carbon, which causes the presence of two possible optical isomers (enantiomers): R-lipoic acid (levogyrate isomer) and S-lipoic acid (right-spinning isomer). Lipoic acid functions as a cofactor for several important mitochondrial multienzyme complexes, enhances the uptake of glucose by the cells, and modulates the activity of various signaling molecules and transcription factors. It was shown that α -lipoic acid and its derivative, dihydrolipoic acid, have a direct antioxidant effect due to the neutralization of reactive oxygen species that are destructive to DNA, proteins and lipids of cells. Dihydrolipoic acid enhances the antioxidant properties of ascorbic acid, glutathione and ubiquinone. Available evidence suggests that supplementation with lipoic acid reduces the symptoms of peripheral diabetic neuropathy. Results from randomized controlled trials show that high doses of lipoic acid can improve the glycemic profile of subjects with metabolic disorders. Lipoic acid can be used to control body weight in people with obesity. R-Lipoic acid is synthesized in the human body and is contained in foods in a form covalently associated with lysine (lipoyllysine). Its dose in dietary supplements significantly exceeds the amount in the diet. Most dietary supplements contain a racemic mixture of R- and S-lipoic acid.

Keywords: lipoic acid, antioxidants, obesity, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, diabetic polyneuropathy

α -Липоевая кислота (ЛК), также известная как тиоктовая кислота, – природное серосодержащее соединение, синтезируется организмом человека в небольших количествах [1, 2]. Она относится к витаминоподобным веществам, которые оказывают действие в небольших дозах, участвуя в обмене макроэлементов (белков, жиров, углеводов). Витаминоподобные вещества называют еще квазивитаминами, так как они синтезируются в организме и этим отличаются от витаминов.

ЛК ковалентно связана с определенными белками, которые функционируют как часть митохондриальных мультиферментных комплексов, участвующих в энергетическом и аминокислотном обмене. В дополнение к физиологическим функциям ЛК, связанной с белками, возрастает научный и медицинский интерес к потенциальному терапевтическому использованию фармакологических доз свободной (несвязанной) ЛК [1].

Клиническая фармакология липоевой кислоты (метаболизм, биодоступность, взаимодействия)

ЛК последовательно синтезируется *de novo* в митохондриях из 8-углеводной октановой жирной кислоты при помощи ацил-белка-носителя. Введение 2 атомов серы в положения 6 и 8 октаноильной части происходит при участии липоилсинтазы – фермента, содержащего железосерные кластеры – доноры серы [2].

2 тиоловые (серные) группы могут быть окислены или восстановлены. Окисление дигидролипоильной части катализируется дигидролипоамиддегидрогеназой. Результаты исследований *in vitro* показали, что в клетках ЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты (ДЛК), которая далее быстро экспортируется из них. ЛК содержит асимметричный углерод, что обуславливает наличие 2 возможных оптических изомеров (энантиомеров): R-липоевая кислота (левоповорачивающий изомер, R-ЛК) и S-липоевая кислота (правоповорачивающий изомер,

S-ЛК). R-ЛК встречается в пищевых продуктах, а также синтезируется в организме человека. Ее биодоступность в 2 раза выше, чем S-ЛК [1, 2]. Во всех опубликованных клинических исследованиях использовали R-, S-ЛК (рацемическую смесь). Предполагается, что присутствие S-ЛК в рацемической смеси может ограничивать полимеризацию R-ЛК, что ведет к повышению ее биодоступности [2].

Пероральный прием терапевтических доз ЛК (≥ 50 мг) временно повышает ее концентрацию в плазме и клетках. Фармакокинетические исследования у здоровых добровольцев показали, что всасывается около 30–40% оральной дозы рацемической смеси R- и S-ЛК. Более высокая абсорбция ЛК отмечена при приеме натощак [3].

Взаимодействие с биотином. Химическая структура биотина схожа со структурой ЛК, которая при поступлении в организм в терапевтических дозировках может конкурировать с биотином за транспорт через клеточные мембраны. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что инъекции высоких доз ЛК крысам вызвали снижение активности 2 биотин-зависимых ферментов на 30–35%. Вопрос, насколько пероральное или внутривенное введение ЛК может изменить потребность в биотине у людей, остается неизученным [3].

Дефицит липоевой кислоты

Дефицит ЛК описан в редких случаях наследственных мутаций на путях ее биосинтеза. Мутации, выявленные у пациентов с нарушенным метаболизмом ЛК, влияют на гены, участвующие в синтезе железосерных кластеров, и гены, кодирующие ее синтазу, липоилтрансферазу 1 и дигидролипоамиддегидрогеназу [2]. Принято считать, что в норме люди способны синтезировать это вещество в количествах, достаточных, чтобы удовлетворить потребности организма.

Биологическая роль в организме человека

ЛК участвует в преобразовании арахидоновой кислоты в простагландин H, регуляции липидного и углеводного обмена, оказывает липотропное действие, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает детоксицирующее действие при отравлениях, является антиоксидантом [4, 5–10].

Антиоксидантная роль. В целом ряде экспериментальных исследований показано, что ЛК и ее производное – ДЛК, оказывают прямое антиоксидантное действие за счет обезвреживания активных форм кислорода, деструктивных для ДНК, белков и липидов клеток. ДЛК усиливает антиоксидантные свойства аскорбиновой кислоты, глутатиона и убихинона. В эксперименте установлено, что ДЛК и ЛК способны ингибировать окислительное повреждение клеток при воздействии ионов свободного железа и меди [4]. Изучается возможность использования ЛК при токсических повреждениях, вызванных тяжелыми металлами, в том числе при отравлениях ртутью [5]. На клеточных линиях, тканях и у экспериментальных животных изучены механизмы, благодаря которым ЛК способствует усилению синтеза глутатиона – основного клеточного антиоксиданта [6, 7].

Установлено, что ЛК усиливает экспрессию γ -глутамилцистеинлигазы и других антиоксидантных ферментов посредством активации пути, зависящего от транскрипционного фактора Nrf2, а также за счет поглощения в клетках цистеина, необходимого для синтеза глутатиона. ЛК (но не ДЛК) способствует высвобождению транскрипционного фактора Nrf2 [7]. У крыс с ожирением или диабетом ЛК предотвращала стеатоз печени, вызванный перегрузкой липидами [8]. ЛК также защищала печень крыс, получавших метотрексат, от вызванного окислительным стрессом повреждения [9].

В эксперименте ЛК предотвращала индуцированную продукцию супероксида на модели церебральной ишемии и ограниченного объема инфаркта на крысах путем активизации сигнального пути инсулин-фосфатидилинозитид-3-киназы – протеинкиназы B [10]. В эксперименте также продемонстрировано, что обработка раковых клеток желудка ЛК снижала их пролиферацию, вызванную инфекцией *Helicobacter pylori* [11].

Регуляция утилизации глюкозы клетками. ЛК повышает эффективность утилизации глюкозы, снижает уровень гликозилирования белков, ингибирует деградацию инсулина. При взаимодействии инсулина с инсулиновым рецептором запускается каскад фосфорилирования белка, приводящий к транслокации переносчиков глюкозы (GLUT4) в клеточную мембрану и повышению утилизации глюкозы клеткой [12]. Обнаружено, что ЛК активирует каскад передачи сигналов инсулина в культивируемых клетках, увеличивает транслокацию GLUT4 и усиливает поглощение глюкозы в культивируемых адипоцитах и миоцитах. Результаты компьютерного моделирования показали, что ЛК может связываться с внутриклеточным тирозинкиназным доменом инсулинового рецептора и стабилизировать его активную форму [12].

Модуляция передачи клеточных сигналов. В дополнение к сигнальным путям транскрипционного фактора Nrf2 и инсулина было выявлено, что ЛК нацелена на другие сигнальные молекулы клетки, таким образом затрагивая различные клеточные процессы, включая метаболизм, реакции на стресс, пролиферацию. Например, в культивируемых эндотелиальных клетках было обнаружено, что ЛК ингибирует фермент, который способствует транслокации редокс-чувствительного и провоспалительного фактора транскрипции, ядерного фактора каппа B из цитозоля в ядро [13]. Также было показано, что она улучшает NO-зависимую вазодилатацию у возрастных экспериментальных животных за счет увеличения фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и eNOS-катализируемой продукции NO. Кроме того, ЛК усиливает митохондриальный биогенез посредством запуска активации транскрипционного фактора PGC-1 α , индуцированного АМФ-активированной протеинкиназой, в скелетных мышцах пожилых мышей [14].

Перспективы терапевтического использования липоевой кислоты

Сахарный диабет. Влияние высоких доз ЛК на утилизацию глюкозы было изучено в целом ряде исследований у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Например, плацебо-контролируемое исследование с участием 72 пациентов с СД2 показало, что пероральное введение ЛК в дозах 600, 1200 или 1800 мг/сут улучшало чувствительность к инсулину на 25% после 4 нед лечения. Не выявлено значимых различий в эффективности 3 использованных доз ЛК. Высказано предположение, что 600 мг/сут может быть минимальной эффективной дозой [15].

Систематический обзор и метаанализ (2018 г.) 20 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучали влияние дополнительного приема ЛК на маркеры утилизации глюкозы у 1245 пациентов с метаболическими нарушениями (не только СД2), продемонстрировали, что ее введение (от 200 до 1800 мг/сут от 2 нед до 1 года), отдельно или совместно с другими микронутриентами, снижало концентрацию глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, резистентность к инсулину и концентрацию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови [16].

Эндотелиальная дисфункция. Целая череда исследований была проведена для изучения способности ЛК при пероральном приеме улучшать функцию эндотелия у пациентов с СД2 или метаболическим синдромом. Путем применения вено-окклюзионной плетизмографии было обнаружено, что инфузия ЛК улучшала эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с СД2 в отличие от здоровых субъектов. Внутривенное вливание 600 мг ЛК усиливало ответ на эндотелий-зависимый вазодилатор ацетилхолин в отличие от эндотелий-независимого вазодилатора тринитрата глицерина [17]. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых иссле-

дований, проведенных G. Xiang и соавт., показали, что внутривенное введение ЛК может улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [18].

Периферическая невропатия – это грозное осложнение СД, которое является основной причиной ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что инфузия от 300 до 600 мг/сут ЛК в течение 2–4 нед клинически значимо уменьшала симптомы диабетической невропатии [19]. Эффективность перорального приема ЛК изучена в ряде клинических исследований. Краткосрочное исследование с участием 24 пациентов с СД2 показало, что прием 600 мг ЛК 3 раза в сутки в течение 3 нед привел к клинически значимому снижению выраженности симптомов полиневропатии [20].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность разных доз ЛК при приеме в течение 5 нед у 181 пациента с диабетической невропатией. Доза 600 мг/сут не уступала по эффективности дозам 1200 и 1800 мг/сут [15].

В 4-летнем многоцентровом клиническом исследовании у 421 пациента с СД и дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатией не выявлено различий между пероральным введением 600 мг/сут ЛК и плацебо на первичной конечной точке, которая оценивала невропатическое повреждение нижних конечностей подсчетом баллов по шкале Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL); однако показатели специфических невропатических нарушений (по NIS, NIS-LL, оценка нервной проводимости и количественные сенсорные тесты) улучшились при добавлении ЛК. Последующий анализ показал, что ее пероральные добавки могут уменьшить невропатические симптомы, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [20].

В Германии внутривенные и пероральные формы ЛК включены в стандарты для лечения диабетической невропатии [15].

Вегетативная невропатия. Еще одним неврологическим осложнением СД является вегетативная невропатия сердца, которая встречается у 25% пациентов с СД2. В рандомизированном контролируемом исследовании у 72 пациентов с СД2 и сниженной вариабельностью сердечного ритма пероральный прием 800 мг/сут ЛК в течение 4 мес привел к значительному улучшению половины показателей вариабельности сердечного ритма. У 60 пациентов с СД2 ежедневные внутривенные инфузии ЛК (600 мг) в течение 20 дней привели к эффективной коррекции сенсомоторных нарушений [21].

Рассеянный склероз. В ряде экспериментальных исследований было обнаружено, что ЛК эффективно замедляет прогрессирование заболевания у мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом, который служит экспериментальной моделью рассеянного склероза. Исследования *in vitro* и *in vivo* на животных показали, что ЛК

проявляет иммуномодулирующие свойства благодаря механизмам, которые стимулируют выработку циклического АМФ – центрального регулятора врожденных иммунных функций. Подавление миграции иммунных клеток в головной и спинной мозг, вероятно, происходит за счет снижения эндотелиальной экспрессии молекул клеточной адгезии и/или снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера [22].

В литературе описаны единичные исследования по изучению эффективности ЛК у пациентов с рассеянным склерозом. Показано, что применение перорально 1200–2445 мг/сут в течение 2 нед хорошо переносится. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с ремиттирующим рецидивирующим рассеянным склерозом от 18 до 50 лет показано, что потребление ЛК 1200 мг/сут способствовало изменению уровня провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , молекул клеточной адгезии ICAM-1, трансформирующего фактора роста β) и интерлейкина-4 [23]. Продолжается 2-летнее исследование по оценке влияния ЛК (1200 мг/сут) на подвижность и изменение объема мозга у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом [24].

Когнитивные нарушения и деменция. Исследования на моделях нейродегенеративных заболеваний у животных продемонстрировали улучшение показателей пространственной памяти, способности к обучению и/или двигательной функции под влиянием ЛК [25].

4-летнее клиническое наблюдение показало, что у пациентов с умеренной или умеренно-ранней деменцией, которые принимали ЛК 600 мг/сут в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы, медленнее снижались когнитивные функции [26]. Однако значимость этих результатов трудно оценить, так как отсутствовала контрольная группа.

Результаты другого рандомизированного исследования показали, что добавление в рацион 39 пациентов с болезнью Альцгеймера концентрата рыбьего жира (с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3) с ЛК (600 мг/сут) в течение 1 года по сравнению с плацебо может замедлить прогрессирование когнитивных и функциональных нарушений. У пациентов не наблюдалось ухудшения глобальной когнитивной функции в течение 12 мес в отличие от тех, кто принимал только концентрат рыбьего жира или плацебо [27].

Контроль массы тела. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (2018 г.) показал, что дополнительный прием ЛК пациентами с высоким индексом массы тела приводит к некоторому снижению массы тела (9 исследований) и уменьшению индекса массы тела (11 исследований) при отсутствии ограничения калорийности рациона. Потеря массы тела была выше у участников с ожирением, с сопутствующими заболеваниями и у здоровых добровольцев с ежедневными дозами не менее 600 мг в течение 10 нед [28].

Источники липоевой кислоты

Эндогенный биосинтез. R-ЛК синтезируется в организме человека.

Пищевые источники. R-ЛК встречается в пищевых продуктах ковалентно связанной с лизином в белках (так называемый липоиллизин). Хотя ЛК представлена в самых разнообразных продуктах растительного и животного происхождения, количественная информация о содержании ее или липоиллизина в пище ограничена; опубликованные базы данных отсутствуют. Животные ткани с высоким содержанием липоиллизина (~1–3 мкг на 1 г сухой массы) включают почки, сердце и печень. Среди овощей богаты липоиллизином шпинат и брокколи [29], более низкие количества липоиллизина (~0,5 мкг на 1 г сухой массы) определены в томатах, горохе и брюссельской капусте.

Биологически активные добавки к пище (БАД). В отличие от ЛК в пищевых продуктах в БАД она не связана с белком. Ее доза в составе БАД значительно превышает количество в рационе. Большинство БАД содержат рацемическую смесь R- и S-ЛК.

Сведения об авторах

Тутельян Виктор Александрович (Tutelyan Victor A.) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: tutelyan@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Махова Анна Александровна (Makhova Anna A.) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: annabramova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Погожева Алла Владимировна (Pogozheva Alla V.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3983-0522>

Ших Евгения Валерьевна (Shikh Evgenia V.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: chih@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Елизарова Елена Викторовна (Elizarova Elena V.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: enota--@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

Хотимченко Сергей Анатольевич (Khotimchenko Sergey A.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: hotimchenko@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>

Безопасность

Иногда при приеме ЛК в составе БАД могут отмечаться аллергические реакции в виде сыпи, крапивницы и зуда. Также сообщалось о боли в животе, тошноте, рвоте, диарее и головокружении. В одном из исследований сообщается, что частота тошноты, рвоты и головокружения зависела от дозы [20]. Пациенты, принимавшие ЛК 1200 мг/сут перорально, редко отмечали неприятный запах мочи [30].

Заключение

ЛК функционирует как кофактор ферментов, обладает антиоксидантными свойствами, усиливает поглощение глюкозы клетками и др. Имеющиеся экспериментальные данные и результаты клинических исследований подтверждают высокий терапевтический потенциал ЛК в различных областях медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Smith A.R., Shenvi S.V., Widlansky M., Suh J.H., Hagen T.M. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004; 11 (9): 1135–46.
- Mayr J.A., Feichtinger R.G., Tort F., Ribes A., Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis.* 2014; 37 (4): 553–63.
- Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R., Elze M., Blume H.H., Gundert-Remy U. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 50 (6): 513–4.
- Suh J.H., Moreau R., Heath S.H., Hagen T.M. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep.* 2005; 10 (1): 52–60.
- Rooney J.P. The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury. *Toxicology.* 2007; 234 (3): 145–56.
- Zhang J., Zhou X., Wu W., Wang J., Xie H., Wu Z. Regeneration of glutathione by alpha-lipoic acid via Nrf2/ARE signaling pathway alleviates cadmium-induced HepG2 cell toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017; 51: 30–7.
- Fratantonio D., Speciale A., Molonia M.S., et al. Alpha-lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF-alpha induced endothelium dysfunction. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 655: 18–25.
- Sena C.M., Cipriano M.A., Botelho M.F., Seica R.M. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in Goto Kakizaki rats by reducing oxidative stress through Nrf2 activation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (9).
- Fayez A.M., Zakaria S., Moustafa D. Alpha lipoic acid exerts antioxidant effect via Nrf2/HO-1 pathway activation and suppresses hepatic stellate cells activation induced by methotrexate in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105: 428–33.
- Dong Y., Wang H., Chen Z. Alpha-lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/Akt-dependent inhibition of NADPH oxidase. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 903186.
- Byun E., Lim J.W., Kim J.M., Kim H. alpha-Lipoic acid inhibits *Helicobacter pylori*-induced oncogene expression and hyperproliferation by suppressing the activation of NADPH oxidase in gastric epithelial cells. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 380830.
- Diesel B., Kulhanek-Heinze S., Holtje M., et al. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry.* 2007; 46 (8): 2146–55.
- Ying Z., Kampfrath T., Sun Q., Parthasarathy S., Rajagopalan S. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kappaB activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res.* 2011; 60 (3): 219–25.
- Wang Y., Li X., Guo Y., Chan L., Guan X. alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling in the skeletal muscle of aged mice. *Metabolism.* 2010; 59 (7): 967–76.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol.* 2004; 3 (3): 173–89.
- Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B., et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2018; 87: 56–69.
- Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F., et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (2): 148–54.
- Xiang G., Pu J., Yue L., Hou J., Sun H. alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose. *Metabolism.* 2011; 60 (4): 480–5.
- Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (4): 465–71.
- Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications.* 2016; 30 (2): 350–6.
- URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mesto_vitaminov_gruppy_V_i_lipoevoy_kisloty_v_farmakoterapii_polineuropatii/ (2015)
- Salinthon S., Schillace R.V., Tsang C., Regan J.W., Bourdette D.N., Carr D.W. Lipoic acid stimulates cAMP production via G protein-coupled receptor-dependent and -independent mechanisms. *J Nutr Biochem.* 2011; 22 (7): 681–90.
- Khalili M., Azimi A., Izadi V., et al. Does lipoic acid consumption affect the cytokine profile in multiple sclerosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21 (6): 291–6.
- National Multiple Sclerosis Society. Definition of Multiple Sclerosis (MS). URL: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>. (date of access September 28, 2018)
- Molz P., Schroder N. Potential therapeutic effects of lipoic acid on memory deficits related to aging and neurodegeneration. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 849.
- Hager K., Kenklies M., McAfoose J., Engel J., Munch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease – a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72: 189–93.
- Shinto L., Quinn J., Montine T., et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 38 (1): 111–20.
- Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2018; 37 (2): 419–28.
- Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790 (10): 1149–60.
- Karaarslan U., Isguder R., Bag O., Kisla M., Agin H., Unal N. Alpha lipoic acid intoxication, treatment and outcome. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51 (6): 522.

Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулиновой резистентности

И.А. Помыткин¹, И.А. Красильникова², В.Г. Пинелис²,
Н.Н. Каркищенко³

¹ – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² – ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

³ – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: к.х.н. Помыткин Игорь Анатольевич, ipomytkin@gmail.ru

Настоящий обзор посвящен сигнальной системе инсулинового рецептора в мозге, которая имеет ряд существенных отличий от периферической системы. В клетках мозга преобладает, а в нейронах – экспрессируется исключительно высокоафинная короткая изоформа А рецептора (IR-A), которая способна связывать не только инсулин, но и инсулиноподобный фактор 2 (IGF-2). IR-A участвует в регуляции синаптической пластичности, росте дендритов и аксонов, в регуляции взрослого нейрогенеза. Инсулиновая система в мозге играет роль в процессах формирования памяти и регуляции пищевого поведения. Нарушения инсулиновой сигнализации приводят к развитию центральной инсулиновой резистентности, наиболее известным проявлением которой является болезнь Альцгеймера. Разработка средств лечения центральной инсулиновой резистентности с учетом специфики инсулиновой сигнализации в мозге является новым многообещающим подходом в терапии заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: инсулин, инсулиновый рецептор, центральная нервная система, мозг.

Введение

С открытия глюкозопонижающего действия в 1916 г. инсулин рассматривается как основной гормональный регулятор метаболизма глюкозы в периферических тканях [55]. При этом мозг долгое время считался нечувствительным к инсулину органом. Это мнение было пересмотрено после открытия инсулина и рецепторов инсулина в головном мозге в 1978 г. [34]. Последующие 40 лет исследований показали, что инсулин играет огромную роль в центральной нервной системе (ЦНС). Снижение биологического ответа на инсулин в ЦНС, или центральная инсу-

линовая резистентность, имеет другие проявления в периферических тканях и вносит, например, вклад в нарушения памяти, тревожность, снижение настроения. Недостаточная активация инсулинового рецептора в мозге в ответ на инсулин является фактором центральной инсулиновой резистентности – например, при болезни Альцгеймера.

Цель настоящего обзора – обобщение основных фактов о структуре, свойствах и функциях инсулиновых рецепторов в ЦНС, а также анализ перспектив в лечении центральной инсулиновой резистентности.

Инсулиновый рецептор в ЦНС

Инсулиновый рецептор (IR) – это трансмембранный протеин, относящийся к семейству рецепторных тирозинкиназ. IR состоит из двух белковых α - и двух β -субъединиц, связанных дисульфидными связями [81]. Внеклеточные α -субъединицы имеют сайты связывания инсулина. Цитоплазматическая часть β -субъединиц обладает тирозинкиназной активностью. Рецепторы к инсулину найдены во всех отделах мозга, с наивысшей плотностью в обонятельных луковицах, гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга, и мозжечке [1, 34, 76]. Инсулиновый рецептор представлен двумя изоформами. Во взрослых периферических тканях (мышцы, печень, почки и жир) низкоафинная изоформа В (IR-B) является основной [57]. В ЦНС преобладает короткая высокоафинная изоформа А (IR-A), которая получается альтернативным сплайсингом экзона 11 и у которой отсутствуют 12 аминокислот, прилегающих к карбоксильному концу α -субъединицы рецептора [54]. Нейроны экспрессируют исключительно высокоафинную изоформу IR-A [27, 28, 35]. Рецепторы обнаруживаются как в соме, так и в периферических участках нейрона, но с наивысшей плотностью – в постсинаптическом пространстве дендритных шипиков, что указывает на важную роль инсулиновой сигнализации в функционировании синапсов [1]. Астроциты экспрессируют обе изоформы, с преобладанием изоформы А [36, 28]. IR-A имеет двукратно повышенную афинность к инсулину и не имеет отрицательной кооперативности при связывании инсулина по сравнению с изоформой В [54, 84]. Это делает

IR-A более эффективным рецептором к инсулину, чем IR-B. Помимо инсулина, IR-A способна связывать инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2) с физиологической релевантной афинностью [21, 84, 85]. Однако роль IGF2 в активации сигнализации IR-A в ЦНС почти не изучена и доказана только для специфического процесса активации взрослого нейрогенеза в субвентрикулярной зоне мозга. В подавляющем большинстве исследований эффекты IR-A в ЦНС интерпретируются как эффекты инсулина.

Транспорт инсулина в ЦНС

Инсулин поджелудочной железы считается основным источником инсулина в ЦНС. Инсулин поступает в мозг через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) при помощи специализированной транспортной системы [5]. На транспорт могут влиять многие факторы, в т.ч. диета и метаболический статус. Потребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров уменьшает эффективность транспорта и приводит к аномально низкому содержанию инсулина в мозге крыс [30, 39]. Диета с низким содержанием жиров или голодание в течение 48 ч, напротив, улучшают транспорт инсулина через ГЭБ [8, 77]. Ожирение также уменьшает эффективность транспорта инсулина. Это было показано на модели генетического ожирения у крыс Zucker [7]. У людей с висцеральным ожирением также был обнаружен аномально низкий уровень инсулина в церебро-спинальной жидкости [41]. Таким образом, относительный дефицит инсулина в мозге может наблюдаться при метаболическом синдроме и несбалансированной диете «западного» типа.

Синтез инсулина в ЦНС

Мозг сам способен производить инсулин. В ранних работах было показано, что инсулин и С-пептид совместно локализируются в нервных клетках в концентрациях, превышающих соответствующие уровни в крови [22], причем на субклеточном уровне иммунореактивность инсулина и С-пептида ограничиваются клеточной сомой и проксимальными дендритами [23]. Позднее способность клеток мозга производить инсулин в значимых количествах была подвергнута сомнению [3]. Однако результаты самых последних исследований показали, что относительный вклад мозга в производство инсулина может быть даже сравним с вкладом поджелудочной железы. Так, прогениторные нейрональные клетки гиппокампа и обонятельных луковиц производят инсулин на уровне, достаточном, чтобы обеспечить достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови после трансплантации этих клеток в

поджелудочную железу диабетическим крысам [45]. Инсулин в ЦНС производят как астроциты, так и нейроны [59, 72], причем секреция инсулина нейронами происходит в ответ на деполяризацию [17, 80]. Продукция инсулина в мозге падает с возрастом и при спорадической болезни Альцгеймера (БА) [26]. Особенно значительное снижение уровней экспрессии и содержания инсулина при БА было обнаружено в гиппокампе, фронтальной коре и гипоталамусе [67].

Эффекты инсулина в мозге

Обычное для периферии влияние инсулина на утилизацию глюкозы и транслокацию транспортера GLUT4 в ЦНС было доказано только для гиппокампа [56, 57]. Инсулин в мозге выполняет множество других функций, неизвестных для периферических тканей (рис.).

В гипоталамусе инсулин участвует в уменьшении выработки глюкозы печенью [60] и является центральным регулятором энергетического гомеостаза [75]. В гиппокампе и коре мозга инсулин

Префронтальная кора:

- Интеграция сенсорной информации
- Когнитивная функция
- Контроль потребления пищи

Гиппокамп:

- Формирование памяти
- Взрослый нейрогенез

Обонятельные луковицы:

- Регуляция чувствительности к пищевым запахам
- Регуляция аппетита и сигнал насыщения

Гипоталамус:

- Контроль продукции глюкозы печенью
- Контроль потребления пищи
- Регуляция энергетического гомеостаза



Рис. Функции инсулинового рецептора в мозге.

является регулятором процессов формирования памяти. В обонятельной системе инсулин выполняет роль сигнала насыщения, подавляя чувствительность к пищевым запахам. Инсулин участвует в регуляции синаптической пластичности [14, 15] и способствует выживанию нейронов [52, 71]. IGF2 также может активировать изоформу А инсулинового рецептора при физиологически релевантных концентрациях [21, 84, 85]. Однако к настоящему времени известен лишь единственный пример такого рода, опосредуемый IGF2/IR-A сигнализацией, а именно – активация деления нейрональных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне мозга [88, 89]. Наибольшее число исследований в области центральных эффектов инсулина посвящено регуляции пищевого поведения и процессов формирования памяти.

Инсулин как регулятор пищевого поведения

Постпрандиальный инсулин играет роль анорексигенного сигнала, или сигнала насыщения. Этот эффект реализуется в двух зонах мозга, обонятельной системе и гипоталамусе. Среди всех структур мозга обонятельные луковицы имеют наивысшую плотность инсулиновых рецепторов, наивысшую активность рецепторной тирозинкиназы, а также наибольшие скорости транспорта и деградации инсулина [4, 6, 37]. Повышение концентрации инсулина после приема пищи играет роль сигнала насыщения и снижает чувствительность к запахам, особенно к пищевым, у здоровых людей [13, 42] и здоровых крыс [1, 38]. Инсулин быстро и обратимо снижает амплитуду ответа на запах на электроофлактограмме [46]. Этот эффект является сложным. Инсулиновый рецептор

IR-A фосфорилирует и, так, снижает активность потенциал-зависимых калиевых каналов Kv1.3 в митральных клетках обонятельных луковиц [25]. Помимо этого, инсулин модулирует ГАМК-эргическую и глутаматэргическую активность в этих клетках [44]. Метаболические нарушения – такие, как хроническое повышение уровня инсулина и ожирение – изменяют восприятие запахов на уровне регуляции Kv1.3 каналов [24]. Ожирение вызывает инсулиновую резистентность и снижает фосфорилирование Kv1.3 в ответ на инсулин [50]. Как результат, крысы Zucker fa/fa с ожирением и выраженной инсулиновой резистентностью имеют более высокую чувствительность к запахам, чем «худые» крысы той же линии [2]. Уровень экспрессии рецепторов IR-A увеличивается при голодании [46] и снижается в условиях потребления пищи с высоким содержанием жиров [47].

Инсулиновые рецепторы экспрессируются в гипоталамусе – как в анорексигенных проопиомеланокортиновых нейронах (РОМС) [53, 83], так и в орексигенных нейронах, выделяющих нейропептид Y (NPY) и агути-подобный белок AgPR [12, 66]. Инсулин вызывает гиперполяризацию и ингибирование NPY/AgPR секретирующих нейронов путем активации КАТР-каналов, деполяризуя и возбуждая в то же время РОМС-нейроны через активацию канонических каналов TRPC5 (canonical transient receptor potential channel 5) [63, 64]. Таким образом, инсулин подавляет аппетит, действуя согласованно на анорексигенные и орексигенные нейроны гипоталамуса. Нарушения инсулиновой сигнализации наблюдаются при ожирении. Центральное введение инсулина

крысам Zucker fa/fa с ожирением не подавляло секрецию орексигенного пептида NPY, в отличие от «худых» крыс этой линии [66]. В целом, инсулин является сигналом насыщения как в обонятельной системе, так и в гипоталамусе, и его действие направлено на снижение аппетита и уменьшение потребления пищи.

Следует отметить, что ответ на инсулин существенно различается для мужчин и женщин. Введение инсулина назально за 1-2 ч до еды снижало потребление пищи в условиях свободного доступа у мужчин с нормальным весом тела [11]. У женщин инсулин усиливал насыщение и уменьшал потребление пищи только в постпрандиальном состоянии, когда вводился через 30 мин после начала приема пищи [33].

Инсулин как регулятор процессов формирования памяти

Инсулин участвует в регуляции синаптической пластичности коры и гиппокампа, влияя таким образом на память и обучение [51]. Эффекты инсулина на процессы долгосрочной потенциации (LTP) и долгосрочной депрессии (LDP) осуществляются через модуляцию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [51, 78]. Введение инсулина интраназально здоровым добровольцам вызывало немедленный эффект повышения декларативной памяти у женщин, но не у мужчин [11, 43]. Ежедневное интраназальное введение инсулина в суммарной дозе 160 МЕ/день (4x40 МЕ) в течение 8-ми недель здоровым людям достоверно улучшало некоторые виды памяти как у мужчин, так и у женщин [9, 10]. Введение инсулина интраназально мужчинам с ожирением в течение 8-ми недель в суммарной

дозе 160 МЕ/день достоверно улучшило декларативную память, уменьшило тревожность, снизило уровни АКТГ и кортизола в крови, но не влияло на массу тела и массу жировой ткани [32]. Таким образом, инсулиновая сигнализация играет важную роль в формировании памяти.

Система инсулиновой сигнализации в ЦНС

Система инсулиновой сигнализации в ЦНС включает инсулиновый рецептор, субстраты инсулинового рецептора (IRS) и сигнальные пути, опосредующие ответы клетки на действие инсулина. В ЦНС реализуются как классические сигнальные пути – IR/IRS-1/PI3K/mTOR и IR/IRS-1/Grb2/Raf/Mek/Erk, так и специфические, характерные только для ЦНС. Например, в постсинаптической плотности дендритных шипиков инсулиновый рецептор фосфорилирует необычный субстрат – белок-адаптор IRSp53 [1, 87], который взаимодействует с множеством партнеров, участвующих в регуляции нейрональной функции синапсов, включая F-актин, мембрану, Kank1, Rac1, Cdc42, BAI1, Cypin, DRPLA/Atrophia1, Dynamин, Rps8, Espin, Shank1, Shank3, Spin90, Synaptopodin, Tiam1, PSD-93, PSD-95, Wave-1/2, VASP [40]. Нокаут IRSp53 ведет к снижению плотности дендритных шипиков, а повышение экспрессии IRSp53, напротив, увеличивает плотность и размер шипиков [16]. Нокаутные мыши IRSp53^{-/-} имеют измененный электрофизиологический и поведенческий фенотип, характеризующийся гиперактивностью NMDA-рецепторов, нарушением социального взаимодействия, поведенческой гиперактивностью, а также нарушением когнитивной функ-

ции, выявляемым в лабиринте Морриса и тесте распознавания новых объектов [40]. В целом, вклад сигнального пути инсулин/IR/IRSp53 в синаптогенез и регуляцию когнитивной функции требует дополнительного изучения. Это тем более важно, что точный молекулярный механизм участия инсулина в стабилизации синапсов и формировании памяти до сих пор не известен, хотя его роль в этих процессах хорошо известна. Нарушения инсулиновой сигнализации в ЦНС являются главной причиной центральной инсулиновой резистентности.

Центральная инсулиновая резистентность

Термин «центральная инсулиновая резистентность» определяется как нарушенный биологический ответ на эндогенный или экзогенный инсулин в ЦНС. Этому типу инсулиновой резистентности посвящено множество исследований – в основном, на экспериментальных моделях, но первое прямое доказательство существования этого явления у человека было опубликовано только в 2012 г. [74]. В постмортальных *ex vivo / in vitro* исследованиях, выполненных на срезах мозга, пораженного БА, было показано, что одна и та же доза инсулина вызывает достоверно меньший ответ в пораженном мозге, чем в здоровом мозге примерно того же возраста и при той же плотности инсулиновых рецепторов. Снижение ответа выражалось в снижении концентрации активных фосфорилированных компонентов инсулиновой сигнальной системы. Автофосфорилирование рецепторов было снижено на 29-34%, фосфорилирование IRS-1, субстрата IR-A, было снижено на 90%, активация Акт (pS) была снижена на 89%, и активация mTOR(pS) была снижена на

74% [73, 74]. Таким образом, центральная инсулиновая резистентность при БА выражалась в снижении способности к активации инсулинового рецептора и нижележащих сигнальных путей, приводящих к биологическим ответам инсулина в ЦНС. Сниженная активация IR-A является самым первым нарушением и потенциальной терапевтической мишенью для лечения центральной инсулиновой резистентности.

Активация инсулинового рецептора в нейронах

Инсулиновый рецептор принадлежит семейству рецепторных тирозинкиназ. Связывание инсулина (или IGF2) с внеклеточной частью рецептора приводит к автофосфорилированию трех остатков тирозина в активационной петле рецептора, после чего активность тирозинкиназы увеличивается на два порядка и начинается фосфорилирование субстратов инсулинового рецептора, приводящее к запуску сигнальных путей, опосредующих ответы клетки на инсулин [82]. Наличие инсулина (или IGF2) является абсолютным требованием для активации IR-A, однако недавние исследования показали наличие дополнительных механизмов, контролирующих активацию инсулинового рецептора в ЦНС.

Митохондрия контролирует активацию инсулинового рецептора в ЦНС

В 2007 г. было впервые показано, что стимуляция нейронов инсулином приводит к немедленному выбросу митохондриальной перекиси водорода (H_2O_2) [69]. Выброс H_2O_2 достигает максимума в первые 5 с и предшествует автофосфорилированию (активации) инсулинового рецептора [58, 61].

Было показано, что сигнальная H_2O_2 играет роль разрешающего сигнала в активации IR-A [58]. Если магнитуа H_2O_2 -сигнала превышает определенное пороговое значение, то рецептор активируется инсулином. Если величина H_2O_2 -сигнала не достигает этого порогового значения, то IR-A не активируется даже наивысшей дозой инсулина. Такой тип регуляции часто называют «всё или ничего» и интерпретируют как принятие клеткой «судьбоносных» решений (fate cell decision). Биологический смысл такой регуляции в нейронах, по-видимому, связан с ролью инсулина и митохондрий в образовании и функционировании синапсов. Известно, что максимальная плотность инсулиновых рецепторов в нейронах концентрируется в постсинаптической плотности дендритных шипиков [1], и инсулин выбрасывается нейронами в ответ на деполяризацию, связанную с активностью нейронов [17, 80]. Эта же нейрональная активность рекрутирует митохондрии в область шипиков, которые в отсутствие активности бедны митохондриями (менее 10% шипиков имеют митохондрии) [48]. Таким образом, механизм митохондриального контроля активации IR-A может являться фактором, позволяющим локализовать активацию IR-A в пределах только активных синапсов, которые рекрутируют митохондрии, и запрещать активацию в неактивных синапсах.

Наличие механизма митохондриального контроля выявляет особую роль митохондрий в развитии центральной инсулиновой резистентности. Дисфункция митохондрий прямо ведет к потере способности рецепторов активироваться в ответ на инсулин. Ингибиторы ком-

плексов респираторной цепи, разобщители (FCCP), или агенты, снижающие потенциал внутренней мембраны митохондрий, прямо запрещают активацию IR-A в нейронах, снижая выброс сигнальной H_2O_2 в ответ на инсулин [58, 69]. Таким образом, наличие функционально полноценных митохондрий является необходимым условием для активации IR-A в ЦНС.

Сенситизация нейронального инсулинового рецептора

Открытие вышеуказанного механизма открывает перспективы в разработке средств лечения центральной инсулиновой резистентности. Митохондриальный субстрат – сукцинат участвует в генерации сигнальной перекиси водорода в ответ на инсулин [58, 69], поэтому соли янтарной кислоты являются классом соединений, потенциально способных улучшить активацию IR-A. Основная проблема создания эффективных средств на основе сукцинатов связана с их малой биодоступностью и отсутствием механизмов эффективного транспорта через ГЭБ. Тем не менее, одна из янтарнокислых солей (дихолинсукцинат) была идентифицирована по результатам скрининга как соединение, достоверно улучшающее активацию инсулиновых рецепторов в нейронах в ответ на низкие субоптимальные дозы инсулина [58, 69]. Это первая полезная молекула в этом классе, имеющая высокую биодоступность и способная прямо улучшать автофосфорилирование (активацию) инсулинового рецептора в нейронах в ответ на инсулин. Эффективность дихолинсукцината была показана в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях БА, сосудистой деменции, че-

репно-мозговой травмы, ишемического инсульта, моделях тревожности и депрессии [18, 19, 20, 62, 68, 70].

Перспективы лечения центральной инсулиновой резистентности

Центральная инсулиновая резистентность необязательно является следствием периферической инсулиновой резистентности, но может иметь место и в отсутствие последней, как это было показано для БА [74]. Тем не менее, коммерчески доступные периферические инсулин-сенситайзеры рассматриваются в числе возможных кандидатов для лечения заболеваний ЦНС. Недавний мета-анализ ($n=544093$) показал, что в целом инсулин-сенситайзеры снижают совокупный относительный риск заболеваемости деменцией у диабетиков на 22% ($p=0,015$) [86], причем, метформин – на 21% ($p=0,064$) и тиазолидиндионы – на 25% ($p=0,05$) [86]. Однако их эффективность в лечении когнитивных нарушений невелика. Метформин в наивысшей дозе 2000 мг в день в течение 12-ти мес. достоверно улучшал вербальную память у лиц с мягкими когнитивными нарушениями ($n=80$) по сравнению с контролем, но только 10% пациентов переносили эту высокую дозу [49]. Тиазолидиндион розиглитазон не дал никаких доказательств эффективности в фазе трех клинических испытаний [31] после обнадеживающих результатов в небольшом исследовании вторичной профилактики когнитивного спада у лиц с ранней БА в отсутствии диабета [79]. Также было показано, что тиазолидиндион пиоглитазон демонстрирует когнитивные и функциональные улучшения и стабилизацию заболевания только у диабетиков с БА [65], но

не оказывает существенного влияния на пациентов с БА без диабета [29]. В целом клинические испытания коммерчески доступных периферических инсулин-сенситайзеров показали их эффективность для снижения риска деменций и лечения нарушений памяти у лиц с диабетом, но не показали какого-либо эффекта у пациентов без диабета.

Лечение центральной инсулиновой резистентности, по-видимому, требует разработки препаратов с учетом специфики инсулиновой сигнализации в ЦНС, в т.ч. с учетом механизма митохондриального контроля активации рецептора. Такие центральные инсулин-сенситайзеры могут быть направлены на улучшение функциональных характеристик митохондрий, участвующих в активации IR-A, или улучшение транспортных функций митохондрий. Эффективность такого типа сенситайзеров уже была показана в экспериментальных исследованиях дихолинсукцината – средства, улучшающего автофосфорилирование (активацию) IR-A в нейронах путем воздействия на вышеуказанный механизм митохондриального контроля.

Синаптическая инсулиновая резистентность является малоизученным, но важным критерием центральной инсулиновой резистентности. Дальнейшее изучение роли необычных сигнальных каскадов (инсулин/IRSp53) в процессах синаптогенеза может стать основой для прогресса в области создания средств лечения заболеваний ЦНС, связанных с нарушениями когнитивной функции, в т.ч. БА.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: Грант РФФИ № 15-04-07885. Грант РНФ № 17-15-01487.

Список литературы

1. **Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R.** The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. Pp. 7300-7308.
2. **Aime P., Hegoburu C., Jaillard T., Degletagne C., Garcia S., Messaoudi B., Thevenet M., Lorsignol A., Duchamp C., Mouly A.M., Julliard A.K.** A physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e51227.
3. **Aimé P., Palouzier-Paulignan B., Salem R., Al Koborssy D., Garcia S., Duchamp C., Romestaing C., Julliard A.K.** Modulation of olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 326.
4. **Banks W.A.** The source of cerebral insulin // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 490. No. 1-3. Pp. 5-12.
5. **Banks W.A., Kastin A.J., Pan W.** Uptake and degradation of blood-borne insulin by the olfactory bulb // *Peptides.* 1999. V. 20. Pp. 373-378.
6. **Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A.** Insulin in the brain: there and back again // *Pharmacol. Ther.* 2012. V. 136. Pp. 82-93.
7. **Baskin D.G., Porte D.Jr., Guest K., Dorsa D.M.** Regional concentrations of insulin in the rat brain // *Endocrinology.* 1983. V. 112. Pp. 898-903.
8. **Baskin D.G., Stein L.J., Ikeda H., Woods S.C., Figlewicz D.P., Porte D.Jr., Greenwood M.R., Dorsa D.M.** Genetically obese Zucker rats have abnormally low brain insulin content // *Life. Sci.* 1985. V. 36. No. 7. Pp. 627-633.
9. **Begg D.P., Mul J.D., Liu M., Reedy B.M., D'Alessio D.A., Seeley R.J., Woods S.C.** Reversal of diet-induced obesity increases insulin transport into cerebrospinal fluid and restores sensitivity to the anorexic action of central insulin in male rats // *Endocrinology.* 2013. V. 154. No. 3. Pp. 1047-1054.
10. **Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans // *Psychoneuroendocrinology.* 2004. V. 29. Pp. 1326-1334.
11. **Benedict C., Hallschmid M., Schmitz K., Schultes B., Ratter F., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart // *Neuropsychopharmacology.* 2007. V. 32. No. 1. Pp. 239-243.
12. **Benedict C., Kern W., Schultes B., Born J., Hallschmid M.** Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. No. 4. Pp. 1339-1344.
13. **Benoit S.C., Air E.L., Coolen L.M., Strauss R., Jackman A., Clegg D.J., Seeley R.J., Woods S.C.** The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. Pp. 9048-52.
14. **Brunner Y.F., Benedict C., Freiherr J.** Intranasal insulin reduces olfactory sensitivity in normosmic humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. Pp. E1626-30.
15. **Cheng C.M., Mervis R.F., Niu S.L., Salem N. Jr., Witters L.A., Tseng V., Reinhardt R., Bondy C.A.** Insulin-like growth factor 1 is essential for normal dendritic growth // *J. Neurosci. Res.* 2003. V. 73. No. 1. Pp. 1-9.
16. **Chiu S.L., Cline H.T.** Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function // *Neural. Dev.* 2010. No. 5. P. 7.
17. **Choi J., Ko J., Racz B., Burette A., Lee J.R., Kim S., Na M., Lee H.W., Kim K., Weinberg R.J., Kim E.** Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. Pp. 869-879.
18. **Clarke D.W., Mudd L., Boyd F.T.Jr., Fields M., Raizada M.K.** Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture // *J. Neurochem.* 1986. V. 47. Pp. 831-836.
19. **Cline B.H., Costa-Nunes J.P., Cespuoglio R., Markova N., Santos A.I., Bukhman Y.V., Kubatiev A., Steinbusch H.W., Lesch K.P., Strekalova T.** Dicholine succinate, the neuronal insulin sensitizer, normalizes behavior, REM sleep, hippocampal pGSK3 beta and mRNAs of NMDA receptor subunits in mouse models of depression // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 37.
20. **Cline B.H., Steinbusch H.W., Malin D., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Cespuoglio R., Strekalova T.** The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2 // *BMC Neurosci.* 2012. V. 13. P. 110.
21. **Costa-Nunes J.P., Cline B.H., Araújo-Correia M., Valença A., Markova N., Dolgov O.,**

- Kubatiev A., Yeritsyan N., Steinbusch H.W., Strekalova T.* Animal models of depression and drug delivery with food as an effective dosing method: evidences from studies with celecoxib and dicholine succinate // *Biomed. res. int.* 2015. V. 2015. P. 596126.
22. *Denley A., Bonython E.R., Booker G.W., Cosgrove L.J., Forbes B.E., Ward C.W., Wallace J.C.* Structural determinants for high-affinity binding of insulin-like growth factor II to insulin receptor (IR)-A, the exon 11 minus isoform of the IR // *Mol. Endocrinol.* 2004. V. 18. Pp. 2502-2512.
23. *Dorn A., Bernstein H.G., Rinne A., Ziegler M., Hahn H.J., Ansorge S.* Insulin- and glucagonlike peptides in the brain // *Anat. Rec.* 1983. V. 207. No. 1. Pp. 69-77.
24. *Dorn A., Rinne A., Bernstein H.G., Hahn H.J., Ziegler M.* Insulin and C-peptide in human brain neurons (insulin / C-peptide / brain peptides / immunohistochemistry / radioimmunoassay) // *J. Hirnforsch.* 1983. V. 24. No. 5. Pp. 495-499.
25. *Fadool D.A., Tucker K., Pedarzani P.* Mitral cells of the olfactory bulb perform metabolic sensing and are disrupted by obesity at the level of the Kv1.3 ion channel // *PLoS One.* 2011. V. 6. No. 9. P. e24921.
26. *Fadool D.A., Tucker K., Phillips J.J., Simmen J.A.* Brain insulin receptor causes activity-dependent current suppression in the olfactory bulb through multiple phosphorylation of Kv1.3 // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 83. Pp. 2332-2348.
27. *Frölich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G., Engelsberger S., Humrich J., Laufer S., Muschner D., Thalheimer A., Türk A., Hoyer S., Zöchling R., Boissl K.W., Jellinger K., Riederer P.* Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease // *J. Neural. Transm.* 1998. V. 105. No. 4-5. Pp. 423-438.
28. *Gammeltoft S., Fehlmann M., Van Obberghen E.* Insulin receptors in the mammalian central nervous system: binding characteristics and subunit structure // *Biochimie.* 1985. V. 67. No. 10-11. Pp. 1147-1153.
29. *Garwood C.J., Ratcliffe L.E., Morgan S.V., Simpson J.E., Owens H., Vazquez-Villaseñor I., Heath P.R., Romero I.A., Ince P.G., Wharton S.B.* Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors // *Mol. Brain.* 2015. No. 8. P. 51.
30. *Geldmacher D.S., Fritsch T., McClendon M.J., Landreth G.* A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2011. V. 68. No. 1. Pp. 45-50.
31. *Gerozissis K., Rouch C., Lemierre S., Nicolaidis S., Orosco M.* A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding. A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2001. V. 21. No. 4. Pp. 389-401.
32. *Gold M., Alderton C., Zvartau-Hind M., Egginton S., Saunders A.M., Irizarry M., Craft S., Landreth G., Linnamagi U., Sawchak S.* Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer's disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010. V. 30. Pp. 131-146.
33. *Hallschmid M., Benedict C., Schultes B., Born J., Kern W.* Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling // *Int. J. Obes.* 2008. V. 32. No. 2. Pp. 275-282.
34. *Hallschmid M., Higgs S., Thienel M., Ott V., Lehnert H.* Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women // *Diabetes.* 2012. V. 61. Pp. 782-789.
35. *Havrankova J., Roth J., Brownstein M.* Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat // *Nature.* 1978. V. 272. Pp. 827-829.
36. *Heidenreich K.A., Zahniser N.R., Berhanu P., Brandenburg D., Olefsky J.M.* Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. No. 14. Pp. 8527-8530.
37. *Heni M., Hennige A.M., Peter A., Siegel-Axel D., Ordeltcheide A.M., Krebs N., et al.* Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes // *PLoS One.* 2011. V. 6. No. 6. P. e21594.
38. *Hill J.M., Lesniak M.A., Pert C.B., Roth J.* Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas // *Neuroscience.* 1986. V. 17. No. 4. Pp. 1127-1138.
39. *Julliard A.K., Chaput M.A., Apelbaum A., Aime P., Mahfouz M., Duchamp-Viret P.* Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation // *Behav. Brain. Res.* 2007. V. 183. Pp. 123-129.

40. *Kaiyala K.J., Prigeon R.L., Kahn S.E., Woods S.C., Schwartz M.W.* Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs // *Diabetes*. 2000. V. 49. No. 9. Pp. 1525-1533.
41. *Kang J., Park H., Kim E.* IRSp53/BAIAP2 in dendritic spine development, NMDA receptor regulation, and psychiatric disorders // *Neuropharmacology*. 2016. V. 100. Pp. 27-39.
42. *Kern W., Benedict C., Schultes B., Plohr F., Moser A., Born J., Fehm H.L., Hallschmid M.* Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans // *Diabetologia*. 2006. V. 49. No. 11. Pp. 2790-2792.
43. *Ketterer C., Heni M., Thamer C., Herzberg-Schafer S.A., Haring H.U., Fritsche A.* Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects // *Int. J. Obes*. 2011. V. 35. Pp. 1135-1138.
44. *Krug R., Benedict C., Born J., Hallschmid M.* Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. V. 95. No. 12. Pp. E468-472.
45. *Kuczewski N., Fourcaud-Trocme N., Savigner A., Thevenet M., Aimé P., Garcia S., Duchamp-Viret P., Palouzier-Paulignan B.* Insulin modulates network activity in olfactory bulb slices: impact on odour processing // *J. Physiol*. 2014. V. 592. No. 13. Pp. 2751-69.
46. *Kuwabara T., Kagalwala M.N., Onuma Y., et al.* Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb // *EMBO Mol. Med*. 2011. V. 3. Pp. 742-754.
47. *Lacroix M.C., Badonnel K., Meunier N., Tan F., Schlegel-Le Poupon C., Durieux D., Monnerie R., Baly C., Congar P., Salesse R., Caillol M.* Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation // *J. Neuroendocrinol*. 2008. V. 20. No. 10. Pp. 1176-1190.
48. *Lacroix M.C., Caillol M., Durieux D., Monnerie R., Grebert D., Pellerin L., Repond C., Tolle V., Zizzari P., Baly C.* Long-lasting metabolic imbalance related to obesity alters olfactory tissue homeostasis and impairs olfactory-driven behaviors // *Chem. Senses*. 2015. V. 40. No. 8. Pp. 537-556.
49. *Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., Sheng M.* The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses // *Cell*. 2004. V. 119. Pp. 873-887.
50. *Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., Ichise M., Manly J., Devanand D.P., Bagiella E.* Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial // *J. Alzheimers. Dis*. 2016. V. 51. No. 2. Pp. 501-514.
51. *Marks D.R., Tucker K., Cavallin M.A., Mast T.G., Fadool D.A.* Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors // *J. Neurosci*. 2009. V. 29. No. 20. Pp. 6734-6751.
52. *McNay E.C., Recknagel A.K.* Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes // *Neurobiol. Learn. Mem*. 2011. V. 96. No. 3. Pp. 432-442.
53. *Mielke J.G., Taghibiglou C., Wang Y.T.* Endogenous insulin signaling protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation-induced cell death // *Neuroscience*. 2006. V. 143. No. 1. Pp. 165-173.
54. *Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W.* Central nervous system control of food intake and body weight // *Nature*. 2006. V. 443. Pp. 289-295.
55. *Mosthaf L., Grako K., Dull T.J., Coussens L., Ullrich A., McClain D.A.* Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing // *EMBO J*. 1990. V. 9. No. 8. Pp. 2409-2413.
56. *Paulesco N.C.* Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive // *Archives Internationales de Physiologie*. 1921. V. 17. Pp. 85-103.
57. *Pearson-Leary J., Jahagirdar V., Sage J., McNay E.C.* Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4 // *Behav. Brain. Res*. 2018. V. 338. Pp. 32-39.
58. *Pearson-Leary J., McNay E.C.* Novel roles for the insulin-regulated glucose transporter-4 in hippocampally dependent memory // *J. Neurosci*. 2016. V. 36. No. 47. Pp. 11851-64.
59. *Persiyantseva N.A., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Gorbacheva L.R., Pinelis V.G., Pomytkin I.A.* Mitochondrial H₂O₂ as an enable signal for triggering autophosphorylation of insulin receptor in neurons // *J. Mol. Signal*. 2013. V. 8. No. 1. P. 11.

60. Pitt J., Wilcox K.C., Tortelli V., Diniz L.P., Oliveira M.S., Dobbins C., Yu X.W., Nandamuri S., Gomes F.C.A., DiNunno N., Viola K.L., De Felice F.G., Ferreira S.T., Klein W.L. Neuroprotective astrocyte-derived insulin/IGF-1 stimulate endocytic processing and extracellular release of neuron-bound A β oligomers // *Mol. Biol. Cell.* 2017. pii: mbc. E17-06-0416.
61. Plum L., Schubert M., Bruning J.C. The role of insulin receptor signaling in the brain // *Trends. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 16. Pp. 59-65.
62. Pomytkin I.A. H₂O₂ signalling pathway: A possible bridge between insulin receptor and mitochondria // *Curr. Neuropharmacol.* 2012. V. 10. No. 4. Pp. 311-320.
63. Pomytkin I.A., Semenova N.A. Study of the effect of preconditioning with succinic acid salt of choline (1:2) on the disturbances of energy metabolism in the brain during ischemia by ³¹P NMR in vivo // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2005. V. 403. Pp. 289-292.
64. Qiu J., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. Insulin and leptin excite anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of TRPC5 channels // *J. Neuroendocrinol.* 2018. V. 30. No. 2.
65. Qiu J., Zhang C., Borgquist A., Nestor C.C., Smith A.W., Bosch M.A., Ku S., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. Insulin excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of canonical transient receptor potential channels // *Cell. Metab.* 2014. V. 19. Pp. 682-693.
66. Sato T., Hanyu H., Hirao K., Kanetaka H., Sakurai H., Iwamoto T. Efficacy of ppar-gamma agonist pioglitazone in mild alzheimer disease // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. Pp. 1626-1633.
67. Schwartz M.W., Marks J.L., Sipols A.J., Baskin D.G., Woods S.C., Kahn S.E., Porte D. Jr. Central insulin administration reduces neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus of food-deprived lean (Fa/Fa) but not obese (fa/fa) Zucker rats // *Endocrinology.* 1991. V. 128. Pp. 2645-47.
68. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – Is this type 3 diabetes? // *J. Alzheimers. Dis.* 2005. V. 7. Pp. 63-80.
69. Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Semenova N.A., Zakharova E.I., Pomytkin I.A. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia // *BMC Pharmacol.* 2008. V. 8. P. 1.
70. Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Pomytkin I.A. Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons // *BMC Neurosci.* 2007. V. 8. P. 84.
71. Strekalova T., Costa-Nunes J.P., Veniaminova E., Kubatiev A., Lesch K.P., Chekhonin V.P., Evans M.C., Steinbusch H.W. Insulin receptor sensitizer, dicholine succinate, prevents both Toll-like receptor 4 (TLR4) upregulation and affective changes induced by a high-cholesterol diet in mice // *J. Affect. Disord.* 2016. V. 196. Pp. 109-116.
72. Sun X., Yao H., Douglas R.M., Gu X.Q., Wang J., Haddad G.G. Insulin/PI3K signaling protects dentate neurons from oxygen-glucose deprivation in organotypic slice cultures // *J. Neurochem.* 2010. V. 112. No. 2. Pp. 377-388.
73. Takano K., Koarashi K., Kawabe K., Itakura M., Nakajima H., Moriyama M., Nakamura Y. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β // *Neurochem. Int.* 2017. pii: S0197-0186(17)30253-X.
74. Talbot K., Wang H.Y. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease // *Alzheimers. Dement.* 2014. V.10 (1 Suppl). Pp. S12-25.
75. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. No. 4. Pp. 1316-38.
76. Timper K., Brüning J.C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity // *Dis. Model. Mech.* 2017. V. 10. No. 6. Pp. 679-689.
77. Unger J., McNeill T.H., Moxley R.T. 3rd, White M., Moss A., Livingston J.N. Distribution

- of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain // *Neuroscience*. 1989. V. 31. No. 1. Pp. 143-157.
78. **Urayama A., Banks W.A.** Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier // *Endocrinology*. 2008. V. 149. No.7. Pp. 3592-3597.
79. **van der Heide L.P., Ramakers G.M., Smidt M.P.** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive // *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 79. Pp. 205-221.
80. **Watson G.S., Cholerton B.A., Reger M.A., Baker L.D., Plymate S.R., Asthana S., Fishel M.A., Kulstad J.J., Green P.S., Cook D.G., Kahn S.E., Keeling M.L., Craft S.** Preserved cognition in patients with early alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. V. 13. Pp. 950-958.
81. **Wei L.T., Matsumoto H., Rhoads D.E.** Release of immunoreactive insulin from rat brain synaptosomes under depolarizing conditions // *J. Neurochem.* 1990. V. 54. Pp. 1661-65.
82. **White M.F., Kahn C.R.** The insulin signaling system // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. No. 1. Pp. 1-4.
83. **Wilden P.A., Kahn C.R., Siddle K., White M.F.** Insulin receptor kinase domain autophosphorylation regulates receptor enzymatic function // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. No. 23. Pp. 16660-68.
84. **Xu A.W., Kaelin C.B., Takeda K., Akira S., Schwartz M.W., Barsh G.S.** PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. Pp. 951-958.
85. **Yamaguchi Y., Flier J.S., Yokota A., Benecke H., Backer J.M., Moller D.E.** Functional properties of two naturally occurring isoforms of the human insulin receptor in Chinese hamster ovary cells // *Endocrinology*. 1991. V. 129. Pp. 2058-66.
86. **Yamaguchi Y., Flier J.S., Benecke H., Ransil B.J., Moller D.E.** Ligand-binding properties of the two isoforms of the human insulin receptor // *Endocrinology*. 1993. V. 132. Pp. 1132-38.
87. **Ye F., Luo Y.J., Xiao J., Yu N.W., Yi G.** Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: A meta-analysis // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2016. V. 41. No. 5-6. Pp. 251-260.
88. **Yeh T.C., Ogawa W., Danielsen A.G., Roth R.A.** Characterization and cloning of a 58/53-kDa substrate of the insulin receptor tyrosine kinase // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. Pp. 2921-28.
89. **Ziegler A.N., Chidambaram S., Forbes B.E., Wood T.L., Levison S.W.** Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF-II analogs with enhanced insulin receptor-a binding affinity promote neural stem cell expansion // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. Pp. 4626-33.
90. **Ziegler A.N., et al.** IGF-II promotes stemness of neural restricted precursors // *Stem. Cells*. 2012. V. 30. Pp. 1265-76.

References

1. **Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R.** The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J. Neurosci.* 1999. V. 19. Pp. 7300-7308.
2. **Aime P., Hegoburu C., Jaillard T., Degletagne C., Garcia S., Messaoudi B., Thevenet M., Lorsignol A., Duchamp C., Mouly A.M., Julliard A.K.** A physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats. *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e51227.
3. **Aimé P., Palouzier-Paulignan B., Salem R., Al Koborssy D., Garcia S., Duchamp C., Romestaing C., Julliard A.K.** Modulation of olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 326.
4. **Banks W.A.** The source of cerebral insulin. *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 490. No. 1-3. Pp. 5-12.
5. **Banks W.A., Kastin A.J., Pan W.** Uptake and degradation of blood-borne insulin by the olfactory bulb. *Peptides*. 1999. V. 20. Pp. 373-378.
6. **Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A.** Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol. Ther.* 2012. V. 136. Pp. 82-93.
7. **Baskin D.G., Porte D.Jr., Guest K., Dorsa D.M.** Regional concentrations of insulin in the rat brain. *Endocrinology*. 1983. V. 112. Pp. 898-903.
8. **Baskin D.G., Stein L.J., Ikeda H., Woods S.C., Figlewicz D.P., Porte D.Jr., Greenwood M.R., Dorsa D.M.** Genetically obese Zucker rats have abnormally low brain insulin content. *Life. Sci.* 1985. V. 36. No. 7. Pp. 627-633.
9. **Begg D.P., Mul J.D., Liu M., Reedy B.M., D'Alessio D.A., Seeley R.J., Woods S.C.** Reversal of diet-induced obesity increases insulin transport into cerebrospinal fluid and

- restores sensitivity to the anorexic action of central insulin in male rats. *Endocrinology*. 2013. V. 154. No. 3. Pp. 1047-1054.
10. **Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004. V. 29. Pp. 1326-1334.
 11. **Benedict C., Hallschmid M., Schmitz K., Schultes B., Ratter F., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. No. 1. Pp. 239-243.
 12. **Benedict C., Kern W., Schultes B., Born J., Hallschmid M.** Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. No. 4. Pp. 1339-1344.
 13. **Benoit S.C., Air E.L., Coolen L.M., Strauss R., Jackman A., Clegg D.J., Seeley R.J., Woods S.C.** The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.* 2002. V. 22. Pp. 9048-52.
 14. **Brunner Y.F., Benedict C., Freiherr J.** Intranasal insulin reduces olfactory sensitivity in normosmic humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. Pp. E1626-30.
 15. **Cheng C.M., Mervis R.F., Niu S.L., Salem N. Jr., Witters L.A., Tseng V., Reinhardt R., Bondy C.A.** Insulin-like growth factor 1 is essential for normal dendritic growth. *J. Neurosci. Res.* 2003. V. 73. No. 1. Pp. 1-9.
 16. **Chiu S.L., Cline H.T.** Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural. Dev.* 2010. No. 5. P. 7.
 17. **Choi J., Ko J., Racz B., Burette A., Lee J.R., Kim S., Na M., Lee H.W., Kim K., Weinberg R.J., Kim E.** Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases. *J. Neurosci.* 2005. V. 25. Pp. 869-879.
 18. **Clarke D.W., Mudd L., Boyd F.T.Jr., Fields M., Raizada M.K.** Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture. *J. Neurochem.* 1986. V. 47. Pp. 831-836.
 19. **Cline B.H., Costa-Nunes J.P., Cespuglio R., Markova N., Santos A.I., Bukhman Y.V., Kubatiev A., Steinbusch H.W., Lesch K.P., Strekalova T.** Dicholine succinate, the neuronal insulin sensitizer, normalizes behavior, REM sleep, hippocampal pGSK3 beta and mRNAs of NMDA receptor subunits in mouse models of depression. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 37.
 20. **Cline B.H., Steinbusch H.W., Malin D., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Cespuglio R., Strekalova T.** The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2. *BMC Neurosci.* 2012. V. 13. P. 110.
 21. **Costa-Nunes J.P., Cline B.H., Araújo-Correia M., Valença A., Markova N., Dolgov O., Kubatiev A., Yeritsyan N., Steinbusch H.W., Strekalova T.** Animal models of depression and drug delivery with food as an effective dosing method: evidences from studies with celecoxib and dicholine succinate. *Biomed. res. int.* 2015. V. 2015. P. 596126.
 22. **Denley A., Bonython E.R., Booker G.W., Cosgrove L.J., Forbes B.E., Ward C.W., Wallace J.C.** Structural determinants for high-affinity binding of insulin-like growth factor II to insulin receptor (IR)-A, the exon 11 minus isoform of the IR. *Mol. Endocrinol.* 2004. V. 18. Pp. 2502-2512.
 23. **Dorn A., Bernstein H.G., Rinne A., Ziegler M., Hahn H.J., Ansorge S.** Insulin- and glucagonlike peptides in the brain. *Anat. Rec.* 1983. V. 207. No. 1. Pp. 69-77.
 24. **Dorn A., Rinne A., Bernstein H.G., Hahn H.J., Ziegler M.** Insulin and C-peptide in human brain neurons (insulin / C-peptide / brain peptides / immunohistochemistry / radioimmunoassay). *J. Hirnforsch.* 1983. V. 24. No. 5. Pp. 495-499.
 25. **Fadool D.A., Tucker K., Pedarzani P.** Mitral cells of the olfactory bulb perform metabolic sensing and are disrupted by obesity at the level of the Kv1.3 ion channel. *PLoS One.* 2011. V. 6. No. 9. P. e24921.
 26. **Fadool D.A., Tucker K., Phillips J.J., Simmen J.A.** Brain insulin receptor causes activity-dependent current suppression in the olfactory bulb through multiple phosphorylation of Kv1.3. *J. Neurophysiol.* 2000. V. 83. Pp. 2332-2348.
 27. **Frölich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G., Engelsberger S., Humrich J., Laufer S., Muschner D., Thalheimer A., Türk A., Hoyer S., Zöchling R., Boissl K.W., Jellinger K., Riederer P.** Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.* 1998. V. 105. No. 4-5. Pp. 423-438.

28. **Gammeltoft S., Fehlmann M., Van Obberghen E.** Insulin receptors in the mammalian central nervous system: binding characteristics and subunit structure. *Biochimie*. 1985. V. 67. No. 10-11. Pp. 1147-1153.
29. **Garwood C.J., Ratcliffe L.E., Morgan S.V., Simpson J.E., Owens H., Vazquez-Villaseñor I., Heath P.R., Romero I.A., Ince P.G., Wharton S.B.** Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors. *Mol. Brain*. 2015. No. 8. P. 51.
30. **Geldmacher D.S., Fritsch T., McClendon M.J., Landreth G.** A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2011. V. 68. No. 1. Pp. 45-50.
31. **Gerozissis K., Rouch C., Lemierre S., Nicolaidis S., Orosco M.** A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding. A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2001. V. 21. No. 4. Pp. 389-401.
32. **Gold M., Alderton C., Zvartau-Hind M., Egginton S., Saunders A.M., Irizarry M., Craft S., Landreth G., Linnamagi U., Sawchak S.** Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer's disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2010. V. 30. Pp. 131-146.
33. **Hallschmid M., Benedict C., Schultes B., Born J., Kern W.** Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int. J. Obes*. 2008. V. 32. No. 2. Pp. 275-282.
34. **Hallschmid M., Higgs S., Thienel M., Ott V., Lehnert H.** Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes*. 2012. V. 61. Pp. 782-789.
35. **Havrankova J., Roth J., Brownstein M.** Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*. 1978. V. 272. Pp. 827-829.
36. **Heidenreich K.A., Zahniser N.R., Berhanu P., Brandenburg D., Olefsky J.M.** Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues. *J. Biol. Chem*. 1983. V. 258. No. 14. Pp. 8527-8530.
37. **Heni M., Hennige A.M., Peter A., Siegel-Axel D., Ordelheide A.M., Krebs N., et al.** Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes. *PLoS One*. 2011. V. 6. No. 6. P. e21594.
38. **Hill J.M., Lesniak M.A., Pert C.B., Roth J.** Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. *Neuroscience*. 1986. V. 17. No. 4. Pp. 1127-1138.
39. **Julliard A.K., Chaput M.A., Apelbaum A., Aime P., Mahfouz M., Duchamp-Viret P.** Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav. Brain. Res*. 2007. V. 183. Pp. 123-129.
40. **Kaiyala K.J., Prigeon R.L., Kahn S.E., Woods S.C., Schwartz M.W.** Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes*. 2000. V. 49. No. 9. Pp. 1525-1533.
41. **Kang J., Park H., Kim E.** IRSp53/BAIAP2 in dendritic spine development, NMDA receptor regulation, and psychiatric disorders. *Neuropharmacology*. 2016. V. 100. Pp. 27-39.
42. **Kern W., Benedict C., Schultes B., Plohr F., Moser A., Born J., Fehm H.L., Hallschmid M.** Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*. 2006. V. 49. No. 11. Pp. 2790-2792.
43. **Ketterer C., Heni M., Thamer C., Herzberg-Schafer S.A., Haring H.U., Frutische A.** Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects. *Int. J. Obes*. 2011. V. 35. Pp. 1135-1138.
44. **Krug R., Benedict C., Born J., Hallschmid M.** Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. V. 95. No. 12. Pp. E468-472.
45. **Kuczewski N., Fourcaud-Trocmé N., Savigner A., Thevenet M., Aimé P., Garcia S., Duchamp-Viret P., Palouzier-Paulignan B.** Insulin modulates network activity in olfactory bulb slices: impact on odour processing. *J. Physiol*. 2014. V. 592. No. 13. Pp. 2751-69.
46. **Kuwabara T., Kagawala M.N., Onuma Y., et al.** Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol. Med*. 2011. V. 3. Pp. 742-754.
47. **Lacroix M.C., Badonnel K., Meunier N., Tan F., Schlegel-Le Poupon C., Durieux D., Monnerie R., Baly C., Congar P., Salesse R., Caillol M.** Expression of insulin system in the

- olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *J. Neuroendocrinol.* 2008. V. 20. No. 10. Pp. 1176-1190.
48. **Lacroix M.C., Caillol M., Durieux D., Monnerie R., Grebert D., Pellerin L., Repond C., Tolle V., Zizzari P., Baly C.** Long-lasting metabolic imbalance related to obesity alters olfactory tissue homeostasis and impairs olfactory-driven behaviors. *Chem. Senses.* 2015. V. 40. No. 8. Pp. 537-556.
 49. **Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., Sheng M.** The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell.* 2004. V. 119. Pp. 873-887.
 50. **Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., Ichise M., Manly J., Devanand D.P., Bagiella E.** Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J. Alzheimers. Dis.* 2016. V. 51. No. 2. Pp. 501-514.
 51. **Marks D.R., Tucker K., Cavallin M.A., Mast T.G., Fadool D.A.** Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J. Neurosci.* 2009. V. 29. No. 20. Pp. 6734-6751.
 52. **McNay E.C., Recknagel A.K.** Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011. V. 96. No. 3. Pp. 432-442.
 53. **Mielke J.G., Taghibiglou C., Wang Y.T.** Endogenous insulin signaling protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation-induced cell death. *Neuroscience.* 2006. V. 143. No. 1. Pp. 165-173.
 54. **Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W.** Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006. V. 443. Pp. 289-295.
 55. **Mosthaf L., Grako K., Dull T.J., Coussens L., Ullrich A., McClain D.A.** Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. *EMBO J.* 1990. V. 9. No. 8. Pp. 2409-2413.
 56. **Paulesco N.C.** Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Archives Internationales de Physiologie.* 1921. V. 17. Pp. 85-103.
 57. **Pearson-Leary J., Jahagirdar V., Sage J., McNay E.C.** Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4. *Behav. Brain. Res.* 2018. V. 338. Pp. 32-39.
 58. **Pearson-Leary J., McNay E.C.** Novel roles for the insulin-regulated glucose transporter-4 in hippocampally dependent memory. *J. Neurosci.* 2016. V. 36. No. 47. Pp. 11851-64.
 59. **Persiyantseva N.A., Storozhevyykh T.P., Senilova Y.E., Gorbacheva L.R., Pinelis V.G., Pomytkin I.A.** Mitochondrial H₂O₂ as an enable signal for triggering autophosphorylation of insulin receptor in neurons. *J. Mol. Signal.* 2013. V. 8. No. 1. P. 11.
 60. **Pitt J., Wilcox K.C., Tortelli V., Diniz L.P., Oliveira M.S., Dobbins C., Yu X.W., Nandamuri S., Gomes F.C.A., DiNunno N., Viola K.L., De Felice F.G., Ferreira S.T., Klein W.L.** Neuroprotective astrocyte-derived insulin/IGF-1 stimulate endocytic processing and extracellular release of neuron-bound A β oligomers. *Mol. Biol. Cell.* 2017. pii: mbc. E17-06-0416.
 61. **Plum L., Schubert M., Bruning J.C.** The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 16. Pp. 59-65.
 62. **Pomytkin I.A.** H₂O₂ signalling pathway: A possible bridge between insulin receptor and mitochondria. *Curr. Neuropharmacol.* 2012. V. 10. No. 4. Pp. 311-320.
 63. **Pomytkin I.A., Semenova N.A.** Study of the effect of preconditioning with succinic acid salt of choline (1:2) on the disturbances of energy metabolism in the brain during ischemia by 31P NMR in vivo. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2005. V. 403. Pp. 289-292.
 64. **Qiu J., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J.** Insulin and leptin excite anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of TRPC5 channels. *J. Neuroendocrinol.* 2018. V. 30. No. 2.
 65. **Qiu J., Zhang C., Borgquist A., Nestor C.C., Smith A.W., Bosch M.A., Ku S., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J.** Insulin excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of canonical transient receptor potential channels. *Cell. Metab.* 2014. V. 19. Pp. 682-693.
 66. **Sato T., Hanyu H., Hirao K., Kanetaka H., Sakurai H., Iwamoto T.** Efficacy of ppar-gamma agonist pioglitazone in mild alzheimer disease. *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. Pp. 1626-1633.
 67. **Schwartz M.W., Marks J.L., Sipols A.J., Baskin D.G., Woods S.C., Kahn S.E., Porte D.Jr.** Central insulin administration reduces neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus of food-deprived lean (Fa/Fa) but not

- obese (fa/fa) Zucker rats. *Endocrinology*. 1991. V. 128. Pp. 2645-47.
68. **Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., et al.** Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – Is this type 3 diabetes? *J. Alzheimers. Dis.* 2005. V. 7. Pp. 63-80.
 69. **Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Semenova N.A., Zakharova E.I., Pomytkin I.A.** Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol.* 2008. V. 8. P. 1.
 70. **Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Pomytkin I.A.** Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons. *BMC Neurosci.* 2007. V. 8. P. 84.
 71. **Strekalova T., Costa-Nunes J.P., Veniaminova E., Kubatiev A., Lesch K.P., Chekhonin V.P., Evans M.C., Steinbusch H.W.** Insulin receptor sensitizer, dicholine succinate, prevents both Toll-like receptor 4 (TLR4) upregulation and affective changes induced by a high-cholesterol diet in mice. *J. Affect. Disord.* 2016. V. 196. Pp. 109-116.
 72. **Sun X., Yao H., Douglas R.M., Gu X.Q., Wang J., Haddad G.G.** Insulin/PI3K signaling protects dentate neurons from oxygen-glucose deprivation in organotypic slice cultures. *J. Neurochem.* 2010. V. 112. No. 2. Pp. 377-388.
 73. **Takano K., Koarashi K., Kawabe K., Itakura M., Nakajima H., Moriyama M., Nakamura Y.** Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β . *Neurochem. Int.* 2017. pii: S0197-0186(17)30253-X.
 74. **Talbot K., Wang H.Y.** The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 2014. V.10 (1 Suppl). Pp. S12-25.
 75. **Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E.** Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. No. 4. Pp. 1316-38.
 76. **Timper K., Brüning J.C.** Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis. Model. Mech.* 2017. V. 10. No. 6. Pp. 679-689.
 77. **Unger J., McNeill T.H., Moxley R.T. 3rd, White M., Moss A., Livingston J.N.** Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience.* 1989. V. 31. No. 1. Pp. 143-157.
 78. **Urayama A., Banks W.A.** Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 2008. V. 149. No.7. Pp. 3592-3597.
 79. **van der Heide L.P., Ramakers G.M., Smidt M.P.** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 79. Pp. 205-221.
 80. **Watson G.S., Cholerton B.A., Reger M.A., Baker L.D., Plymate S.R., Asthana S., Fishel M.A., Kulstad J.J., Green P.S., Cook D.G., Kahn S.E., Keeling M.L., Craft S.** Preserved cognition in patients with early alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005. V. 13. Pp. 950-958.
 81. **Wei L.T., Matsumoto H., Rhoads D.E.** Release of immunoreactive insulin from rat brain synaptosomes under depolarizing conditions. *J. Neurochem.* 1990. V. 54. Pp. 1661-65.
 82. **White M.F., Kahn C.R.** The insulin signaling system. *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. No. 1. Pp. 1-4.
 83. **Wilden P.A., Kahn C.R., Siddle K., White M.F.** Insulin receptor kinase domain autophosphorylation regulates receptor enzymatic function. *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. No. 23. Pp. 16660-68.
 84. **Xu A.W., Kaelin C.B., Takeda K., Akira S., Schwartz M.W., Barsh G.S.** PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. Pp. 951-958.
 85. **Yamaguchi Y., Flier J.S., Yokota A., Benecke H., Backer J.M., Moller D.E.** Functional properties of two naturally occurring isoforms of the human insulin receptor in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology.* 1991. V. 129. Pp. 2058-66.

86. Yamaguchi Y., Flier J.S., Benecke H., Ransil B.J., Moller D.E. Ligand-binding properties of the two isoforms of the human insulin receptor. *Endocrinology*. 1993. V. 132. Pp. 1132-38.
87. Ye F., Luo Y.J., Xiao J., Yu N.W., Yi G. Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2016. V. 41, No. 5-6. Pp. 251-260.
88. Yeh T.C., Ogawa W., Danielsen A.G., Roth R.A. Characterization and cloning of a 58/53-kDa substrate of the insulin receptor tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. Pp. 2921-28.
89. Ziegler A.N., Chidambaram S., Forbes B.E., Wood T.L., Levison S.W. Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF-II analogs with enhanced insulin receptor- α binding affinity promote neural stem cell expansion. *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. Pp. 4626-33.
90. Ziegler A.N., et al. IGF-II promotes stemness of neural restricted precursors. *Stem. Cells*. 2012. V. 30. Pp. 1265-76.

Insulin signaling system in the brain: new target in the treatment of central insulin resistance

I.A. Pomytkin, I.A. Krasil'nikova, V.G. Pinelis, N.N. Karkischenko

This review relates to insulin signaling system in the brain, which differs from those in peripheral tissues. Brain cells express predominantly, and neurons exclusively, the high affinity short isoform A of the insulin receptor (IR-A). IR-A binds insulin and insulin-like growth factor 2 (IGF-2) with physiologically relevant affinity, in contrast to isoform B (IR-B), major isoform in adult peripheral tissues. IR-A is involved in the regulation of synaptic plasticity, the growth of dendrites and axons, and the regulation of adult neurogenesis. The insulin system in the brain plays a role in the processes of memory formation and the regulation of eating behavior. Impairments of insulin signaling in the brain lead to the development of central insulin resistance, the most prominent manifestation of which is Alzheimer's disease. The development of drugs specifically targeting central insulin resistance represents a new promising approach in the treatment of diseases of the central nervous system.

Key words: insulin, insulin receptor, central nervous system, brain.

АРГИНИН И ИММУННАЯ СИСТЕМА – ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ШЕЙБАК В.М., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Представлен обзор литературных данных о роли аргинина в функционировании иммунной системы.

Ключевые слова: аргинин, иммунная система.

Abstract. In this article the review of literature data on the role of arginine in the functioning of the immune system is presented.

Keywords: arginine, immune system.

В последние 20 лет особенно интенсивно изучаются фармакологические воздействия нутриентов на иммунную систему («иммунонутрициология»). В частности, исследуется значение микронутриентов для функционирования отдельных систем организма, включая метаболизм в кишечнике, влияние на статус иммунной системы, участие в стимуляции или снижении специфического патологического процесса. Создаваемые в настоящее время специальные пищевые добавки, как правило, содержат отдельные аминокислоты или их комбинации, клиническое применение которых опирается на концепцию «иммунонутритивной поддержки», направленной на уменьшение

частоты инфекционных осложнений и сокращение времени пребывания пациентов в стационаре [1]. Вместе с тем, несмотря на важность вопроса, многое остается неисследованным. В частности это касается механизма действия и оптимального состава действующих компонентов пищи, особенно аминокислот [2]. Тем не менее, однозначно доказано, что пациенты с явлениями гиперкатаболизма являются основными кандидатами для применения иммунонутриентов, поскольку именно у них чаще всего регистрируется иммунодефицит и иммуносупрессия [3].

Влияние нутритивного статуса на состояние иммунореактивности было показано уже в 40-е годы когда был предложен термин «общая иммунологическая реактивность», под которым подразумевалась потенциальная способность организма отвечать иммунной реакцией на всякое адекватное антигенное раздражение. Известно, что белково-энергетическая недо-

статочность сопровождается снижением числа лимфоцитов в периферической крови. Как правило, наблюдается преимущественное уменьшение числа CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов, при этом последние сохраняют свои специфические функции [4]. Снижается пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены, на синтез ряда цитокинов (особенно IL-1, IL-2, IFN-γ) [5].

Вместе с тем показано, что значительное увеличение содержания белка в рационе также сопровождается нарушениями регуляторных механизмов, в том числе на уровне ЦНС (гипоталамус), и проявляется нарушением биосинтетических процессов, контролируемых концентрациями незаменимых аминокислот [6]. Это позволяет сделать вывод о существовании оптимальных параметров белкового обмена, способствующих наиболее эффективному функционированию иммунных механизмов.

Очевидно, что оптимальные характеристики белкового обмена во многом определяются аминокислотным балансом. Утилизация аминокислот и, следовательно, потребность в них различаются в здоровом организме и при различных патологических состояниях. В физиологических условиях большая часть циркулирующих аминокислот образуется из пищевых белков, которые постепенно высвобождаются в общую циркуляцию. К ним присоединяются свободные аминокислоты, образованные в результате постоянного гидролитического расщепления белков тканей организма. При патологических состояниях концентрации свободных аминокислот и структура аминокислотного пула изменяются, например, уже потому, что существенная часть мышечных белков, содержащих аминокислоты с разветвленной цепью, расщепляются, образуется глутамин и аланин, которые высвобождаются в кровотоки [7]. Вероятно, поэтому при патологических состояниях существуют совсем другие отправные точки оценки адекватности необходимой нутритивной поддержки, учитывающей те адаптивные изменения, которые происходят в организме. Очевидно, что при развитии негативной динами-

ки патологического процесса сохранение положительного азотистого баланса и скорости роста менее важно для организма, чем поддержка иммунной функции. Именно поэтому целый ряд аминокислот, в числе которых аргинин, становятся условно незаменимыми при патологических состояниях.

Аргинин ежедневно поступает в организм с пищевыми продуктами в количестве от 3 до 6 г, а эндогенная продукция аргинина составляет около 15-20 г. Помимо участия в биосинтезе пептидов, из аргинина образуется мочевины, оксид азота и креатин [8, 9]. Аргинин может синтезироваться из цитруллина как промежуточный метаболит практически во всех типах клеток [9]. Метаболическая судьба аргинина обусловлена высоким содержанием в нем азота (молекула содержит четыре атома азота). Концентрации аргинина и цитруллина в плазме заметно уменьшаются при недостаточном поступлении в организм белка, при травмах, ожогах, воспалении, сепсисе и трансплантации печени [10].

Основные регуляторные возможности аргинина хорошо известны: он стимулирует секрецию анаболических гормонов (гормона роста, пролактина, инсулиноподобного фактора роста 1 - IGF-1). Вероятно, одним из основных механизмов его действия является деполяризация мембраны, сопряженная с транспортом в клетку положительно заряженных аминокислот [11]. Аргинин влияет на гемопоз в костном мозге, повышает чувствительность к инсулину и адипонектину, снижает уровни IL-6 и моноцитарного хемоаттрактанта [12]. NO-зависимый эффект аргинина на иммунную систему во многом может быть гормональноопосредованным. В частности, инсулин и гормон роста модулируют метаболизм глюкозы и аминокислот в большинстве тканей, делая доступными эти нутриенты для клеток иммунной системы. Гормон роста также повышает продукцию Т-лимфоцитов в тимусе и число гемопозитических клеток-предшественников в костном мозге, усиливает ответ Т-клеток на цитокины и увеличивает антиген-пре-

зентирующую способность дендритных клеток [13]. Пролактин повышает высвобождение цитокинов Th1-лимфоцитами и экспрессию молекул антиген-презентирующего МНС II класса. IGF-1 способствует созреванию лимфоцитов в костном мозге, уменьшает возрастную инволюцию тимуса и повышает число и активность лимфоцитов [14].

Достаточно хорошо изучена регуляция продукции NO из аргинина в макрофагах. Было показано, что воспаление стимулирует экспрессию индуцибельной NO синтазы (iNOS) в миелоидных и других типах клеток [15]. Среди факторов, которые индуцируют iNOS, - цитокины Т-хелперов 1 типа (Th1) (IL-1, TNF- α , и IFN- γ) и эндотоксин [16]. Основной функцией классически активированных макрофагов (медиаторами Th1-типа, такими как IFN- γ) является микробная деструкция. Альтернативно активированные макрофаги (цитокинами Th2-типа, такими как IL-4 и IL-13) играют важную роль в аллергических реакциях [17]. NO является одним из регуляторов воспаления и иммунитета. Так, введение L-NAME, который снижает уровень оксида азота, уменьшало уровень IgA в сыворотке и повышало его концентрацию в энтероцитах. В интестинальной lamina propria повышалось число IgA+ клеток [18].

Регуляция доступности аргинина является потенциальным механизмом, контролирующим продукцию NO [19]. Аргиназа 1 – фермент, который метаболизирует аргинин, может реально претендовать на выполнение подобной функции [16, 20, 21]. Аргиназа 1 индуцируется в миелоидных клетках цитокинами Т-хелперов 2 типа (Th2), такими, как IL-4 и IL-13 [22, 23], а также IL-6, IL-10, TGF- β , простагландинами (PGE) и катехоламинами [10, 23]. Следовательно, активация iNOS и/или аргиназы отражает тип воспалительного ответа в специфическом патологическом процессе [16, 20]. Например, сепсис сопровождается доминированием iNOS, а при травме преимущественно индуцируется аргина-

за [10, 24]. Т-лимфоциты зависят от доступности аргинина в ключевых процессах, включая пролиферацию, экспрессию TCR- комплекса и ζ -цепи пептида, развитие Т-клеточной памяти [25, 26].

После экспрессии аргиназы в миелоидных клетках истощаются запасы аргинина, в том числе в окружающем их внеклеточном пространстве [27, 28]. Подобным образом миелоидные клетки подавляют аргинин-зависимые функции окружающих клеток, что дает основание называть их миелоидными супрессорными клетками (MSC) [25]. У человека экспрессия аргиназы наблюдается главным образом в гранулоцитах [29].

MSC оккупируют маргинальные (Т-клеточные) зоны селезенки [27], присутствуют в некоторых опухолях [30, 31]. Т-клетки, культивируемые совместно с MSC, имеют молекулярные и функциональные характеристики, свойственные им при недостаточности аргинина. Недостаточность аргинина в клетках наблюдается после высвобождения аргиназы при некрозе гепатоцитов или гемолизе, что является причиной необычно низкой продукции NO, неадекватной вазоконстрикции, недостаточной перфузии органа и легочной гипертензии [8].

В состоянии покоя миелоидные клетки, вследствие отсутствия экспрессии высокоспецифических мембранных переносчиков, используют малые количества аргинина. Кроме того, в отсутствие иммунной стимуляции не происходит экспрессии основных ферментов, метаболизирующих аргинин - iNOS и аргиназы 1. Таким образом, при отсутствии патологического процесса добавки аргинина с пищей не могут существенно усилить функцию миелоидных клеток. Это возможно только после стимуляции поступления аргинина в миелоидные клетки. Последнее возможно при активации экспрессии высокоспецифичных транспортеров катионных аминокислот (CAT) [32]. Активность CAT тщательно контролируется и сопряжена с активностью аргинин-метаболизирующих ферментов [28, 33].

Метаболит аргинина орнитин является предшественником различных соединений, включая полиамины и пролин и, таким образом, выполняет важные функции в клеточной пролиферации [34].

Классические провоспалительные цитокины IL-1, TNF- α , IFN- γ , и IL-2 индуцируют iNOS. Секреция гуморальных противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, IL-13 индуцирует экспрессию аргиназы 1. Эндотоксин, по-видимому, индуцирует как iNOS, так и аргиназу 1 [35, 16, 20]. При индукции iNOS оказывает регуляторный эффект на активность аргиназы, продуцируя гидроксид-L-аргинин, промежуточный продукт в образовании NO. Аргиназа 1, в свою очередь, регулирует синтез NO путем уменьшения доступности аргинина [21].

Таким образом, очевидно, что регуляция iNOS и аргиназы 1 осуществляется (по крайней мере частично) противоположными факторами. Это определяет тип воспалительного процесса. Если происходит экспрессия iNOS и образуется большое количество NO, клеточный компонент должен доминировать. Напротив, если происходит экспрессия аргиназы 1 и отсутствует или очень незначительна экспрессия iNOS, следует ожидать в большей степени гуморального ответа.

Поскольку экспрессия аргиназы 1 и iNOS находится под влиянием цитокинов, вырабатываемых как Th1-, так и Th2-клетками, реагировать могут отдельные субпопуляции производных миелоидных клеток, подвергающихся альтернативной активации [36]. Считают, что введение экзогенного аргинина эффективно именно на фоне стимуляции его обмена и возникновения дисфункции иммунной системы [37]. Быстрое истощение аргинина является результатом повышенной ко-экспрессии SAT2B, который переносит аргинин в клетку, где он быстро метаболизируется аргиназой 1 [28]. Образующийся орнитин затем экспортируется тем же переносчиком в обмен на другую молекулу аргинина [38]. Продукция NO (любой из NOS) осуществляется пропорционально доступности внеклеточного аргинина и хорошо

известна как «аргининовый парадокс». Вместе с тем, при физиологических состояниях генерация NO не зависит от концентрации аргинина. Вероятно, именно при патологических состояниях доступность аргинина может определять продукцию NO. Кроме того, показано, что присутствие аргинина необходимо для адекватной трансляции iNOS [39, 40]. Наконец, в условиях активации iNOS, продуцируется супероксид, который образует высокореакционный пероксинитрит, который, в свою очередь, осуществляет нитрозилирование чувствительных к нему аминокислотных остатков, особенно, тирозина [41], что ведет к конформационным изменениям структуры белковых молекул.

Хорошо известно, что доступность аргинина важна для нормальной пролиферации и функционирования Т-клеток [34, 35, 28]. Максимальная пролиферация Т-лимфоцитов достигается при уровне аргинина в среде ≈ 100 мкмоль/л, а при более высоких концентрациях не наблюдается дальнейшего повышения скорости пролиферации. При недостаточности аргинина происходит прогрессивная редукция (около $\sim 25\%$ от базального уровня) числа Т-клеточных рецепторов на клеточной мембране. Это принципиальное следствие трансляционной регуляции экспрессии ζ -цепи пептида [41, 29, 43], незаменимого компонента Т-клеточного рецепторного комплекса. Потеря ζ -цепи наблюдается при некоторых формах рака и после травмы [54]. Оба патологических состояния сопровождаются снижением функции Т-клеток и повышением экспрессии аргиназы 1. Другим эффектом недостаточности аргинина является стимуляция экспрессии аргининосукцинатсинтазы. Нарботка и активация этого фермента позволяют Т-лимфоцитам генерировать эндогенный аргинин из цитруллина, что особенно важно при отсутствии внеклеточного аргинина или в присутствии миелоидных клеток с повышенной экспрессией аргиназы 1 [44, 27]. Аргинин необходим для киллинга опухолевых клеток активированными макрофагами. Кроме того, высокие concentra-

ции аргинина повышают цитотоксичность моноцитов *in vitro*. Отметим, что внеклеточные концентрации аргинина более 2 мМ регистрируются и в физиологических условиях. Например, концентрация аргинина в амниотической жидкости на ранних стадиях беременности составляет 4-6 мМ [45].

Синтез NO индуцибельной NO-синтазой в макрофагах и нейтрофилах является важным механизмом защиты против вирусов, бактерий, грибов, злокачественных клеток и внутриклеточных паразитов. Некоторые бактерии, такие как *Helicobacter pylori*, способны противостоять NO-киллингу, экспрессируя аргиназу, которая, потребляя аргинин, снижает его доступность для iNOS [46]. Физиологические уровни аргинина (т.е. около 150 мкМ) модулируют экспрессию CD3+ рецептора Т-лимфоцитов [28]. Добавление к культуре клеток цитруллина в концентрациях 0,1 мМ (что близко к его уровню в плазме) или 1мМ (10% от его концентрации в амниотической жидкости во время беременности) способствует синтезу CD3+, продлевая время функционирования соответствующей мРНК [44]. Это дало основание авторам рекомендовать цитруллин как средство для увеличения количества аргинина при иммунодефицитных состояниях, сопряженных с повышенной активностью аргиназы в крови.

При недостаточности аргинина у мышей (концентрация в плазме менее 0,1 мМ) в результате сверхэкспрессии аргиназы в тонком кишечнике нарушается развитие В-лимфоцитов в костном мозге и снижается число В-лимфоцитов в лимфоидных органах. Эти эффекты нивелировались подкожным введением аргинина (15 ммоль/кг дважды в день). Кроме того, недостаточное потребление аргинина с пищей (0,3% аргинина в рационе) нарушает синтез NO как конститутивной NOS, так и iNOS у молодых крыс и уменьшает иммунный ответ у цыплят [47]. Добавки аргинина в рацион крысам в количестве 1-2% (что в 1,5-2 раза выше содержания аргинина в стандартном рационе) увеличивало мас-

су тимуса, число лимфоцитов в тимусе, скорость пролиферации Т-лимфоцитов, повышало цитотоксичность специфических клеток (Т-лимфоциты, макрофаги), продукцию IL-2, экспрессию рецептора к IL-2 на Т-лимфоцитах и реакцию гиперчувствительности замедленного типа [42, 48]. Добавки 1-2% аргинина крысам с экспериментальной травмой уменьшали степень инволюции тимуса и потерю массы, ускоряли восстановление жизненно важных функций. У крыс с ожоговой травмой, бактериальным перитонитом или дисбиозом кишечника экзогенный аргинин (1% в рационе) снижал проницаемость интестинального барьера для бактерий, увеличивал бактерицидную активность фагоцитов и их жизнеспособность [45]. Аналогично аргинину, добавки композиции, содержащей орнитин и кетоглутарат (1 г/кг массы в день), благоприятно влияли на иммунную функцию при различных катаболических состояниях, включая ожоговую болезнь, сепсис, канцерогенез или стресс [49]. Введение крысам внутрибрюшинно аргинина (184 мг/кг) в составе минозоля приводит к снижению уровней протеиногенных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из печени и тимуса, что свидетельствует о более активном их включении в полипептиды, а также, об использовании в качестве энергетических субстратов в лимфоцитах [50]. Клинические исследования показывают, что энтеральное или парентеральное введение аргинина (например, 8-20 г/день, что, соответственно, в 1,5-3,6 раза выше, чем обычное потребление аргинина) улучшает иммунную функцию и клинический исход у пациентов с ожоговой травмой, злокачественными опухолями, ВИЧ, множественными травмами и после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта [8].

После введения аргинина повышались функциональные характеристики Т-клеток, увеличивалась продукция антител, быстрее нормализовались клинические показатели. Между тем, благоприятные эффекты аргинина у тяжело больных пациентов с системным воспалением, сеп-

сисом, мультиорганной недостаточностью все же не так очевидны [3]. Вероятно, это следствие достаточно многообразного метаболизма аргинина и эффектов повышенной продукции NO in vivo [9]. Более того, NO является одновременно оксидантом и ингибитором ферментов, которые содержат железо-серные центры. Железо-серные кластеры в подобных белках содержат боковые остатки цистеина, а каждый из атомов Fe связан с четырьмя атомами серы. Ингибирование подобных белков нарушает процессы тканевого дыхания. NO и пероксинитрит окисляют биомолекулы (в том числе белки, аминокислоты, липиды и ДНК), что ведет к нарушению функции клеток и их гибели. Таким образом, большие количества NO, продуцируемые iNOS могут оказывать неблагоприятные эффекты на клетки млекопитающих и опосредовать патогенез многих заболеваний, включая аутоиммунное поражение панкреатических β -клеток при сахарном диабете 1 типа, артрите, гломерулонефрите, воспалительных заболеваниях кишечника, неврологических расстройствах [2]. При этих состояниях добавки аргинина могут быть как «топливо в костер», ухудшающая клинический исход [9].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют утверждать, что аргинин – условно незаменимая аминокислота при катаболических состояниях и потенциально благоприятные эффекты которой включают: 1) стимуляцию иммунитета посредством воздействия на лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки; 2) улучшение азотистого баланса; 3) модуляцию гормонального фона; 4) повышение кровотока на уровне микрососудистого русла. Одновременно, несмотря на рекомендации использовать аргинин в качестве иммуномодулятора, и имеющиеся в литературе данные о положительных результатах, полученных при назначении аргинина, конкретные механизмы участия этой аминокислоты в метаболизме иммунокомпетентных клеток и иммунном ответе в целом, безопасные дозы, конкретные показания и противопоказания пока не выяснены.

Литература

1. Levy, J. Protective nutrients. / J. Levy, A. Turkish // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 18. – №6. – P. 717-722.
2. Flynn, N. E. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. / N. E. Flynn [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2002. – Vol. 56. – №9. – P. 427-438.
3. Suchner, U. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. / U. Suchner, D. K. Heyland, K. Peter // *Br J Nutr.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1256-1261.
4. Fufa, H. Nutritional and immunological status and their associations among HIV-infected adults in Addis Ababa, Ethiopia / H.Fufa [et al.] // *Food Nutr. Bull.* – 2009. – V.30, N3. – P.227-232.
5. Tripmacher, R. Human CD4(+) T cells maintain specific functions even under conditions of extremely restricted ATP production / R.Tripmacher, T.Gaber, R.Dziurla // *Eur. J.Immunol.* – 2008. – V38, N6. – P.1631-1642.
6. Potier, M. Protein, amino acids and the control of food intake / M. Potier, N. Darcel, D. Tom // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* – 2009. – V.12, N1. – P.54-58.
7. Soeters, P.B. Amino Acid Adequacy in Pathophysiological States / P.B.Soeters, M.C.G. van de Poll, W.G. van Gemert J. // *Nutr.* – 2004. – V.134. – P.1575S-1582S.
8. Coman, D. New indications and controversies in arginine therapy. / D. Coman, J. Yaplitto-Lee, A.Boneh // *Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 27. – № 4. – P. 489-496.
9. Sidney, M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge / M. Sidney, S. M. Morris // *J. utr.* – 2007. – Vol. 137, № 6. – P. 1602-1609.
10. Bansal, V. Arginine availability, arginase, and the immune response. / V. Bansal, J.B. Ochoa // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2003. – Vol. 6. – P.223–228.
11. Newsholme, P. New insights into amino acid metabolism, beta-cell function and diabetes. / P.Newsholme // *Clin Sci (Lond).* – 2005. – Vol. 108. – № 3. – P. 185-194.
12. Lucotti, P. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P.Lucotti // *Metabolism.* – 2009. – V.58, N9. – P.1270-1276.
13. Calder, P.C. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. / P.C. Calde // *Br J Nutr.* – 2007. – Vol. 98. – P. 133-139.
14. Dorshkind, K. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone

- and hormone receptor deficiency. / K. Dorshkind, N. D. Horseman // *Endocr Rev.* – 2000. – Vol. 21. – № 3. – P. 292-312.
15. Deryagina, V.P. Production of nitrogen oxide derivatives under the Influence of no-synthase inhibitors and natural Compounds in mice with transplanted tumors / V.P. Deryagina, N.I. Ryzhova, N.A. Golubkina. // *Exp Oncol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 29-33.
 16. Chatterjee, S. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. / S. Chatterjee // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 15. – P. 408–416.
 17. Mylonas, K.J. Alternatively activated macrophages elicited by helminth infection can be reprogrammed to enable microbial killing. / K.J. Mylonas // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – № 5. – P. 3084-3094.
 18. Budec, M. Blockade of nitric oxide synthesis modulates rat immunoglobulin A. / M. Budec, D. Marković, D. Djikić [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2009. – Vol. 16. – № 3. – P. 155-161.
 19. Morris, S. M. Jr. Arginine: beyond protein. // S. M. Morris Jr // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 508–512.
 20. Holan, V. Production of nitric oxide during graft rejection is regulated by the Th1/Th2 balance, the arginase activity, and L-arginine metabolism. / V. Holan, J. Pindjáčková, M. Krulová [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1708–1715.
 21. Morris, S. M. Jr. Enzymes of arginine metabolism. // S. M. Morris Jr // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – Suppl. 10. – P. 2743–2747.
 22. Barksdale, A. R. Regulation of arginase expression by T-helper II cytokines and isoproterenol. / A. R. Barksdale, A. C. Bernard, M. E. Maley [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 527–535.
 23. Alternatively activated dendritic cells regulate CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo / P.C. Cook, L. H. Jones, S. J. Jenkins [et al.] // *PNAS.* – 2012. – Vol. 109. – P. 9977-9982.
 24. Chiarla, C. Plasma arginine correlations in trauma and sepsis. / C. Chiarla, I. Giovannini, J.H. Siegel // *Amino Acids.* – 2006. – Vol. 30. – P. 81–86.
 25. Bronte, V. L-Arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. / V. Bronte, P. Serafini, A. Mazzone [et al.] // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 302–306.
 26. Ochoa, J. B. Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. / J. B. Ochoa, J. Strange, P. Kearney [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2001. – Vol. 25. – P. 23–29.
 27. Makarenkova, V.P. CD11b+/Gr-1+ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress. / V.P. Makarenkova, V. Bansal, B.M. Matta [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 2085–2094.
 28. Rodriguez, P. C. L-Arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. / P. C. Rodriguez, A.H. Zea, J. DeSalvo [et al.] // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 171. – P. 1232–1239.
 29. Munder, M. Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. / M. Munder, H. Schneider, C. Luckner [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. – P. 1627–1634.
 30. Serafini, P. Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. / P. Serafini, I. Borrello, V. Bronte // *Semin Cancer Biol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 53–65.
 31. Taheri, F. L-Arginine regulates the expression of the T-cell receptor zeta chain (CD3zeta) in Jurkat cells. / F. Taheri, J.B. Ochoa, Z. Faghiri [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 958–965.
 32. Yeramian, A. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages. / A. Yeramian, L. Martin, N. Serrat [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 5918–2924.
 33. Hammermann, R. Nuclear factor-kappaB mediates simultaneous induction of inducible nitric-oxide synthase and up-regulation of the cationic amino acid transporter CAT-2B in rat alveolar macrophages. / R. Hammermann, M.D. Dreissig, J. Mössner [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2000. – Vol. 58. – P. 1294–1302.
 34. Bronte, V. IL-4-induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in tumor-bearing mice. / V. Bronte, P. Serafini, C. De Santo [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 270–278.
 35. Bronte, V. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. / V. Bronte, P. Zanoello // *Nature Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 641–654.
 36. Gordon, S. Alternative activation of macrophages. / S. Gordon // *Nature Rev Immunol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 23–35.
 37. Shukla, J. L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window. / J. Shukla, S. Chatterjee, V.S. Thakur [et al.] // *Radiat Res.* – 2009. – Vol. 171. – № 2. – P. 180-187.
 38. Kaneko, S. Ornithine transport via cationic amino acid transporter-1 is involved in ornithine cytotoxicity in retinal pigment epithelial cells. / S. Kaneko, A. Ando, E. Okuda-Ashitaka [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2007. – Vol. 48. – P. 464–471.
 39. El-Gayar, S. Translational control of inducible nitric oxide synthase by IL-13 and arginine availability in inflammatory macrophages. / S. El-Gayar, H. Hüring-Nahler, J. Pfeilschifter [et al.] //

- J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 4561–4568.
40. Lee, J. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. / J. Lee, H. Ryu, R.J. Ferrante [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 4843–4848.
41. Brito, C. Peroxynitrite inhibits T lymphocyte activation and proliferation by promoting impairment of tyrosine phosphorylation and peroxynitrite-driven apoptotic death. / C. Brito, M. Naviliat, A.C. Tiscornia [et al.] // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 3356–3366.
42. Kropf, P. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy / P.Kropf, D. Baud, S.E. Marshall [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2007. – V.37. – P.935–945.
43. Quirino, I. E. The impact of arginine on bacterial translocation in an intestinal obstruction model in rats. / I. E. Quirino, M.I. Correia, V.N. Cardoso // Clin Nutr. – 2007. – Vol. 26. - № 3. – P. 335-340.
44. Bansal, V. Citrulline can preserve proliferation and prevent the loss of CD3 zeta chain under conditions of low arginine. / V. Bansal, P. Rodriguez, G. Wu [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2004. – Vol. 28. – P. 423–430.
45. Abumrad, N. Arginine therapy for acute myocardial infarction. / N. Abumrad, A. Barbul // JAMA. - 2006. - Vol. 295. - № 18. – P. 2138-2139.
46. Chaturvedi, R. L-arginine availability regulates inducible nitric oxide synthase-dependent host defense against Helicobacter pylori / R. Chaturvedi, M. Asim, N.D. Lewis [et al.] // Infect Immun. – 2007. – V.75. – P.4305–4315.
47. Konashi, S. Effects of dietary essential amino acid deficiencies on immunological variables in broiler chickens. / S. Konashi, K. Takahashi, Y. Akiba // Br J Nutr. – 2000. – Vol. 83. - № 4. – P. 449-456.
48. Rodriguez, P. C., Quiceno, D.G., Ochoa, A.C. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression / P. C.Rodriguez, D.G. Quiceno, A.C.Ochoa // Blood. – 2007. – V.109. – P.1568–1573.
49. Cynober, L. Pharmacokinetics of arginine and related amino acids. / L. Cynober // J Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 258-261.
50. Шейбак, В.М. Влияние композиции «Тритарг» на концентрацию свободных аминокислот в лимфоцитах и сыворотке крови крыс // В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, М.В. Горецкая, Е.М. Дорошенко, З.И. Куваева // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. - 2012. – № 1. – С. 85-89.

Поступила 20.02.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Шейбак В.М. - д.м.н., профессор кафедры биологической химии УО «ГрГМУ»,
Павлюковец А.Ю. – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии
им. С.И. Гельберга УО «ГрГМУ».

УДК 618.36:756.38

ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА И НИТРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

© 2006 г. *А.В. Шестопалов*

The new method of treatment of placentary insufficiency with use L-arginine has been developed. Influence of L-arginine on a carbohydrate methabolism in red blood cells was revealed.

В последние годы рядом авторов показаны неблагоприятные последствия алиментарного дефицита аргинина на процессы формирования плаценты, рост и развитие эмбриона [1]. Обмен L-аргинина и орнитина ставит множество вопросов о роли этих веществ в динамике формирования плаценты. Известно, что, во-первых, L-аргинин, окисляясь NO-синтазой, является источником NO-радикала, играющего ключевую роль в регуляции плацентарного кровообращения. В то же время NO-радикал является молекулой как с апоптогенным, так и с антиапоптогенным эффектами, что определяет его регуляторную роль в процессах формирования и ремоделирования тканей. Во-вторых, при гидролизе L-аргинина под действием аргиназы образуется орнитин и мочевины, которые являются конечной реакцией уреогенеза. При декарбоксилировании орнитина образуется путресцин, из которого далее синтезируются полиамины (спермидин и спермин) – активаторы пролиферативных процессов. По мнению А.А. Кричевской с соавторами (1983), мочевины и полиамины являются природными адаптогенами [2]. Их действие в нормальных и особенно в экстремальных условиях существования организма направлено на поддержание гомеостаза через влияние на ключевые реакции метаболизма и стабилизацию биологических структур. Вероятно, что нарушения, связанные с обменом аргинина, приведут не только к нарушению детоксикации аммиака, но и к изменению регуляции пролиферации, а соответственно к дефектам развития плаценты.

Ранее нами была показана депрессия метаболизма аргинина в плаценте при плацентарной недостаточности, выражающаяся в снижении образования оксида азота плацентарными макрофагами и содержания аргинина и полиаминов в тканях плаценты [3]. Поэтому была предпринята попытка разработки нового способа лечения плацентарной недостаточности, основанного на применении препаратов, являющихся донорами эндогенного NO-радикала – субстрата NO-синтазы L-аргинина и нитратов (кардикед). Эффективность разных вариантов лечения была оценена при сравнительном анализе результатов с исходным состоянием пациенток с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы

Объектом исследования служили 123 беременных женщин в 3-м триместре беременности, разделенные на две группы. I группу (контрольную) составили 22 пациентки с неосложненным течением III триместра беременности, относящиеся к диспансерным группам здоровых или практически здоровых; во II группу (проспективную) вошла 101 беременная женщина с плацентарной недостаточностью (ПН) различной этиологии в III триместре беременности.

В зависимости от схемы проводимой терапии все беременные II группы были разделены на три подгруппы:

– Па ($n = 48$) – беременные, получавшие только этиопатогенетическую терапию по стандартным схемам лечения хронической плацентарной недостаточности;

– Пб ($n = 25$) – стандартная терапия + L-аргинин;

– Пв ($n = 28$) – стандартная терапия + изосорбид динитрат (кардикет).

Анализ состояния плодов по данным КТГ-исследования показал наличие положительной динамики во всех подгруппах, независимо от схемы проводимой терапии. Тем не менее показатели, полученные после терапии во Пб подгруппе, были достоверно выше ($p < 0,01$), чем во Па подгруппе. Во Пв подгруппе достоверных различий с показателями Па подгруппы выявлено не было. Во Па подгруппе этот показатель составил $7,12 \pm 0,1$ и $7,47 \pm 0,09$ балла соответственно, во Пб – $7,04 \pm 0,13$ и $7,96 \pm 0,1$ балла и во Пв – $7,14 \pm 0,14$ и $7,6 \pm 0,13$ до и после проведенного лечения.

С целью оценки состояния новорожденных в исследуемых подгруппах был проведен анализ показателей шкалы Апгар на 1-й и 5-й мин. В I группе оценка по Апгар составила $7,14 \pm 0,07$ на 1-й и $8,0 \pm 0,01$ на 5-й мин. При сравнении значений по Апгар во II группе были выявлены достоверные отличия. Во Па подгруппе значения Апгар составили $6,76 \pm 0,12$ и $7,43 \pm 0,15$, во Пб – $7,6 \pm 0,13$ и $7,93 \pm 0,07$ и в Пв – $6,88 \pm 0,15$ и $7,41 \pm 0,15$ на 1-й и 5-й мин соответственно.

Была исследована кровь беременных с диагнозом плацентарная недостаточность до и после лечения. Содержание гемоглобина (Hb) определяли спектрофотометрически [4]. 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) определяли неэнзиматическим методом [4]. Результаты выражали в мкМ/ г Hb. Пировиноградную кислоту (ПВК) определяли по Фридеману и Хаугену в модификации П.М. Бабаскина [5]; содержание молочной кислоты – по методу В.В. Миньшикова [6].

Результаты исследования и обсуждение

При стандартном лечении ПН на фоне неизменного уровня пировиноградной кислоты отмечена тенденция к повышению содержания лактата в плазме крови на 6,4 % (табл. 1). Данные изменения свидетельствуют о сохранении и даже некотором усугублении явлений гипоксии на фоне стандартного лечения плацентарной недостаточности.

Таблица 1

Содержание пирувата и лактата в плазме крови беременных в III триместре

Беременные	Концентрация пирувата в плазме, мкмоль/мл	Концентрация лактата в плазме, ммоль/мл
Физиологическая беременность	0,65±0,035	2,61±0,20
Па до лечения	0,75±0,03	4,07±0,17
Па после лечения	0,73±0,083	4,33±0,44
Пб до лечения	0,75±0,03	4,07±0,17
Пб после лечения	0,67±0,04	3,63±0,20
	$p < 0,05$	$0,1 > p > 0,05$
Пв до лечения	0,75±0,03	4,07±0,17
Пв после лечения	0,60±0,047	3,76±0,40
	$p < 0,05$	

Примечание. p – степень достоверности в сравнении с показателями данной группы до лечения.

При включении в схему лечения ПН аргинина зарегистрированы более выраженные изменения в содержании пирувата и лактата в плазме крови. Снижение содержания пирувата на 10,6 % и лактата на 11 % носило статистически достоверный характер, что свидетельствует об уменьшении выраженности явлений гипоксии у данной группы больных.

При применении изосорбита в лечении ПН обращает внимание достоверное снижение концентрации пирувата на 20 %. Достоверных изменений в плазменном уровне лактата не отмечено.

При исследовании показателей внутриклеточного метаболизма глюкозы в эритроцитах после стандартной терапии значимых изменений не выявлено (табл. 2). На фоне применения аргинина отмечено достоверное снижение концентрации в эритроцитах пирувата на 12,5 % сопровождающееся неизменным уровнем лактата. Вместе с тем уровень 2,3-ДФГ не снизился, а незначительно возрос. Данные изменения указывают, с одной стороны, на снижение интенсивности энергопродукции, с другой – на переориентацию гликолиза на синтез 2,3-ДФГ, т.е. аргинин индуцирует изменения, укладываемые в картину толерантной стратегии адаптации, ориентированную на сохранение энергетических субстратов (в данном случае глюкозы).

На фоне применения изосорбида изменений концентрация пирувата в эритроцитах остались практически на неизменном уровне, в то время как содержание лактата достоверно снизилось. Вместе с тем отмечается достоверное повышение содержания 2,3-дифосфоглицерата на 35,4 %. Данные изменения свидетельствуют о модулирующем влиянии нитратов на метаболизм глюкозы в эритроцитах, заключающемся в переориентации

гликолиза на синтез 2,3-дифосфоглицерата, что очевидно приведет к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и повышенной отдаче кислорода в ткани.

Таблица 2

Показатели углеводного метаболизма в эритроцитах

Беременные	ПВК, мкмоль/мл	ПВК, мкмоль/гHb	Лактат, ммоль/мл	Лактат, ммоль/г Hb	2,3-ДФГ, мкмоль/мл	ДФГ, мкмоль/г Hb
Физиологическая беременность	0,83±0,03	3,56±0,17	3,91±0,39	16,48±1,45	26,18±2,91	116,37±15,95
Па до лечения	0,83±0,04	3,68±0,13	5,28±0,27	23,12±1,07	15,7± 1,35	68,51 ±5,73
Па после лечения	0,82±0,05	3,71±0,19	5,50±0,70	24,53±2,35	13,2±1,94	62,58±11,2
Пб до лечения	0,83±0,04	3,68±0,13	5,28±0,27	23,12±1,07	15,7± 1,35	68,51 ±5,73
Пб после лечения	0,70±0,02	3,31±0,14	5,08±0,22	24,81±1,71	17,2±1,92	87,92±10,17
	p < 0,05					
Пв до лечения	0,83±0,04	3,68±0,13	5,28±0,27	23,12±1,07	15,7± 1,35	68,51 ±5,73
Пв после лечения	0,78±0,03	3,55±0,16	4,48±0,24	20,58±1,56	22,7±2,26	105,35±10,37
			p < 0,05			p < 0,05

Примечание. p – степень достоверности в сравнении с показателями данной группы до лечения.

При анализе гематологических показателей отмечается, что в процессе лечения не произошло достоверных изменений содержания эритроцитов и гемоглобина во всех трех подгруппах. Вместе с тем есть существенные различия в динамике гематокрита и среднего объема эритроцитов (табл. 3).

Эти данные свидетельствуют о влиянии аргинина на процессы дифференцировки эритроцитов в костном мозге, приводящего к уменьшению размера клеток. Известно, что снижение клеточного размера ассоциируется с интенсификацией клеточного метаболизма [7].

Таблица 3

Динамика уровня гематокрита в процессе лечения

Беременные	Исходные данные (до лечения), л/л	После лечения, л/л
Па	0,370±0,003	0,376±0,003 *
		p < 0,05
Пб	0,372±0,004	0,363±0,004 *
		p < 0,05
Пв	0,371±0,003	0,377±0,003 *
		p < 0,05

Примечание. * – p < 0,05 степень достоверности в сравнении с показателями данной группы до лечения.

В данном случае мы полагаем, что уменьшение объема эритроцитов связано с достижением эритроцитами более поздних стадий дифференцировки. Уменьшение объема эритроцитов в свою очередь улучшит реологические свойства крови, процессы микроциркуляции и соответственно доставку кислорода тканям.

Таким образом, можно сформулировать ряд положений влияния аргинина на эритроциты:

1. Снижает интенсивность анаэробного окисления глюкозы в эритроцитах, увеличивая эффективность гликолиза как поставщика 2,3-ДФГ.

2. Увеличивает средний объем эритроцита, способствуя снижению вязкости крови, улучшению микроциркуляции.

3. Включает механизмы адаптации за счет метаболической трансформации эритроцитов.

Литература

1. Wu G., Pond W.G., Flynn S.P. // J. Nutrit. 1998. Vol. 128. P. 2395–2402.
2. Кричевская А.А. и др. Аминокислоты, их производные и регуляция метаболизма. Ростов н/Д, 1983.
3. Шестопалов А.В. и др. // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Приложение. 2004. № 4. С. 105–109.
4. Луганова И.С., Блинов М.Н. // Лаб. дело. 1975. № 7. С. 652–654.
5. Бабаскин М.П. Способ определения пировиноградной кислоты в крови: А.С. 877436, СССР, 1981. № 40.
6. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные исследования в клинике: Справочник. М., 1987.
7. Микашинович З.И., Шепотиновский В.И. // Укр. биохим. журн. 1988. Т. 60. № 2. С. 57–61.

КАРНИТИН: РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

И. Хорошилов, доктор медицинских наук
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
E-mail: ighor1@yandex.ru

Рассматриваются возможности терапевтического применения L-карнитина (препарат Элькар®) при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях печени и почек, бесплодии у мужчин, болезни Альцгеймера, истощении и ожирении, в спортивной медицине.

Ключевые слова: терапия, карнитин, роль в организме, терапевтическое применение, недостаточность питания, ожирение, атеросклероз.

В последние 30 лет в медицине активно развивается новое, так называемое метаболическое направление. Появились научные данные, согласно которым причиной многих заболеваний является нарушение энергообеспечения клеток на уровне митохондрий. Такие болезни получили название митохондриальных. В их число входят как врожденные дефекты (например, синдромы Кернса–Сейра, MELAS, MERRF), так и приобретенная патология (кардиомиопатии, синдром Рейе и др.). Выдающийся шведский эндокринолог R. Luft (1990) предложил понятие «митохондриальная медицина». Им же в 1962 г. было описано и первое митохондриальное заболевание у молодой женщины [1].

Митохондрии являются главными «энергетическими станциями» живой клетки, а жиры — основным топливом. Жиры дают при окислении от 40 до 75% энергии клетки. Транспорт жиров внутрь митохондрий для их последующего окисления осуществляет особое витаминоподобное соединение — L-карнитин.

Открытие карнитина, а также его название (от лат. *carno* — мясо) связывают с именами российских ученых — В. Гулевица и Р. Кримберга (1905). Он образуется в организме человека в печени и почках из аминокислот лизина и метионина при участии витаминов группы В (В₆, РР), С и железа. Обычно за 1 сут у взрослого человека синтезируется около 20 мг карнитина (10% от необходимого), в то время как потребности организма в нем составляют не менее 200 мг/сут. Остальное его количество (150–180 мг) должно поступать с пищей. В организме взрослого человека содержится примерно 20–25 г карнитина, больше всего (95%) — в мышечной ткани (у взрослых — около 20 г), печени (650 мг), сердце (220 мг), головном мозге (80 мг), почках (60 мг) и крови (30 мг).

Из пищевых продуктов наиболее богаты карнитином мясные продукты — баранина (210 мг на 100 г) и говядина (70 мг на 100 г). Намного меньше карнитина содержится в свинине (30 мг на 100 г) и курином мясе (8 мг на 100 г). В молоке и молочных продуктах, куриных яйцах, злаковых культурах (хлебе), фруктах и овощах содержание карнитина очень низкое (<3 мг на 100 г продукта).

Причинами возможного дефицита карнитина в организме могут быть нарушения его синтеза (ранний детский возраст, заболевания печени, почек и др.), недостаточное поступление с пищей (строго вегетарианское питание, голодание, полное парентеральное питание) или повышенные его расходы (физические и спортивные нагрузки, травмы, беременность, гемодиализ — ГД и др.).

Проявлениями карнитиновой недостаточности в организме могут быть мышечная слабость, саркопения (катаболизм мышц), кардиомиопатия, гипокоагуляция (снижение уровня протромбина в крови), гипогликемия, анемия, инсулинорезистентность (ИР), кетоацидоз или лактатацидоз, миоглобинурия.

Показаниями к дополнительному назначению L-карнитина в качестве лекарственного препарата у взрослых могут быть сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда — ИМ, кардиомиопатия), повышение уровня холестерина (ХС) в крови, онкологическая патология, другие болезни, сопровождающиеся потерей мышечной массы (кахексия, саркопения, ма-разм), патология печени (жировой гепатоз, гепатиты, циррозы), длительный ГД, полное парентеральное питание, болезнь Альцгеймера, бесплодие у мужчин. Кроме того, L-карнитин применяется в спортивной медицине, поскольку он не относится к запрещенным, допинговым средствам.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Карнитин уже достаточно давно используется при лечении ССЗ. Известны возможности L-карнитина по окислению липидов плазмы крови и снижению выраженности дислипидемий. Показано, что прием 2 г карнитина в день в течение 4 мес способствует снижению уровня общего ХС в крови на 20% и увеличению содержания липопротеидов высокой плотности на 12% [2]. Назначение карнитина в острую фазу ИМ по 2 г в день в течение 4 нед способствует снижению частоты осложнений в 2 раза [3]. Показано, что L-карнитин уменьшает на 80% частоту фатальных аритмий, снижает летальность у больных с острым ИМ на 39%, а у пациентов с кардиогенным шоком — в 2,5 раза — с 59 до 22% [4]. При острой ишемии миокарда внутривенно вводится от 5 до 15 г карнитина в первые 24–48 ч. Применение L-карнитина сопровождается достоверным уменьшением интервала QT на ЭКГ у пациентов с острым коронарным синдромом [5]. Карнитин способствует уменьшению уровня провоспалительных цитокинов в крови, в частности интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНОα) у больных со стенозом одной из двух главных коронарных артерий [6]. Детям карнитин назначают при дистрофиях миокарда и метаболической кардиомиопатии [7].

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Карнитин может оказывать анаболическое действие на скелетные мышцы, препятствуя развитию и прогрессированию раковой кахексии [8, 9]. Обычно назначают от 2 до 4 г L-карнитина в день на 4–6 мес. Применение карнитина способствует уменьшению выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα). Кроме того, он подавляет вызванный раковой опухолью оксидативный стресс и восстанавливает уровень естественных антиоксидантов (глутатион пероксидазы), что также способствует снижению распада белков мышц [10]. Отмечают, что L-карнитин уменьшает проявления мышечной слабости, утомляемости и в целом существенно улучшает качество жизни онкологических пациентов, особенно получающих лучевую или химиотерапию [11–13].

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Поскольку в обычных условиях L-карнитин образуется также и в почках, при их заболеваниях этот процесс безусловно нарушается. Кроме того, во время ГД теряется около 80% карнитина сыворотки крови, что приводит к мышечной слабости, судорогам мышц, сердечным аритмиям, рефрактерной к лечению препаратами железа анемии [14]. Дополнительное назначение L-карнитина таким больным позволяет ликвидировать его дефицит в организме и существенно уменьшить клинические проявления [15, 16]. Рекомендуется вводить внутривенно по 2 г карнитина после каждой процедуры ГД. Показано, что он способствует снижению уровня С-реактивного белка и липопротеидов низкой плотности у больных с заболеваниями почек, получающих ГД [17].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ (СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ, ГЕПАТИТЫ, ЦИРРОЗЫ)

Причинами отложения жира в клетках печени (стеатоз печени) могут быть переизбыток, избыточное потребление насыщенных жиров и простых углеводов, вызванная этими же причинами длительная гипергликемия, а также нарушение образования фосфолипидов и липопротеидов очень низкой плотности, выводящих жиры из печени, дефицит холина и метионина — так называемых алиментарных липотропных факторов. При этом вначале наблюдается жировая инфильтрация печеночной ткани, а затем уже и жировая дистрофия печени, отличительным признаком которой является нарушение протоплазматической структуры гепатоцитов. Поскольку в окислении жиров в митохондриях клеток печени обязательно участвует карнитин, его дефицит в организме также может способствовать развитию и прогрессированию стеатоза печени.

Показано, что дополнительное назначение L-карнитина пациентам с жировым гепатозом, гепатитами и циррозом печени способствует улучшению их клинического состояния, в частности уменьшает частоту проявления и тяжесть печеночной энцефалопатии и гепатаргии [18].

КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

При критических состояниях, вызванных тяжелыми заболеваниями, травмами или ожогами, которые, как правило, сопровождаются нарушениями питания и мышечным катаболизмом, запасы карнитина в организме быстро сокращаются, что ведет к увеличению образования кетонных тел, кето- и лактат-ацидозу, а в последующем — и к анемии. Назначение L-карнитина таким больным позволяет уменьшить митохондриальную дисфункцию и другие клинические проявления, вызванные его дефицитом: мышечную слабость, рабдомиолиз мышц, кардиомиопатию и сердечные аритмии, а также частоту внезапной смерти. Больным, находящимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется назначать карнитин в дозе 0,5–1,0 г/сут, желательно — внутривенно [19]. Установлено улучшение выживаемости пациентов с септическим шоком, получавших дополнительно L-карнитин [20]. Показано его применение у тяжелых больных, находящихся в стадии кахексии [21].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ИР

Сахарный диабет (СД) типов 1 и 2 сопровождается выраженным дефицитом карнитина. В частности, это проявляется повышением содержания жирных кислот и ХС в крови.

При СД рекомендуется назначать L-карнитин в дозе 1–2 г/сут [22]. Применение L-карнитина у больных СД может способствовать уменьшению кетоза и кетонемии, вызванных недостаточностью инсулина. Установлено, что при его назначении уменьшаются ИР [23], частота сердечно-сосудистых осложнений у больных диабетом [24].

ОЖИРЕНИЕ

Применение L-карнитина у лиц с ожирением на фоне редуцированной по энергии диеты способствует более быстрому снижению жировой массы тела, в том числе висцерального жира [25]. Особые преимущества имеет назначение карнитина лицам с так называемым метаболическим синдромом (ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия, стеатоз печени) [26].

ИСТОЩЕНИЕ

У истощенных лиц уменьшается мышечная масса (саркопения), чему могут способствовать как неполноценное по содержанию белка и энергии питание, так и другие факторы — мальабсорбция, гиперкатаболизм, потеря нутриентов вследствие диареи и т.п. Например, у больных целиакией, получающих строгую безглютеновую диету, также часто наблюдается дефицит карнитина [27].

Для восстановления потерянной массы тела, в том числе мышечной, пациентам с истощением и саркопенией, наряду с усиленным по белку и энергии питанием необходимо дополнительное назначение L-карнитина — от 1 до 3–4 г/сут [28].

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Существует взаимосвязь между активностью сперматозоидов и содержанием карнитина в организме, поскольку сперматозоиды получают энергию при окислении жиров в придатках яичек. Применение L-карнитина увеличивает число и активность сперматозоидов в мужской сперме. Поэтому карнитин уже давно используется в программах лечения мужского бесплодия, в частности при идиопатической азооспермии [29, 30]. Таким пациентам назначают по 3 г L-карнитина в день на 4–6 мес.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Во время даже нормально протекающей беременности содержание карнитина в организме матери всегда снижается. Это обусловлено как необходимостью мобилизации ресурсов для синтеза мышц плода, так и часто имеющейся у беременных анемией, когда вследствие дефицита железа в организме биосинтез L-карнитина нарушается [31–33].

У ребенка синтез карнитина в организме в первые 10 лет жизни недостаточен. У новорожденных это может привести к таким заболеваниям, как изовалериановая, пропионовая, метилмалоновая ацидемия и глутаровая ацидурия [34–36]. Особенно важно дополнительное назначение L-карнитина детям с задержкой внутриутробного развития, низкой массой тела при рождении, а также с наследственными митохондриальными заболеваниями — синдромами Кернса–Сейра, MELAS, MERRF, DIDMOAD, Барта и др. [37]. Дефицит карнитина выявлен и при других формах наследственной патологии — синдромах Марфана, Элерса–Данло и др. [38, 39]. Детям L-карнитин назначают в суточной дозе 20–100 мг/кг при таких заболеваниях и состояниях, как гипербилирубинемия новорожденных, аутизм, эпилепсия, энурез, аллергия, бронхиальная астма и т.п. [37].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СТАРЧЕСКОЕ СЛАБОУМИЕ

С возрастом содержание L-ацетилкарнитина в головном мозге уменьшается [40], что ведет к нарушениям памяти и умственных способностей [41]. При болезни Альцгеймера отмечается и нарушение утилизации ацетилхолина. Назначение L-ацетилкарнитина в дозе от 0,5 до 2,0 г/сут способствует улучшению умственных функций мозга, в том числе памяти [42]. Отмечено антидепрессивное действие ацетилкарнитина [43]. Получены положительные результаты при назначении L-ацетилкарнитина в дозе 20 мг/кг/сут на 3 мес при синдроме Дауна [44]. Подобные эффекты установлены при назначении ацетилкарнитина по 0,5–1,5 г 2 раза в сутки детям от 5 до 12 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [45].

СПОРТИВНЫЕ НАГРУЗКИ

L-карнитин уже давно используется в спортивной медицине. Он не относится к запрещенным, так называемым допинговым средствам [46]. Известно, что итальянские велосипедисты, принимавшие L-карнитин, показывали более высокие результаты на треке, а итальянская сборная по футболу, по сообщениям местной прессы, именно благодаря в том числе и L-карнитину стала в 1982 г. чемпионом мира по футболу [47].

Убедительно показано, что L-карнитин позволяет предупредить развитие перегрузки сердечно-сосудистой системы и синдрома «перетренированности» у спортсменов, ускоряет восстановление после спортивных состязаний, в частности уменьшает уровень лактата крови [48]. Спортсменам рекомендуется принимать по 2 г L-карнитина от 2 до 3–4 раз в сутки, увеличивая его прием во время соревнований [49].

У юных спортсменов L-карнитин оказывает стрессопротективное и кардиопротективное действие [50]. Он является также мягким иммуномодулятором и иммунокорректором [51].

В литературе нет данных о побочных или токсических эффектах L-карнитина, назначаемого в обычных терапевтических дозах. Не описаны и аллергические реакции при его применении. В числе возможных побочных эффектов упоминают диарею и специфический «рыбный» запах изо рта при его передозировках. Дефицит L-карнитина, проявляющийся мышечной болью и снижением физической работоспособности, может развиваться при приеме его D-стереоизомера (D-карнитин) в дозе 5 г/сут [52].

В последнее время опубликованы работы, в которых утверждается, что L-карнитин и холин могут ускорять развитие атеросклероза сосудов, увеличивая риск ССЗ [53–55]. Авторы проводили экспериментальные исследования, в которых ряд кишечных бактерий, в частности *Acinetobacter baumannii*, синтезировали в кишечнике подопытных животных (лабораторных мышей) триметиламин (ТМА) из холина (фосфатидилхолина) или L-карнитина. Затем в печени уже из ТМА образовывался триметиламинооксид (ТМАО), дающий проатерогенный эффект. Однако в других работах этот механизм развития атеросклероза опровергается [56]. Для этого, во-первых, необходимо наличие тяжелого и весьма специфического изменения микробиоценоза кишечника с преобладанием бактерий *A. baumannii* или *Desulfovibrio desulfuricans*. Во-вторых, в рыбе содержится много ТМАО, но употребление рыбы и особенно рыбьего жира в составе, например, средиземноморской диеты не является фактором риска развития ССЗ, а наоборот, как показывает практический опыт, препятствует их развитию. В-третьих, сам

L-карнитин, снижая ИР и выраженность ожирения, является скорее антиатерогенным, чем проатерогенным фактором [57]. Так что данный гипотетический механизм возникновения атеросклероза является очень спорным и маловероятным.

Очень показательным названием одной из статей на эту тему, автором которой явился J. Ferguson (2013): «Бактерии-мясоеды. Поедающая стейки бактерия вызывает атеросклероз?» [58]. Странно, что некоторые авторы у нас в стране, не проверив данную гипотезу, посчитали ее доказанным фактом, опубликовав статью в ведущем гастроэнтерологическом журнале, рецензируемом ВАК [59].

В клинической практике в России широко используется лекарственный препарат L-карнитина Элькар® (международное непатентованное наименование – левокарнитин), выпускаемый отечественной компанией «ПИК-ФАРМА» в виде раствора для приема внутрь 300 мг/мл и раствора для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл. Недавно появилась удобная пероральная форма препарата в виде шипучих гранул для приготовления раствора в пакетиках по 5 г, содержащих 900 мг L-карнитина.

Итак, L-карнитин является природным метаболическим соединением, оказывающим специфическое и весьма широкое по терапевтическому эффекту действие при различных заболеваниях. Описаны такие его эффекты, как анаболический, энерготропный, антиоксидантный, антигипоксический, мембраностабилизирующий, кардио- и нейропротективный, антидепрессивный, стрессопротективный, противовоспалительный, эритропоэтический, иммуномодулирующий. Дополнительное назначение L-карнитина при многих терапевтических, онкологических, неврологических заболеваниях, а также в практике спортивной медицины открывает новые возможности направленной коррекции метаболических нарушений и повышения спортивных результатов.

Литература

- Luft R., Ikkos D., Palmieri G. et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study // J. Clin. Invest. – 1962; 41: 1776–804.
- Pola P., Tondi P., dal Lago A. et al. Statistical evaluation of long-term L-carnitine therapy in hyperlipoproteinemias // Drugs Exp. Clin. Res. – 1983; 9: 925–34.
- Dinicolantonio J., Niaz A., McCarty M. et al. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction // Rev. Cardiovasc. Med. – 2014; 15 (1): 52–62.
- Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Положительные инотропные свойства L-карнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013; 3: 43–6.
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QT у пациентов с острым коронарным синдромом // Сердце. – 2015; 14: 78–84.
- Lee B., Lin J., Lin Y. et al. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients // Nutrition. – 2015; 31 (3): 475–9.
- Леонтьева И.В. Нарушение клеточной энергетики при патологии миокарда. Применение L-карнитина / М.: Медпрактика-М, 2009; 52 с.
- Silverio R., Laviano A., Fanelli F. et al. L-carnitine and cancer cachexia: clinical and experimental aspects // J. Cachexia, sarcopenia, muscle. – 2011; 2 (1): 37–44.
- Madeddu C., Dessi M., Panzone F. et al. Randomized phase III Clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome // Clin. Nutr. – 2012; 31 (2): 176–82.

10. Gramignano G., Lusso M., Madeddu C. et al. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy // *Nutrition*. – 2006; 22: 136–45.
11. Graziano F., Bisonni R., Catalano V. et al. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-aemic cancer patients // *Br. J. Cancer*. – 2002; 86: 1854–7.
12. Cruciani R., Dvorkin E., Homel P. et al. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004; 1033: 168–76.
13. Cruciani R., Dvorkin E., Homel P. et al. Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study // *J. Pain Symptom Manage.* – 2006; 32: 551–9.
14. Higuchi T., Abe M., Yamazaki T. et al. Effects of levocarnitine on brachial-ankle pulse wave velocity in hemodialysis patients: a randomized controlled trial // *Nutrients*. – 2014; 6 (12): 5992–6004.
15. Fukuda S., Koyama H., Kondo K. et al. Effects of nutritional supplementation on fatigue, and autonomic and immune dysfunction in patients with end-stage renal disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *PLoS One*. – 2015; 10: e0119578.
16. Guarneri G. Carnitine in maintenance hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr.* – 2015; 25 (2): 169–75.
17. Chen Y., Abbate M., Tang L. et al. L-Carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014; 99 (2): 408–22.
18. Vidot H., Carey S., Allman-Farinelli M. et al. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014; 40 (3): 221–32.
19. Bonafé L., Berger M., Que Y. et al. Carnitine deficiency in chronic critical illness // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2014; 17 (2): 200–9.
20. Puskarich M., Finkel M., Karnovsky A. et al. Pharmacometabolomics of L-carnitine treatment response phenotypes in patients with septic shock // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015; 12 (1): 46–56.
21. von Haehling S., Anker S. Treatment of cachexia: An overview of recent developments // *Int. J. Cardiol.* – 2015; 184: 736–42.
22. Derosa G., Cicero A., Gaddi A. et al. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein(a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Ther.* – 2003; 25: 1429–39.
23. Molfino A., Cascino A., Conte C. et al. Caloric restriction and L-carnitine administration improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism // *JPEN*. – 2010; 34: 295–9.
24. Dambrova M., Liepinsh E. Risks and benefits of carnitine supplementation in diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2015; 123 (2): 95–100.
25. Rauschert S., Uhl O., Koletzko B. et al. Metabolomic biomarkers for obesity in humans: a short review // *Ann. Nutr. Metab.* – 2014; 64 (3–4): 314–24.
26. Zhang J., Wu Z., Cai Y. et al. L-carnitine ameliorated fasting-induced fatigue, hunger, and metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome: a randomized controlled study // *Nutrition*. – 2014; 26 (13): 110.
27. Bene J., Komlosi K., Gasztonyi B. et al. Plasma carnitine ester profile in adult celiac disease patients maintained on long-term gluten free diet // *World J. Gastroenterol.* – 2005; 11: 6671–5.
28. Хорошилов И.Е. Кахексия и истощение: патогенез, диагностика и лечение // *Клиническое питание*. – 2007; 3: 51–4.
29. Costa M., Canale D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility // *Andrologia*. – 1994; 26: 155–9.
30. Shang X., Wang L., Mo D. Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systemic review // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2015; 21 (1): 65–73.
31. Копелевич В.М. Чудо карнитина / М.: Генезис, 2003; 80 с.
32. Хорошилов И.Е., Панов П.Б. Клиническая нутрициология: уч. пособие. Под ред. А.В.Шаброва / СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009; 284 с.
33. Кепка А., Chojnowska S., Okungbowa O. et al. The role of carnitine in the perinatal period // *Dev. Period. Med.* – 2014; 18 (4): 417–25.
34. De Sousa C., Chalmers R., Stacey T. et al. The response to L-carnitine and glycine therapy in isovaleric academia // *Eur. J. Pediatr.* – 1986; 144: 451–6.
35. Roe C., Bohan T. L-carnitine therapy in propionicacidaemia // *Lancet*. – 1982; 1: 1411–2.
36. Seccombe D., James L., Booth F. L-carnitine treatment in glutaric aciduria type 1 // *Neurology*. – 1986; 36: 264–7.
37. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследование и клиническая практика / М.: Медпрактика-М, 2015; 112 с.
38. Сухоруков В.С. Лечение и профилактика энергодифицитных состояний с применением препарата Элькар / М., 2007; 16 с.
39. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Золкина И.В. и др. Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения // *Педиатрия*. – 2013; 3: 42–8.
40. Bowman B. Acetyl-L-carnitine and Alzheimer's disease // *Nutr. Rev.* – 1992; 50: 142–4.
41. Calvani M., Carta A., Caruso G. et al. Action of acetyl-L-carnitine in neurodegeneration and Alzheimer's disease // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1992; 663: 483–6.
42. Salvioli G., Neri M. L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly // *Drugs Exp. Clin. Res.* – 1994; 20: 169–76.
43. Wang S., Han C., Lee S. et al. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression // *J. Psychiatr. Res.* – 2014; 53: 30–7.
44. De Falco F., D'Angelo E., Grimaldi G. et al. Effect of acetyl-L-carnitine in Down's syndrome // *Clin. Ter.* – 1994; 144: 123–7 [Italian].
45. Arnold L., Amato A., Bozzolo H. et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) in attention-deficit/hyperactivity disorder: a multisite, Placebo-controlled pilot trial // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* – 2007; 17: 791–802.
46. Раджабадиев Р.М., Коростелева М.М., Евстратова В.С. и др. L-карнитин: свойства и перспективы применения в спортивной практике // *Вопросы питания*. – 2015; 84: 4–11.
47. Лекарства и БАД в спорте: практическое руководство для спортивных врачей, тренеров и спортсменов. Под ред. Р.Д. Сейфуллы, З.Г. Орджоникидзе / М.: Литера, 2003; 320 с.
48. Парастаев С.А., Топольский А.В., Хван Д.Е. и др. О результатах применения L-карнитина (препарат Элькар) у спортсменов высокой квалификации // *Спортивная медицина: наука и практика*. – 2012; 2: 21–8.
49. Dragan G., Vasiliu D., Georgescu E. et al. Studies concerning chronic and acute effects of L-carnitine on some biological parameters in elite athletes // *Physiologie*. – 1987; 24: 2–28.
50. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Щекина Н.В. и др. Итоги и перспективы метаболической коррекции стресс-опосредованных нарушений в детском спорте препаратом Элькар // *Спортивная медицина: наука и практика*. – 2014; 1: 1–8.
51. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Урзяева А.Н. и др. Элькар в детской спортивной практике // *Рос. вестн. перинатол. и педиат.* – 2013; 5: 102–8.
52. Katz D., Friedman R. *Nutrition in clinical practice*. 2nd ed. / Philadelphia etc.: Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 570 p.
53. Wang Z., Klipfell E., Benneth B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*. – 2011; 472: 57–63.
54. Koeth R., Wang Z., Levison B. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med.* – 2013; 19 (5): 576–85.
55. Tang W., Hazen S. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease // *J. Clin. Invest.* – 2014; 124 (10): 4204–11.
56. Ussher J., Lopaschuk G., Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. – 2013; 231 (2): 456–61.
57. Johri A., Heyland D., Héту M. et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014; 24 (8): 808–14.
58. Ferguson J. Meat-loving microbes: do steak-eating bacteria promote atherosclerosis? // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2013; 6: 308–9.
59. Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2016; 1: 8–14.

CARNITINE: A ROLE IN THE HUMAN ORGANISM AND THE POSSIBILITIES OF THERAPEUTIC USE IN VARIOUS DISEASES

I. Khoroshilov, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

The paper discusses the possibilities of therapeutic use of L-carnitine (Elkar®) in cardiovascular, liver and kidney diseases, male infertility, Alzheimer's disease, cachexia, and obesity, in sports medicine.

Key words: carnitine, role in the body, therapeutic use, malnutrition, obesity, atherosclerosis.

УДК 612.398.192:611.8+612.017

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДЕЙСТВИИ АМИНОКИСЛОТЫ L-ЛИЗИНА НА НЕРВНУЮ И ИММУННУЮ РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

© Северьянова Л.А., Долгинцев М.Е.

Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета

В настоящем обзоре отражены современные представления о метаболизме L-лизина в организме и представлены систематизированные данные о механизмах его влияния на нервную и иммунную системы. В частности, сделан подробный анализ действия аминокислоты и ее биологически активных метаболитов на высшие функции мозга, различные виды поведения, а также на механизмы иммунологической реактивности и стресс-резистентности.

Ключевые слова: L-лизин, нервная система, поведение, иммунная система, стресс.

THE MODERN CONCEPT OF L-LYSINE ACTION ON THE NERVOUS AND IMMUNE REGULATOR SYSTEMS

Severyanova L.A., Dolgintsev M.E.

Pathophysiology Department of the Kursk State Medical University

The paper given describes the modern concept of L-lysine metabolism in the human organism and the systematized information on the mechanisms of its effects on the nervous and immune systems. In particular the detailed analysis of the amino acid and its biological active metabolites action on the higher brain functions, different kinds of behavior as well as on the immune reactivity and stress resistance mechanisms was performed.

Key words: L-lysine, nervous system, behavior, immune system, stress.

В настоящее время считается общепризнанным тот факт, что деятельность мозга зависит от состава и функции белков, в частности содержащих аминокислоту лизин. Установлено преобладание белков, богатых лизином, в нейронах, в том числе среди гистонов, а также прямая зависимость между их содержанием и сложностью структурной и функциональной организации нервных элементов [22, 24]. Так, больше всего лизинсодержащих белков оказалось в телах и отростках нейронов коры больших полушарий, особенно в клетках пирамидного типа. Кроме того, показано увеличение доли этих белков в направлении от низкоорганизованных к более высокоорганизованным животным с наибольшим содержанием в мозге человека. Установлено также, что нарушение метаболизма лизина вызывает деструктивные процессы в нервной ткани и приводит к умственной отсталости [5].

Эти эффекты дают основание для предположения о возможности самостоятельного значения L-лизина в функционировании мозга. Действительно, в последние годы показано его влияние на некоторые нейротрансмит-

терные системы. В частности, оказалось, что эта аминокислота имеет характеристики депрессанта ЦНС с антисудорожным действием, которое осуществляется через усиление аффинности ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса [34]. При этом роль нейротрансмиттера или нейромодулятора в центральных тормозных системах ГАМК отводится главному метаболиту L-лизина в ткани мозга – пипеколовой кислоте [54]. С помощью радиолигандного связывания показано также, что L-лизин может быть частичным антагонистом рецепторов серотонина [73].

Наряду с исследованием нейротропных эффектов L-лизина предприняты отдельные попытки выявления его действия на иммунную систему, не принесшие, однако, однозначных результатов [1, 4].

В последние два десятилетия актуальным разделом нейрохимии стало изучение функционального значения аминокислот. До этого времени было хорошо известно, что аминокислоты в живом организме постоянно используются для синтеза и ресинтеза белков и биологически важных веществ – гормонов, коферментов, аминов, пигментов, а их избы-

ток у человека и млекопитающих подвергается распаду до конечных продуктов с выделением необходимой для процессов жизнедеятельности энергии. Однако в дальнейшем оказалось, что целый ряд аминокислот играет роль самостоятельных регуляторов, в частности функций мозга. Так, достаточно хорошо изучены глутамат- и аспартатергические нейротрансмиттерные мозговые системы, их распределение, механизмы рецепции и функциональные эффекты [6]. Значительное число исследований последних лет посвящено выяснению физиологической роли L-аргинина и продуцируемого им газообразного нейротрансмиттера оксида азота, описаны их нейротропные и иммунотропные эффекты [14, 15, 16]. Есть основания считать, что к этой группе функционально активных аминокислот может быть отнесен L-лизин.

Метаболизм L-лизина в организме, его биологически активные продукты

Лизин – диаминомонокрбонвая аминокислота, выделенная в 1889 г. из гидролизата казеина и синтезированная в 1902 г. [28]. Хорошо растворим в воде, кислотах и основаниях. Это – незаменимая аминокислота, которая не синтезируется в организме человека и животных. Ее отсутствие в пище замедляет рост у детей; у взрослых – приводит к отрицательному балансу азота и нарушению нормальной жизнедеятельности. Суточная потребность в лизине у взрослых – 23 мг/кг массы тела. В промышленности его получают путем микробиологического синтеза и применяют для обогащения пищевых продуктов и кормов животных.

Природный лизин входит в L-форме в состав почти всех белков животного и растительного происхождения [28]. В большом количестве он содержится в гистонах и протаминах, в малом – в белках злаков. При нейрoхимических исследованиях ядерных белков мозга, отличающихся высоким содержанием лизина (до 85%), описаны специфичные для гистонов лизиновые метилтрансферазы, прочно связанные с хроматином [22].

Установлено, что лизинсодержащие белки преобладают в высших отделах мозга, особенно высокоорганизованных животных. В экспериментах с кормлением крыс диетой с ограниченным содержанием аминокислот и с

последующим насыщением ими показано, что количество лизина, гидролизованного из транспортной РНК, увеличено значительно ($p < 0,001$) по сравнению с другими аминокислотами (лейцином, метионином, валином), а содержание в нейронах пириформной коры при этом в 2-3 раза выше [66]. В некоторых белках обнаружены производные L-лизина: оксилизин, содержащийся в белке соединительной ткани коллагене, а также N-метиллизин, входящий в состав миозина.

Необходимым направлением в исследовании физиологических эффектов L-лизина является изучение путей его обмена и выявление функционально активных метаболитов. Установлено, что у млекопитающих главный путь деградации L-лизина осуществляется через стадию образования сахаропина в печени и почках и через образование пипеколовой кислоты в мозге [54, 81, 83, 82], с которой сопряжен второй метаболит – L-альфа-аминоадипат [33]. Повышенное содержание двух последних метаболитов в головном и спинном мозге обезьян было установлено после введения L-лизина с радиоактивной меткой в мозговые желудочки и внутривенно. При этом уровни их в плазме крови, печени и почках оказались низкими.

В качестве основных ферментов, обеспечивающих метаболизм L-лизина, определены лизин-кетоглутарат-редуктаза, сахаропиндегидрогеназа и сахаропин-оксиредуктаза [43, 44, 45, 46]. У детей с наследственной недостаточностью этих ферментов возникает синдром семейной гиперлизинемии, проявляющийся отставанием в развитии речи, гиперактивным поведением и некоторыми неврологическими нарушениями [45, 32].

Пипеколовая кислота – циклическая иминокислота. Как метаболит L-лизина обнаружена в растениях [31], а затем – в физиологических жидкостях человека [53]. Описан синдром гиперпипеколлатемии Zellweger – генетическое расстройство, характеризующееся повышенным уровнем пипеколовой кислоты в плазме крови вследствие снижения активности оксидазы, метаболизирующей кислоту в тканях [68].

Представляют интерес данные о транспорте L-пипеколовой кислоты через гематоэнцефалический барьер и избирательном поглощении ее различными мозговыми струк-

турами после внутрикாரоти́дного введения раствора кислоты у крыс [40]. Установлены наиболее высокие индексы поглощения для церебральной коры, ствола мозга и мозжечка. Изучение кинетики поглощения L-пипеколовой кислоты показало двухкомпонентный механизм – с низким и высоким поглощением, что позволило сделать предположение о возможной роли в регуляции нейрональной функции этого метаболита L-лизина.

В некоторых исследованиях пипеколовая кислота рассматривается как нейротрансмиттер или нейромодулятор и играет роль в центральных тормозных системах ГАМК [54]. Она является также предшественником ряда вторичных метаболитов [59]. С применением радиоактивного исследования и тонкослойной хроматографии установлено, что оксидаза, метаболизирующая кислоты, локализована в митохондриях и пероксисомах печени крыс, но еще более высокая активность окисления (в 2 раза) обнаружена в коре мозга [69]. Представляет интерес тот факт, что активность оксидазы пипеколовой кислоты индуцируется глюкагоном [67, 68].

Вторым метаболитом L-лизина, в отношении которого также было сделано предположение о его нейротрансмиттерной функции, является L-альфа-аминоадипат. В исследовании на срезах коры головного мозга крыс показано, что накопление этого метаболита срезами является стереоспецифически- и Na⁺-зависимым процессом, а выделение стимулируется высокой концентрацией ионов K⁺ в присутствии ионов Ca²⁺ [39]. Важно также отметить активность L-альфа-аминоадипата как слабого конкурентного ингибитора поглощения L-глутамата и L-аспартата клетками срезов.

Еще одно биологически активное вещество, предшественником которого служит лизин, – карнитин, входящий в состав сердечной и скелетных мышц [78]. Он вовлечен в транспорт жирных кислот через мембрану митохондрий. Установлено резкое снижение синтеза карнитина в печени при диете с ограничением лизина.

Влияние L-лизина на активность центральной нервной системы

В настоящее время не требует доказательств тот факт, что функциональная актив-

ность мозга зависит от особенностей биохимической организации нейронов и нейроглии, в частности, от качественного состава и свойств белков. В обширном гистохимическом исследовании установлено высокое содержание в ткани мозга белков, богатых аргинином и лизином [24]. Они входят в состав нуклеопротеидных комплексов и составляют 35% массы рибосом, обеспечивающих, как известно, в десятки раз более интенсивный по сравнению с другими тканями синтез РНК в нервных клетках. При этом оказалось, что в нейронах преобладают белки, богатые лизином, в нейроглии – богатые аргинином.

Представляет особый интерес тот факт, что специфичность ядерных белков мозга выражена в гораздо большей степени, чем в других органах [22]. Она обусловлена экспрессией мозгоспецифических генов и существующим исключительно в нервных клетках необычным процессингом РНК. В нейронах мозга млекопитающих идентифицированы метилтрансферазы гистонов, катализирующие перенос метильных групп на специфические остатки лизина в N-терминальной области гистонов. Так, в головном мозге крыс обнаружены две лизиновые метилтрансферазы, локализованные исключительно в ядре и прочно связанные с хроматином. Они оказались специфичными для гистонов H₃ и H₄. Нейроспецифические белки оцениваются как основа специфической структурно-функциональной организации генома нервных клеток, что может отражаться в уникальной способности последних к аналитико-синтетической активности.

В свете этих данных заслуживает особого внимания нейроанатомическая топография лизинсодержащих белков. Установлено, что больше всего их содержится в эволюционно более молодых образованиях мозга – в телах и отростках нейронов коры больших полушарий и, особенно, в нейронах пирамидного типа, среди которых лидирующими оказались филогенетически самые молодые пирамиды 3-го слоя [24]. Остальные мозговые структуры распределены по степени содержания этих белков следующим образом: старая кора, гиппокамп, подкорковые и ствольные отделы мозга. На примере крыс различных линий – Август и Вистар, показано, что цитохимические особенности мозга, в частности количе-

ственные и качественные характеристики белков различных мозговых структур, находят отражение в своеобразии эмоционально-поведенческих реакций животных и их способности к обучению [23, 24].

Высокое содержание остатков лизина в ядерных белках мозга послужило основанием для предположения о том, что аминокислота сама может обладать модулирующими свойствами в отношении основных физиологических процессов в клетках, в частности, процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза [25]. Это предположение было экспериментально исследовано с использованием органотипического культивирования фрагментов тканей крыс: коры головного мозга, селезенки и печени. Установлено, что добавление в культуральную среду аминокислот: L-лизина, L-аргинина, L-аспарагина или L-глутамата (0,05 нг/мл), – приводило к изменению зоны роста эксплантатов, причем направленность изменений оказалась различной в зависимости от возрастного периода и, следовательно, стадии дифференцировки и зрелости ткани. Так, зона роста эксплантатов тканей 1-дневных крыс уменьшалась, а 21-дневных – увеличивалась. Таким образом, показано модулирующее действие аминокислот, в том числе L-лизина, на развитие нервной, лимфоидной ткани и ткани печени.

При исследовании динамики развития эксплантатов коры головного мозга и селезенки 1-дневных крыс в органотипической культуре с применением флуоресцентного окрашивания выявлена отрицательная корреляция величины зоны роста эксплантатов и количества клеток, находящихся в стадии апоптоза в этой зоне [26]. Таким образом, показано, что минимальные концентрации лизина и других исследованных активных аминокислот в определенные периоды онтогенеза могут влиять на механизмы запрограммированной клеточной гибели в тканях, в том числе в нервной ткани.

Началом достаточно систематизированного исследования влияний L-лизина на функциональную активность мозга и развитие поведенческих реакций можно считать 70-е годы XX столетия. Поскольку эта аминокислота незаменимая, в преобладающем большинстве как экспериментальных, так и клинических работ изучались последствия дефицита

L-лизина в принимаемой пище, и в меньшей части – эффекты его парентерального введения.

В ряде исследований, выполненных в этот период времени, установлено усиление поглощения [3H]лизина и его инкорпорации в белки мозга мышей, подвергнутых электрическому раздражению лап [49, 70]. Оказалось, что этот эффект опосредуется АКТГ, так как он воспроизводился после адреналэктомии и при введении АКТГ₄₋₁₀, но угнетался предварительным введением дексаметазона. В то же время инкорпорация L-лизина в белки печени оказалась независимой от гипоталамо-адреналовой системы. Представляет также интерес и тот факт, что лизин-вазопрессин, выделение которого также усиливалось при стрессе, не изменял инкорпорацию [3H]лизина в мозговые и печеночные белки.

В дальнейших исследованиях нейротропного действия L-лизина в условиях стресса был установлен анксиолитический эффект (снижение тревоги), связанный с определенными нейротрансмиттерными и гормональными ответами [75]. Так, 4-дневное содержание крыс на диете с дефицитом лизина привело к более высокому уровню тревоги и фекальной экскреции при стрессирующих воздействиях – электрическом раздражении лап и стрессе "удерживания".

Анксиолитический эффект аминокислоты установлен также в исследованиях, выполненных на людях. У экономически бедных членов сирийских коммун, для которых основой питания является пшеница, отличающаяся пониженным содержанием лизина, установлено повышение тревожности и реакций на стресс, в частности в связи с менструальными кровопотерями у женщин [76]. В двойном слепом исследовании показано, что добавление L-лизина значительно снижает уровень тревоги и симпатического возбуждения, оцениваемого по показателям гальванической кожной проводимости.

Аналогичный эффект при приеме смеси L-лизина и L-аргинина получен в двойном слепом испытании с применением плацебо-контроля на 29 здоровых добровольцах 20-40 лет с исходным относительно высоким уровнем тревоги – верхний уровень ранжирования по шкале тревоги [62]. Показано, что 10-

дневный прием с пищей L-лизина и L-аргинина (по 3 г ежедневно) приводил к снижению уровня тревоги. Кроме того, установлено, что эта смесь аминокислот модифицировала гормональный ответ при психоэмоциональном стрессе у испытуемых. Состояние напряжения вызывали заданием подготовить (за 15 мин) публичную речь и выступить с нею (15 мин) перед незнакомой аудиторией. Прием аминокислот снижал как исходный уровень тревоги, так и его выраженность в состоянии психоэмоционального напряжения по сравнению с аналогичными показателями у контрольных испытуемых, получавших плацебо. Кроме того, прием аминокислот способствовал более значительному повышению содержания в крови АКТГ, кортизола, пролактина и катехоламинов в состоянии психоэмоционального напряжения. Важно при этом отметить установленное ранее снижение гормонального ответа на стресс у депрессивных больных [61]. Таким образом, аминокислоты способствовали нормализации ответа на стресс, в частности нейроэндокринной активации, до паттернов, встречающихся у субъектов с низким уровнем тревоги.

В экспериментах на животных добавление смеси аминокислот L-лизина и L-аргинина к диете приводило к ослаблению анксиогенного действия стресса, провоцируемого транспортировкой животных (свиней, бройлеров) [77]. Кроме того, у крыс перорально принятый L-лизин устранял вызванное стрессом "удерживания" снижение образования мочевины и уровня L-аргинина [72].

В этом же цикле исследований сделана попытка раскрытия механизмов анксиолитического действия L-лизина. С применением продолжительного (в течение 26 часов) микродиализа через зонд, имплантированный в вентромедиальный гипоталамус, у крыс-самцов Вистар, находившихся на диете с дефицитом L-лизина, установлено значительное снижение циркадного выделения норадреналина этим ядром [74]. Оно восстанавливалось до нормального паттерна после добавления в питье раствора лизина (400 ммоль/л).

Аналогичные данные были получены при исследовании влияния недостатка лизина в пище на выделение серотонина в центральном ядре миндаины с последующим изме-

нением психофизиологических ответов на стресс [75].

Продолжением этого направления исследований были опыты *in vitro*, в которых установлено, что L-лизин (0,07 и 0,7 ммоль/дл) блокировал вызванные серотонином сокращения подвздошной кишки морской свинки ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). С применением радиолигандного метода было показано, что L-лизин (0,8 ммоль/дл) угнетал связывание серотонина с 5-НТ₄-рецепторами без какого-либо влияния на другие виды серотониновых рецепторов [73]. Сделан вывод о том, что аминокислота может быть антагонистом 5-НТ₄-рецепторов и угнетает опосредованную этими рецепторами тревогу и фекальную экскрецию при стрессе. Подтверждением этого заключения являются данные о блокаде L-лизинотренированием рецепторов 5-НТ₄-рецептора 5-гидрокси-триптофаном.

В целом ряде исследований с использованием модели клонических и тонических судорог, вызванных введением конвульсанта пентилентетразола, показано, что L-лизин имеет характеристики депрессанта ЦНС [34, 35, 36, 41]. Внутривенное введение аминокислоты (2 ммоль/кг и 10 ммоль/кг) в течение 10 дней вызывало увеличение латентных периодов судорог, вызванных введением конвульсанта (60 мг/кг). Этот эффект воспроизводился также и при введении аминокислоты (0,1 ммоль/кг) в мозговые желудочки [35, 41]. Что касается механизма противосудорожного эффекта L-лизина, то его связывают с действием аминокислоты на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс [36, 55]. В опытах *in vitro* установлено, что L-лизин дозозависимо усиливал специфическое связывание агониста бензодиазепиновых рецепторов флуниотразепама интенсивно отмываемыми клеточными мембранами мозга мышей и бычьего мозга [36]. При введении в дозы 1,5; 10 и 20 ммоль/кг аминокислота не только блокировала угнетение специфического связывания флуниотразепама, вызванное пентилентетразолом (0,46 ммоль), но и усиливала это связывание выше контрольного уровня, а также потенцировала противосудорожное действие диазепама (0,2 мг/кг). Поскольку вызванное L-лизинотренированием связывание агониста с бензодиазепиновыми рецепторами угнеталось пикротоксином, сделано заключение о

том, что аминокислота действует на особые пикротоксин-чувствительные места, отличающиеся от рецепторного места связывания ГАМК [55]. Применение Scatchard-анализа показало, что усиление под влиянием L-лизина связывания агониста бензодиазепиновых рецепторов обусловлено повышением аффинности связывания, но не изменением плотности рецепторов. С этим выводом согласуется дозозависимое стимулирующее влияние ионов Ca^{2+} на эффект L-лизина. Таким образом, показана возможность действия аминокислоты как модулятора ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Ее эффект усиливался при введении ГАМК и угнетался пентобарбиталом, а также антагонистом бензодиазепиновых рецепторов [34].

Анализируя механизмы действия L-лизина как депрессанта ЦНС, важно отметить, что основной его метаболит в ткани мозга – пипеколовая кислота при введении в мозговые желудочки (0,1 ммоль/кг) вызывала уменьшение латентных периодов судорог, не усиливала противосудорожную активность диазепам и даже вызывала судороги (при дозе 0,6 ммоль/кг). Таким образом, эффект L-пипеколовой кислоты может не быть связан с ГАМК-диазепиновым рецептором [37]. Однако этот вопрос нельзя считать решенным. Была сделана попытка идентифицировать рецепторы пипеколовой кислоты в растворимой фракции мембран коры мозга крыс [38]. В одних и тех же препаратах определяли с помощью радиоактивной метки специфические связывающие белки для пипеколовой кислоты и мусцимола – мощного антагониста ГАМК. С помощью специального центрифугирования производилось разделение белков и установлено, что оба исследованных агониста могут связываться с одним и тем же рецепторным комплексом, хотя и иметь при этом различные места связывания. Таким образом, получены экспериментальные данные о роли пипеколовой кислоты в постсинаптических механизмах центральной ГАМК-ергической системы. Однако не исключается возможное пресинаптическое взаимоотношение между пипеколовой кислотой и ГАМК-ергической трансмиссией [63].

Наконец, в исследованиях *in vitro* на синаптических мембранах бычьих нейронов было установлено, что пипеколовая кислота

тормозила связывание ГАМК, особенно в присутствии пентобарбитала [50]. Таким образом, подтверждена гетерогенность мест связывания пипеколовой кислоты и ГАМК, и сделано заключение о том, что этот мозговой метаболит L-лизина может быть эндогенным лигандом, действующим как нейромодулятор ГАМК-рецепторного ионофорного комплекса или может действовать на собственные места связывания в мембране, осуществляя аллостерический эффект на ГАМК-рецепторный комплекс.

Заслуживают упоминания данные о возможности ускоряющего действия лизина на кинетику десенситизации рецепторов, развивающейся в присутствии агониста [52]. Не исключается также возможность действия L-лизина на возбудимость нейронов и механизмы их активации. Первые исследования этого направления были предприняты для выяснения механизмов распознавания дефицита питательных веществ и поддержания гомеостаза. С этой целью у крыс, находившихся на диете с дефицитом L-лизина, исследовали электрическую активность отдельных нейронов медиального и латерального гипоталамуса, а также с применением магнитно-резонансного метода – мониторные изменения церебрального кровотока и оксигенации мозга [79]. Дефицит L-лизина в течение 4-х дней у молодых крыс-самцов Вистар привел к снижению содержания аминокислоты в плазме крови, развитию анорексии и потере веса тела. При внутрибрюшинном введении L-лизина (0,2 моль в 10 мл/кг), ионофоретической аппликации и при потреблении его в растворах снижалась интенсивность сигналов в этих областях гипоталамуса и развивалась усиленная оксигенация. Подобные изменения не появлялись в других областях мозга у крыс с дефицитом лизина (гиппокампе, таламусе и др.). На основании этих результатов сделано заключение о специфической чувствительности гипоталамических нейронов к уровню L-лизина и возможной роли в распознавании его дефицита.

Что касается механизмов эффектов аминокислот на уровне клетки, то в экспериментах на анестезированных котах с краниальными окнами установлено влияние L-лизина и L-аргинина на открытие чувствительных к

АТФ калиевых каналов в ответ на действие агонистов, вызывающих вазодилатацию [64].

Обобщая приведенные нами данные о влиянии L-лизина на функциональную активность мозга, можно считать достаточно обоснованным существование двух основных аспектов его действия. Во-первых, это эффекты, осуществляющиеся на клеточном уровне и имеющие в своей основе тесную связь лизинсодержащих белков с хроматиновыми структурами; а именно влияние на процессы: пролиферации, дифференцировки, возбудимости нервных клеток и их программированной смерти. С другой стороны, L-лизин оказывает влияние на процессы межклеточного взаимодействия через изменение активности нейротрансмиттерных систем, результирующее в формировании анксиолитического и противосудорожного эффектов.

Влияние L-лизина на активность иммунной системы и неспецифические механизмы защиты

На сегодняшний день накоплен значительный фактический материал, отражающий способность многих аминокислот в той или иной мере оказывать воздействие на реализацию механизмов иммунологической реактивности. Отдельные исследования в данном направлении, посвященные изучению активности L-лизина в отношении подобных механизмов, позволяют рассматривать эту аминокислоту в качестве возможного иммуномодулятора или иммунокорректора.

Так, согласно клиническим исследованиям, лизин может быть отнесен к показателям белкового обмена, обладающим значимым влиянием на клеточный иммунитет при травматической болезни [7]. Известно, что после поступления в организм он быстро поглощается тканями, и уже через пять-семь часов содержание в них этой незаменимой аминокислоты значительно превышает уровень других аминокислот [80]. Установлено также, что запасы лизина могут сохраняться достаточно долгое время [51]. В случае осложнённого течения травматической болезни отмечалось резкое снижение относительного содержания аминокислоты в сыворотке, что может свидетельствовать как о ее преимущественном потреблении, так и о фактической

исчерпанности метаболических резервов организма. При этом в объединенной группе пациентов с различным течением травматической болезни уровень лизина коррелировал только с абсолютным содержанием CD3+ лимфоцитов, преимущественно с их CD8+ субпопуляцией, и имел достаточно сильную взаимосвязь со спонтанной продукцией интерферона- γ [7]. Обращает на себя внимание тот факт, что аналогичный анализ, проведенный в группе больных с осложненным течением, выявил более выраженные корреляционные связи не только с абсолютным содержанием CD3+ и CD8+ лимфоцитов, но и с количеством CD4+ клеток. Методом канонического корреляционного анализа установлено, что наиболее низкое содержание лизина в сыворотке крови обусловлено повышением параметров клеточного иммунитета [7]. Таким образом, стимуляция данного звена иммунитета сопровождалась усиленным потреблением аминокислоты, а недостаточное содержание лизина, возможно, могло лимитировать развитие иммунного ответа.

Установлено выраженное влияние лизина на интенсивность воспалительной реакции в разные сроки после травмы [7]. Показано, что повышение интенсивности данной реакции на первой неделе посттравматического периода происходило на фоне увеличения уровня аминокислоты. Однако в дальнейшем ситуация изменялась. На второй неделе после травмы увеличение интенсивности воспалительного ответа сопровождалось повышением потребления лизина, проявлявшемся в снижении его содержания. При этом оценка скорости развития системного воспалительного ответа и быстроты развития осложнений позволила отметить неблагоприятное прогностическое значение низкого уровня лизина на первой неделе посттравматического периода.

При адаптивном иммунном переносе популяций мышинных спленоцитов и макрофагов в присутствии или BCG-антигена или HBsAg (поверхностного антигена вируса гепатита В) интактным мышам [47, 48] использование L-лизина гидрохлорида вызывало повышение в сравнении с контролем титра антител в группах животных, получавших клеточные культуры как с одним, так и с другим антигеном. Однако более выраженные изменения иммунного ответа отмечены при

введении культуры с HBsAg. Сделано предположение о возможности действия L-лизина в качестве биосовместимого адьюванта, повышающего иммунный ответ посредством неспецифической активации и модуляции клеточной пролиферации.

По некоторым данным, лизин оказывал стимулирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, при этом значимых изменений специфических показателей иммунного ответа не было установлено [1, 4]. Выявить детоксицирующие свойства аминокислоты *in vitro* в отношении спленоцитов мышей, обработанных бензолом или афлатоксином В₁, также не удавалось [2, 3].

Показано свойство лизина в отсутствие неспецифического митогена фитогемагглютинаина вызывать умеренную пролиферацию лимфоцитов здоровых доноров в реакции бласттрансформации *in vitro* [13]. В то же время в присутствии митогена аминокислота, напротив, угнетает пролиферативный ответ мононуклеаров, подавляя включение тритий-тимидина в синтез ДНК в этих клетках. Это обстоятельство также демонстрирует модулирующие свойства лизина в отношении пролиферации лимфоцитов.

В экспериментах по изучению мембранного транспорта катионных аминокислот L-лизина и L-аргинина в T-лимфоцитах человека показано, что стимуляция таких клеток периферической крови фитогемагглютинином специфически активировала перенос этих аминокислот у⁺ транспортной системой [42]. Установлено также преимущественное повышение активности данной системы для L-лизина в субпопуляциях CD8⁺ по сравнению с CD4⁺ и CD45RA⁺ (наивные T-клетки), а не в CD45RO⁺ субпопуляции (клетки памяти). CD45RA⁺ лимфоциты отвечали усилением пролиферации и цитотоксичности на аллоантигены, продуцируя, в основном, интерлейкин-2. Популяция CD8⁺, проявившая наибольшую активность у⁺ транспортной системы, оказывала супрессирующее действие в отношении аутоиммунных реакций.

Имеются данные об изменении гистохимической характеристики типичных тканевых базофилов большинства лимфоузлов мыши при использовании хронобиологического подхода к алгоритму исследования [12, 27]. Так, установлено, что в зимний период

эти клетки, кроме общей реакции на белок, характерной и для летнего времени, приобретают способность давать положительную реакцию на присутствие аминокислотных остатков лизина. В лимфоузлах обнаружен упорядоченный (в виде цепочек) контакт тканевых базофилов с маргинальной зоной лимфоидных фолликулов зимой, тогда как летом эти цепочки не прослеживаются.

Имеются данные о том, что в лейкозных клетках, полученных от больных разными формами лимфопролиферативных заболеваний, обнаружены аминопептидазы по крайней мере двух видов: металло- и SH-зависимые ферменты [9]. При сравнительном исследовании гидролиза бета-нафтиламидов ряда аминокислот в лизатах трех типов лейкозных клеток: предшественниках миелоидных клеток и в двух образцах В-клеток (ранние и промежуточные В-клетки), – обнаружены аминопептидазы, расщепляющие наряду с нафтиламидами лейцина, аланина и аргинина также нафтиламид лизина. Предполагают, что эти ферменты могут быть вовлечены в реализацию и регуляцию специализированных функций как лейкозных, так и лимфоидных клеток. Кроме того, показано, что на фоне дефицита лизина индукция микросомальных ферментов монооксигеназной системы печени крыс как адаптивный ответ на воздействие ксенобиотиков фенобарбиталового типа приводит к мобилизации аминокислоты из других органов и тканей для обеспечения детоксикационной функции печени [11].

Исследования ряда вирусологов позволили обнаружить, что L-лизин способен угнетать репликацию вируса простого герпеса в клетках и тем самым сокращать длительность течения заболевания [29, 30, 56, 57, 71, 58]. Так, установлена ингибирующая активность фермента грибного происхождения L-лизин-альфа-оксидазы, катализирующего окислительное дезаминирование L-лизина, в отношении репродукции вируса простого герпеса первого типа (HSV-1) *in vitro* [20]. Гомогенный препарат фермента L-лизин-альфа-оксидазы, полученный из штамма *Trichoderma sp.*, вносили в зараженную HSV-1 культуру клеток Vero почек зеленой мартышки в концентрациях: 0,0007; 0,007; 0,07; 0,7 и 17,5 мкг/мл. В реакции иммуноблоттин-

га показано, что при всех концентрациях фермента, за исключением максимальной из использованных – 17,5 мкг/мл (для которой характерно цитотоксическое действие), отмечалась выраженная антивирусная активность L-лизин-альфа-оксидазы. Сделано предположение, что антивирусная активность этого фермента реализуется внутри клетки, поскольку ингибируется синтез не только поверхностных гликопротеинов HSV-1, но и нуклеокапсидных и ДНК-связывающих белков вируса простого герпеса. Кроме того, убедительно показано, что использованная эффективная концентрация L-лизин-альфа-оксидазы 0,7 мкг/мл в 100 раз ниже по сравнению с концентрациями традиционных противогерпетических препаратов: ацикловира и лютеолина, которые при длительном употреблении оказывают еще и токсическое воздействие. Эти результаты свидетельствовали в пользу большей эффективности антигерпетического действия высокоочищенного фермента L-лизин-альфа-оксидазы. Дальнейшие исследования различных лекарственных форм данного фермента в экспериментах *in vivo* также позволили установить его выраженную активность в отношении образования вирусных антигенов как HSV-1, так и HSV-2 [19, 17]. В этих работах показано преимущество использования гелевой формы L-лизин-альфа-оксидазы по сравнению с раствором при поражении HSV-1 кожи и роговицы глаз кролика морфологическими, гистологическими методами и методом иммуноблоттинга в динамике. Кроме того, указанный фермент активно подавлял развитие у морских свинок герпетической инфекции, вызванной HSV-2, при этом наиболее эффективным было комбинированное лечение, заключавшееся в использовании гелевой и водорастворимой форм препарата.

Впервые фермент L-лизин-альфа-оксидаза был открыт японскими учеными в лаборатории профессора К. Soda. Были разработаны методы его получения, определены антиопухолевые, антивирусные, антибактериальные свойства [60]. После открытия отечественного штамма-продуцента фермента разрабатывались методы очистки последнего до гомогенного состояния, была исследована его каталитическая и биологическая активность [8, 18].

L-лизин-альфа-оксидаза представляет собой гликопептид с молекулярной массой 120000 Д, состоящий из двух идентичных субъединиц [8]. Фермент катализирует окислительное дезаминирование лизина с образованием α -кето- α -аминокапроновой кислоты и перекиси водорода. Исследование избирательности действия показало, что L-лизин-альфа-оксидаза действует практически только на L-лизин и лишь в небольшой степени (менее 6% от активности по отношению к L-лизину) на две другие аминокислоты, которые могут рассматриваться как структурные аналоги L-лизина: L-орнитин и L-аргинин. Считается, что в организме действие такого фермента приводит к уменьшению концентрации L-лизина в крови; образующаяся H_2O_2 , вероятно, может оказывать антиопухолевое действие, усиливая окислительный стресс в клетках [10, 65]. Наилучшие результаты по антипролиферативной активности L-лизин-альфа-оксидазы были получены на первичных опухолях животных. Показано *in vivo*, что этот фермент обладает более широким спектром антиопухолевого действия по сравнению с L-аспарагиназой, что делает его перспективным в химиотерапии опухолей [21, 18].

В клинических исследованиях [71] использованием мази, содержащей аминокислоту в сочетании с оксидом цинка, лития карбонатом, экстрактом прополиса и некоторыми другими растительными веществами, достигали эффективного уменьшения симптомов лицевого и опоясывающего герпеса. При этом у 40% больных полное исчезновение указанных симптомов наступало на 3-й день и у 87% – к концу 6-го дня лечения, тогда как клиническая манифестация заболевания в отсутствие адекватной терапии длится 21 день. В качестве дополнения к стандартному набору лекарственных средств L-лизин в дозе 1000 мг внутрь используется при лечении генитального герпеса [30]. Таким образом, приведенные материалы позволяют рассматривать L-лизин как вещество с выраженной противовирусной активностью.

Обобщая имеющиеся на сегодняшний день данные в отношении влияния L-лизина на различные компоненты иммунного ответа и неспецифической резистентности организма, можно заключить, что эта незаменимая

аминокислота способна играть заметную роль в их реализации. Избирательное проникновение L-лизина в клетки различных субпопуляций Т-лимфоцитов и изменение функциональной активности последних позволяют предположить возможную модуляцию под его действием синтеза ядерных нуклеиновых кислот. В этом отношении представляется важным учитывать тесные многосторонние связи между нервной, эндокринной и иммунной системами. Даже минимальные изменения, вызываемые в одной из них, способны в значительной мере модулировать активность функционирования другой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В., Сорочинская Е.И. Способность некоторых аминокислот, входящих в состав белка, стимулировать тимусзависимый иммунный ответ // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1986. – Т. 102, № 7. – С. 51-53.
2. Белокрылов Г.А., Попова О.Я., Сорочинская Е.И. Сходство иммуно-, фагоцитозмодулирующих и антиоксидантных свойств дипептидов и составляющих их аминокислот // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 6. – С. 674-676.
3. Белокрылов Г.А., Деревнина О.Н., Попова О.Я. и др. Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных и аминокислотных препаратов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – Т. 121, № 5. – С. 509-512.
4. Белокрылов Г.А., Попова О.Я., Молчанова И.В. и др. Неоднозначность действия пептидов и составляющих их аминокислот на антителогенез и фагоцитарную активность нейтрофилов у мышей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – Т. 111, № 1. – С. 53-55.
5. Биохимия мозга / под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова, Н.Д. Ещенко. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 1999. – 328 с.
6. Возбуждающие аминокислоты как нейромедиаторы / под ред. К.С. Раевского // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Серия "Физиология человека и животных". – М., 1989. – Т. 36. – 184 с.
7. Воложжанин Д.А., Калинина Н.М., Сосюкин А.Е. и др. Метаболические основы формирования иммунной недостаточности при травматической болезни [Электронный ресурс] // Рос. биомед. журн. Medline. – 2005. – Т. 168, № 6. – С. 597-625.
8. Гогичаева Н.В., Лукашева Е.В., Гаврилова Е.М. и др. Получение конъюгатов L-лизин- α -оксидазы с антителами // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 410-418.
9. Гуреева Т.А., Голубева Н.В., Лубкова О.Н. Аминопептидазы в лейкозных клетках человека // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 309-313.
10. Жукова О.С., Гогичаева Н.В., Лукашева Е.В., Березов Т.Т. Исследование цитотоксического эффекта конъюгатов L-лизин- α -оксидазы с моноклональными антителами на опухолевые клетки человека in vitro // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 588-592.
11. Нурмагамбетов Т.Ж., Амиров Б.Б., Куанышева Т.К., Шарманов Т.Ш. Индукция монооксигеназной системы и включение радиоактивной метки из 2-¹⁴C-лизина во фракцию микросом печени крыс при воздействии фенобарбитала на фоне дефицита лизина, метионина, треонина и витаминов А, С и Е // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – Т. 111, № 3. – С. 256-259.
12. Покровский В.М., Шульженко Л.В. Хронобиологические параметры функциональной активности тканевых базофилов // Кубанский науч. мед. вестник. – 2000. – Т. 50, № 2. – С. 88-90.
13. Ракитянская И.А., Кучер А.Г., Абрамова Т.В. Оценка влияния некоторых аминокислот из состава соевого изолята на функциональное состояние клеток крови, лимфо- и гранулоцитопозза in vitro // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 59-62.
14. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Кирьянова Н.А., Долгинцев М.Е. Влияние L-аргинина на электрокожную и температурную болевую чувствительность у крыс // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – Курск: КГМУ, 2005. – № 2. – С. 44-49.
15. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Кирьянова Н.А., Долгинцев М.Е. Эффекты L-аргинина на различные виды болевой чувствительности // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – М., 2006. – Т. 141, № 5. – С. 503-506.
16. Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Крюков А.А. и др. Нейропептиды и активные аминокислоты: эффекты на различные виды болевой чувствительности и вызванную болью поведение // Науч.-практ. журн. "Патогенез". – М.: ГУ НИИ ОПП РАМН, 2005. – Т. 3, № 1. – С. 23-24.
17. Селищева А.А., Алексеев С.Б., Смирнова И.П., Подборонов В.М. Эффективность антигерпе-

- тического действия различных лекарственных форм L-лизин- α -оксидазы // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 9-12.
18. Смирнова И.П., Алексеев С.Б., Березов Т.Т. К вопросу изучения механизма связи ВИЧ-инфекции с аутоиммунитетом // Вопр. мед. химии. – 1996. – Т. 42, № 3. – С. 211-216.
 19. Смирнова И.П., Алексеев С.Б., Диордица С.В. и др. Влияние L-лизин- α -оксидазы на развитие герпетической генитальной инфекции у морских свинок // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 654-656.
 20. Смирнова И.П., Диордица С.В., Алексеев С.Б., Зайцев И.З. Влияние L-лизин- α -оксидазы на репродукцию вируса герпеса простого первого типа in vitro // Вопр. мед. химии. – 1998. – Т. 44, № 4. – С. 384-387.
 21. Смирнова И.П., Диджяпетрене Я., Алексеев С.Б. и др. Воздействие L-лизин- α -оксидазы на карциному кожи мышей, индуцированную метилхолантроном // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 4. – С. 13-15.
 22. Терпиловская О.Н., Иванов В.А. Структурно-функциональная организация хроматина нервных клеток млекопитающих // Успехи соврем. биологии. – 1990. – Т. 110, Вып. 1 (4). – С. 118-133.
 23. Худоерков Р.М. Аммиачно-серебряный метод в щелочном диапазоне рН как способ выявления морфофункциональных особенностей нервных элементов // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 1992. – Т. 113, № 6. – С. 660-663.
 24. Худоерков Р.М. Цитохимия белков в раскрытии закономерностей структурной и функциональной организации мозга // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. – 2001. – № 4. – С. 43-48.
 25. Чалисова Н.И., Пенниайнен В.А. Модулирующая роль незаменимых и заменимых аминокислот в органотипической культуре тканей у крыс разного возраста // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 591-597.
 26. Чалисова Н.И., Пенниайнен В.А., Хазе Г. Регулирующая роль некоторых аминокислот при развитии апоптоза в органотипической культуре нервной и лимфоидной ткани // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88, № 5. – С. 627-633.
 27. Шульженко Л.В. Тканевые базофилы структур иммунной системы в период высшего и наименьшего солнцестояния // Материалы IV Международной конференции "Циклы" (Сев-КавГТУ, Ставрополь, 2002). – Ставрополь, 2002. – С. 247-250.
 28. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки: пер. с нем. – М.: Мир, 1985. – 456 с.
 29. Ayala E., Krikorian D. Effect of L-lysine monohydrochloride on cutaneous herpes simplex virus in the guinea pig // J. Med. Virol. – 1989. – Vol. 28. – P. 16-20.
 30. Beauman J.G. Genital herpes: a review // American Family Physician. – 2005. – Vol. 72, N 8. – P. 1527-1534.
 31. Broquist H.P. Lysine-pipecolic acid metabolic relationships in microbes and mammals // Annu. Rev. Nutr. – 1991. – Vol. 11. – P. 435-448.
 32. Cederbaum S.D., Shaw K.N., Dancis J. et al. Hyperlysinemia with saccharopinuria due to combined lysine-ketoglutarate reductase and saccharopine dehydrogenase deficiencies presenting as cystinuria // J. Pediatr. – 1979. – Vol. 95, N 2. – P. 234-238.
 33. Chang Y.F. Lysine metabolism in the human and the monkey: demonstration of pipecolic acid formation in the brain and other organs // Neurochem. Res. – 1982. – Vol. 7, N 5. – P. 577-588.
 34. Chang Y.F., Gao X.M. L-lysine is a barbiturate-like anticonvulsant and modulator of the benzodiazepine receptor // Neurochem. Res. – 1995. – Vol. 20, N 8. – P. 931-937.
 35. Chang Y.F., Myslinski N.R. Effects of L-lysine and its metabolites on pentylentetrazol-induced seizures // Neurosci. Lett. – 1985. – Vol. 59, N 1. – P. 79-84.
 36. Chang Y.F., Gao X.M., Chen J.S. Correlation between enhancement of [3H]flunitrazepam binding and suppression of pentylentetrazol-induced seizures by L-lysine // Eur. J. Pharmacol. – 1991. – Vol. 193, N 2. – P. 239-247.
 37. Chang Y.F., Hargest V., Chen J.S. Modulation of benzodiazepine by lysine and pipecolic acid on pentylentetrazol-induced seizures // Life Sci. – 1988. – Vol. 43, N 15. – P. 1177-1188.
 38. Charles A.K. Pipecolic acid receptors in rat cerebral cortex // Neurochem. Res. – 1986. – Vol. 11, N 4. – P. 521-525.
 39. Charles A.K., Chang Y.F. Uptake, release, and metabolism of D- and L-alpha-amino adipate by rat cerebral cortex // J. Neurochem. – 1981. – Vol. 36, N 3. – P. 1127-1136.
 40. Charles A.K., Chang Y.F., Myslinski N.R. Blood-brain barrier transport of L-pipecolic acid in various rat brain regions // Neurochem. Res. – 1983. – Vol. 8, N 9. – P. 1087-1096.
 41. Chang Y.F., Wang Y., Cauley R.K., Gao X.M. Chronic L-lysine develops anti-pentylentetrazol tolerance and reduces synaptic GABAergic sensitivity // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – Vol. 233, N 2-3. – P. 209-217.

42. Crawford D.H., Chen S., Boyd C.A.R. Cationic amino acid transport in human T lymphocytes is markedly increased in the CD45RA, CD8+ population after activation // *Immunology*. – 1994. – Vol. 82. – P. 357-360.
43. Dancis J., Hutzler J. The metabolism of D- and L-pipecolic acid in the rabbit and rat // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1981. – Vol. 675, N 3-4. – P. 411-415.
44. Dancis J., Hutzler J. Comparative rates of metabolism of pipecolic acid in several animal species // *Comp. Biochem. Physiol. B*. – 1982. – Vol. 73, N 4. – P. 1011-1012.
45. Dancis J., Hutzler J., Cox R.P. Familial hyperlysinemia: enzyme studies, diagnostic methods, comments on terminology // *Am. J. Hum. Genet.* – 1979. – Vol. 31, N 3. – P. 290-299.
46. Dancis J., Hutzler J., Woody N.C., Cox R.P. Multiple enzyme defects in familial hyperlysinemia // *Pediatr. Res.* – 1976. – Vol. 10, N 7. – P. 686-691.
47. Dasgupta S., Chandran V., Bhinge A. et al. Role of L-lysine HCl in adoptive immune therapy towards development of suitable tuberculosis vaccination // *Indian J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 42, N 8. – P. 758-765.
48. Dasgupta S., Bhinge A., Chandran V. et al. Role of L-lysine HCl in immunopotentialization towards development of suitable tuberculosis vaccination // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21, N 32. – P. 4722-4727.
49. Dunn A.J., Rees H.D., Iuvone P.M. ACTH and the stress-induced changes of lysine incorporation into brain and liver proteins // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1978. – Vol. 8, N 4. – P. 455-465.
50. Feigenbaum P., Chang Y.F. Pipecolic acid antagonizes barbiturate-enhanced GABA binding to bovine brain membranes // *Brain Res.* – 1986. – Vol. 372, N 1. – P. 176-179.
51. Flodin N.W. The metabolic roles, pharmacology, and toxicology of lysine // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1997. – Vol. 16, N 1. – P. 7-21.
52. Fountain S.J., North R.A. A C-terminal lysine that controls human P2X4 receptor desensitization // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, N 22. – P. 15044-15049.
53. Fujita T., Hada T., Higashino K. Origin of D- and L-pipecolic acid in human physiological fluids: a study of the catabolic mechanism to pipecolic acid using the lysine loading test // *Clin. Chim. Acta*. – 1999. – Vol. 287, N 1-2. – P. 145-156.
54. Fujita T., Fujita M., Kodama T. et al. Determination of D- and L-pipecolic acid in food samples including processed foods // *Ann. Nutr. Metab.* – 2003. – Vol. 47. – P. 165-169.
55. Gao X.M., Chang Y.F. Enhancement of benzodiazepine receptor binding by L-lysine is chloride-dependent and due to increase in binding affinity // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 173, N 2-3. – P. 197-200.
56. Griffith R.S., De Long D.C., Nelson J.D. Relation of arginine-lysine antagonism to Herpes simplex growth in tissue culture // *Chemotherapy*. – 1981. – Vol. 27. – P. 209-213.
57. Griffith R.S., Norins A.L., Kagan C. A multicentered study of lysine therapy in Herpes simplex infection // *Dermatologica*. – 1978. – Vol. 156. – P. 257-267.
58. Griffith R.S., Walsh D.E., Myrmet K.H. et al. Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection. Treatment and prophylaxis // *Dermatologica*. – 1987. – Vol. 175. – P. 183-190.
59. He M. Pipecolic acid in microbes: biosynthetic routes and enzymes // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* – 2006. – Vol. 33, N 6. – P. 401-407.
60. Ishikawa E., Imagawa M., Hashida S. et al. Enzyme-labeling of antibodies and their fragments for enzyme immunoassay and immunohistochemical staining // *J. Immunoassay*. – 1983. – Vol. 4, N 3. – P. 209-227.
61. Jezova D., Makatsori A., Duncko R. et al. High trait anxiety in healthy subjects: association with low neuroendocrine responses during psychosocial stress // *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2004. – N 28. – P. 1331-1336.
62. Jezova D., Makatsori A., Smriga M. et al. Subchronic treatment with amino acid mixture of L-lysine and L-arginine modifies neuroendocrine activation during psychosocial stress in subjects with high trait anxiety // *Nutr. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8, N 3. – P. 155-160.
63. Kase Y., Takahama K., Hashimoto T. et al. Electrophoretic study of pipecolic acid, a biogenic imino acid, in the mammalian brain // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 193. – P. 608-613.
64. Kontos H.A., Wei E.P. Cerebral arteriolar dilations by KATP channel activators need L-lysine or L-arginine // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, N 2. – P. 974-981.
65. Kusakabe H., Kodama K., Kuninaka A. et al. A new antitumor enzyme, L-lysine alpha-oxidase from *Trichoderma viride*. Purification and enzymological properties // *J. Biol. Chem.* – 1980. – Vol. 255, N 3. – P. 976-981.
66. Magrum L.J., Teh P.S., Kreiter M.R. et al. Transfer ribonucleic acid charging in rat brain after consumption of amino acid-imbalanced diets // *Nutr. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5, N 2. – P. 125-130.
67. Rao V.V., Chang Y.F. L-pipecolic acid metabolism in human liver: detection of L-pipecolate

- oxidase and identification of its reaction product // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1990. – Vol. 1038, N 3. – P. 295-299.
68. Rao V.V., Chang Y.F. Assay for L-pipecolate oxidase activity in human liver: detection of enzyme deficiency in hyperpipecolic acidaemia // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1992. – Vol. 1139, N 3. – P. 189-195.
69. Rao V.V., Tsai M.J., Pan X., Chang Y.F. L-pipecolic acid oxidation in rat: subcellular localization and developmental study // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1993. – Vol. 1164, N 1. – P. 29-35.
70. Rees H.D., Dunn A.J. The role of the pituitary-adrenal system in the footshock-induced increase of [3H]lysine incorporation into mouse brain and liver proteins // *Brain Res.* – 1977. – Vol. 120, N 2. – P. 317-325.
71. Singh B.B., Udani J., Vinjamury S.P. et al. Safety and effectiveness of an L-lysine, zinc, and herbal-based product on the treatment of facial and circumoral herpes // *Altern. Med. Rev.* – 2005. – Vol. 10, N 2. – P. 123-127.
72. Smriga M., Torii K. Metabolic interactions between restraint stress and L-lysine: the effect on urea cycle components // *Amino Acids.* – 2003. – Vol. 24, N 4. – P. 435-437.
73. Smriga M., Torii K. L-lysine acts like a partial serotonin receptor 4 antagonist and inhibits serotonin-mediated intestinal pathologies and anxiety in rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, N 26. – P. 15370-15375.
74. Smriga M., Mori M., Torii K. Circadian release of hypothalamic norepinephrine in rats in vivo is depressed during early L-lysine deficiency // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, N 6. – P. 1641-1643.
75. Smriga M., Kameishi M., Uneyama H., Torii K. Dietary L-lysine deficiency increases stress-induced anxiety and fecal excretion in rats // *J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132, N 12. – P. 3744-3746.
76. Smriga M., Ghosh S., Mouneimne Y. et al. Lysine fortification reduces anxiety and lessens stress in family members in economically weak communities in Northwest Syria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, N 22. – P. 8285-8288.
77. Srinongkote S., Smriga M., Nakagawa K., Toride Y. A diet fortified with L-lysine and L-arginine reduces plasma cortisol and blocks anxiogenic response to transportation in pigs // *Nutr. Neurosci.* – 2003. – Vol. 6, N 5. – P. 283-289.
78. Tanphaichitr V., Broquist H.P. Role of lysine and ϵ -N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat // *J. Biol. Chem.* – 1973. – Vol. 248, N 6. – P. 2176-2181.
79. Torii K., Yokawa T., Tabuchi E. et al. Recognition of deficient nutrient intake in the brain of rats with the L-lysine deficiency monitored by functional magnetic resonance imaging, electrophysiologically and behaviorally // *Amino Acids.* – 1996. – N 10. – P. 73-81.
80. Uhe A.M., Collier G.R., O'Dea K. A comparison of the effects of beef, chicken and fish protein on satiety and amino acid profiles in lean male subjects // *J. Nutr.* – 1992. – Vol. 122, N 3. – P. 467-472.
81. Vianey-Liaud C., Divry P., Poinas C., Mathieu M. Lysine metabolism in man // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 1991. – Vol. 49, N 1. – P. 18-26.
82. Wickwire B.M., Wagner C., Broquist H.P. Pipecolic acid biosynthesis in *Rhizoctonia leguminicola*. II. Saccharopine oxidase: a unique flavin enzyme involved in pipecolic acid biosynthesis // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, N 25. – P. 14748-14753.
83. Wickwire B.M., Harris C.M., Harris T.M. et al. Pipecolic acid biosynthesis in *Rhizoctonia leguminicola*. I. The lysine, saccharopine, Δ^1 -piperidine-6-carboxylic acid pathway // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, N 25. – P. 14742-14747.

Исследование аминокислотной активности лакто- и бифидобактерий в процессе ферментации

Людмила Э. Глаголева¹
Михаил И. Корыстин¹
Александр А. Родионов¹ rodionovast@mail.ru
Наталья А. Пастухова¹

¹ кафедра сервиса и ресторанного бизнеса, Воронеж. гос. ун-т. инж. техн., пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394066, Россия

Реферат. В работе оценена роль лакто- и бифидобактерий как источника аминокислот, являющихся структурным элементом ряда биологически активных веществ, продуцируемых индигенной микрофлорой организма человека и участвующих в разнообразных обменных процессах организма хозяина. Исследования аминокислотной активности консорциума бифидобактерий, состоящего из *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4* или лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus* проводили по окончании процесса ферментации молока с исходной титруемой кислотностью 19 °Т при температуре 38–40 °С в течение 12–16 часов до достижения титруемой кислотности 85–10 °Т, образования плотного геля и накопления биомассы бифидобактерий или лактобактерий до концентраций не менее 10⁹ КОЕ/г. Массовую долю белка определяли методом Кьельдаля, аминокислотный состав - методом ионообменной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence. В результате проведенной ферментации исследуемых систем было установлено увеличение массовой доли белка в продукте, что свидетельствует о накоплении белков бактериального происхождения – для консорциума бифидобактерий – в количестве 1%, для лактобактерий в количестве – 0,2%. При ферментации *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4* установлен следующий ряд преимущественного синтеза аминокислот: аланин, глутаминовая кислота, метионин, глицин, гистидин, серин, треонин, тирозин, валин, пролин. При ферментации *Lactobacillus casei rhamnosus* установлен преимущественный синтез метионина, аланина, глутаминовой кислоты, аргинина, серина, гистидина, треонина, валина, изолейцина, лейцина, тирозина, триптофана. Полученные данные необходимы для оценки коррекции пищевого статуса при введении в рацион пробиотических продуктов с использованием данного консорциума бифидобактерий или лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus* в организации детского, геронтологического, профилактического и диетического питания.

Ключевые слова: бифидобактерии, лактобактерии, ферментированные молочные продукты, заменимые, незаменимые аминокислоты

Study amino acid activity lacto-, bifidobacteria during fermentation

Lyudmila E. Glagoleva¹
Mikhail I. Korystin¹
Aleksandr A. Rodionov¹ rodionovast@mail.ru
Natalia A. Pastukhova¹

¹ service and restaurant business department, Voronezh state university of engineering technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394066, Russia

Summary. The paper evaluated the role of lactobacilli and bifidobacteria, as a source of amino acids, are the building blocks of a number of biologically active substances produced by the indigenous microflora of the human body and involved in various metabolic processes of the host organism. Research Consortium bifidobacteria amino activity consisting of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4* or *Lactobacillus casei rhamnosus* carried *Lactobacillus* after fermentation of milk with initial acidity titrated 19 °T at 38–40 °C for 12–16 hours until the titratable acidity 85–100 °T, dense gel formation and accumulation of biomass of bifidobacteria and lactobacilli to a concentration of not less than 10⁹ cfu/g. The mass proportion of protein was determined by the Kjeldahl method, the amino acid composition – by ion exchange chromatography using the liquid chromatography Shimadzu LC-20 Prominence. As a result of fermentation was investigated systems installed increasing mass fraction of protein in the product, indicating that the accumulation of bacterial proteins – for bifidobacteria consortium - in an amount of 1%, in an amount of lactobacilli to – 0.2%. Fermentation *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4* installed next row preferential synthesis of amino acids: alanine, glutamic acid, methionine, glycine, histidine, serine, threonine, tyrosine, valine, proline. Fermentation *Lactobacillus casei rhamnosus* installed advantageous synthesis of methionine, alanine, glutamic acid, arginine, serine, histidine, threonine, valine, isoleucine, leucine, tyrosine, tryptophan. The data needed to assess the nutritional status of correction, when introduced into the diet of probiotic products with this consortium of bifidobacteria or lactobacilli *Lactobacillus casei rhamnosus* in the organization of children, gerontology, and preventive diet.

Keywords: bifidobacterium, lactobacillus, fermented dairy products, nonessential, essential amino acids

Для цитирования

Глаголева Л. Э., Корыстин М. И., Родионов А. А., Пастухова Н. А. Исследование аминокислотной активности лакто- и бифидобактерий в процессе ферментации // Вестник ВГУИТ. 2016. № 4. С. 160–165. doi:10.20914/2310-1202-2016-4-160-165

For citation

Glagoleva L. E., Korystin M. I., Rodionov A. A., Pastukhova N. A. Study amino acid activity lacto-, bifidobacteria during fermentation. *Vestnik VSUET* [Proceedings of VSUET]. 2016. no. 4. pp. 160–165. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2016-4-160-165

Введение

Нормофлора человека в результате многообразия клеточного метаболизма бактерий различных групп и штаммов, входящих в ее состав, выполняет многообразные функции в морфогенезе и деятельности различных систем организма человека. В данных процессах участвуют ферменты, витамины, гормоны, экзо- и эндотоксины, а также различные соединения, обладающие биологической активностью, продуцируемые индигенной микрофлорой, населяющей различные биотопы хозяина. Установлены факторы, негативно, влияющие на численность и активность микробиоты, а также отрицательные последствия дисбактериозов: ослабление иммунного статуса организма, нарушение кроветворения, снижение детоксикационной функции кишечника, трансформация проканцерогенных веществ в канцерогенные, повреждение слизистой кишечника с последующим перерождением в опухолевые клетки [1–5]. Доказанное важное значение лакто- и бифидобактерий в гомеостазе и поддержании здоровья организма человека определяет актуальность разработки новых технических и технологических решений в области проектирования продуктов питания [6]. В настоящее время обогащение пищевых продуктов пробиотическими микроорганизмами превышает концентрации, ранее принятые стандартами по производству кисломолочной продукции – 10^6 КОЕ/мл. В настоящее время пищевая промышленность представляет ассортимент продуктов, содержащих 10^7 – 10^9 КОЕ/мл – «Бифишка», «Нарине», «Нарине форте», разработана линейка продуктов – бактериальных концентратов, содержащих не менее 10^9 КОЕ/мл лакто- и бифидобактерий, полученных на основе заквасок прямого внесения – консорциумов микроорганизмов производства ООО «Биопродукт»: «Бифилиюкс», «Иммунолакт», «Лактиналь», «Биоматрикс». Достижение указанных концентраций бактерий в активной форме приводит к возрастанию массовой доли белка в продукте и изменению его аминокислотного состава. Накопление аминокислот бактериального происхождения является важным критерием для оценки количества продуктов микробного биосинтеза – биологически активных веществ, продуцируемых бифидофлорой. Исследование изменений аминокислотного состава и оценка биологической ценности молочных ферментированных продуктов с высоким содержанием биомассы пробиотической микрофлоры – актуальная научная задача.

Цель данной работы – исследование процесса накопления аминокислот в результате ферментации молока консорциумом бифидобактерий, состоящим из *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4* и лактобактериями *Lactobacillus casei rhamnosus*.

Материалы и методы

Ферментацию молока с исходной титруемой кислотностью $19^\circ T$ осуществляли консорциумом бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4* или *Lactobacillus casei rhamnosus* при температуре 38 – $40^\circ C$ в течение 12 – 16 часов до достижения титруемой кислотности 85 – $100^\circ T$, образования плотного геля и накопления биомассы бифидобактерий или лактобактерий до концентраций не менее 10^9 КОЕ/г. Массовую долю белка определяли методом Къельдаля, аминокислотный состав ферментированных систем определяли методом ионообменной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной ферментации исследуемых систем было установлено увеличение массовой доли белка в продукте, что свидетельствует о накоплении белков бактериального происхождения – для консорциума бифидобактерий – в количестве 1% , для лактобактерий в количестве – $0,2\%$.

Изменение аминокислотного состава по незаменимым и заменимым аминокислотам для исследуемых консорциумов представлено на рисунках 1–4.

Из экспериментальных результатов, представленных на рисунках 1–4, видно, что изменение профиля аминокислот специфично для исследуемого консорциума бифидобактерий и для исследуемого штамма лактобактерий, что свидетельствует об уникальной метаболической активности исследуемых микроорганизмов в процессе ферментации.

Сравнительный градиент изменения концентраций отдельных аминокислот отражен на рисунке 5.

Изменение аминокислотного профиля исследуемых ферментированных систем влечет изменение не только их функциональных свойств, исследование которых затруднительно вследствие многообразия корректируемых функций, но и изменение биологической ценности ферментированных продуктов (таблица 1).

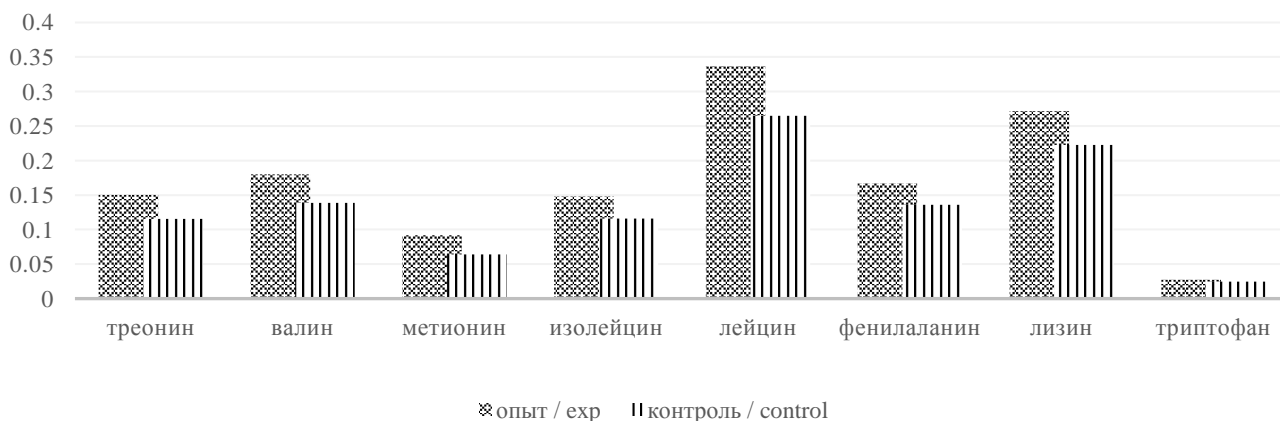


Рисунок 1. Содержание незаменимых аминокислот в молочной среде, ферментированной консорциумом *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* Y-4

Figure 1. The content of essential amino acids in breast environment, fermented consortium *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* Y-4

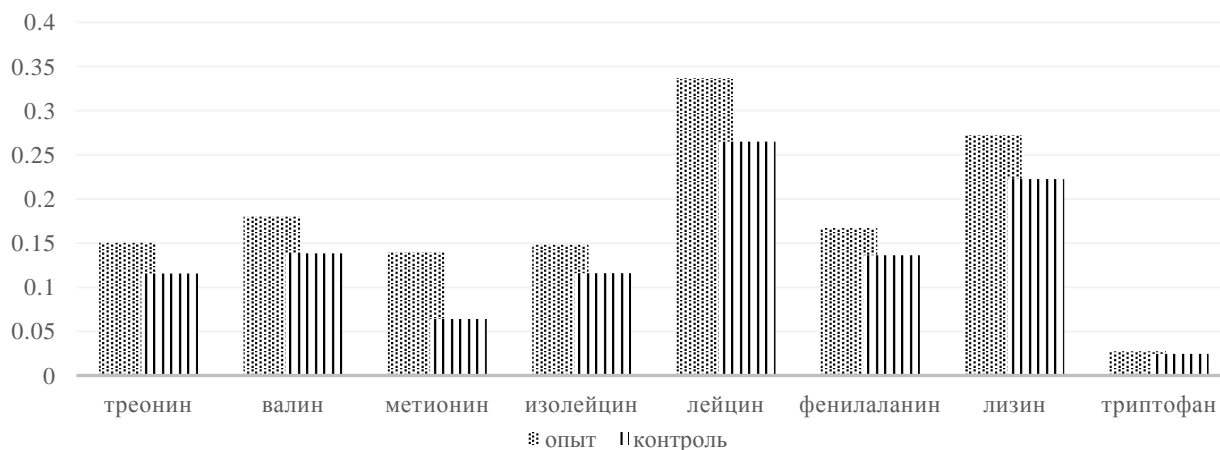


Рисунок 2. Содержание незаменимых аминокислот в молочной среде, ферментированной штаммом *Lactobacillus casei rhamnosus*

Figure 2. The content of essential amino acids in the medium of lactic acid fermented strain *Lactobacillus casei rhamnosus*

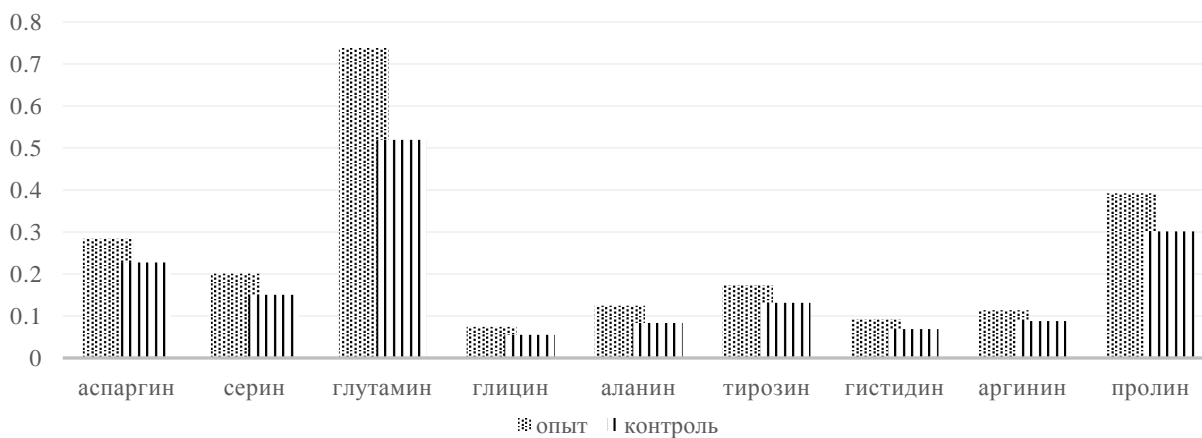


Рисунок 3. Содержание заменимых аминокислот в молочной среде, ферментированной консорциумом *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* Y-4

Figure 3. The content of amino acids in breast environment, fermented consortium *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* Y-4

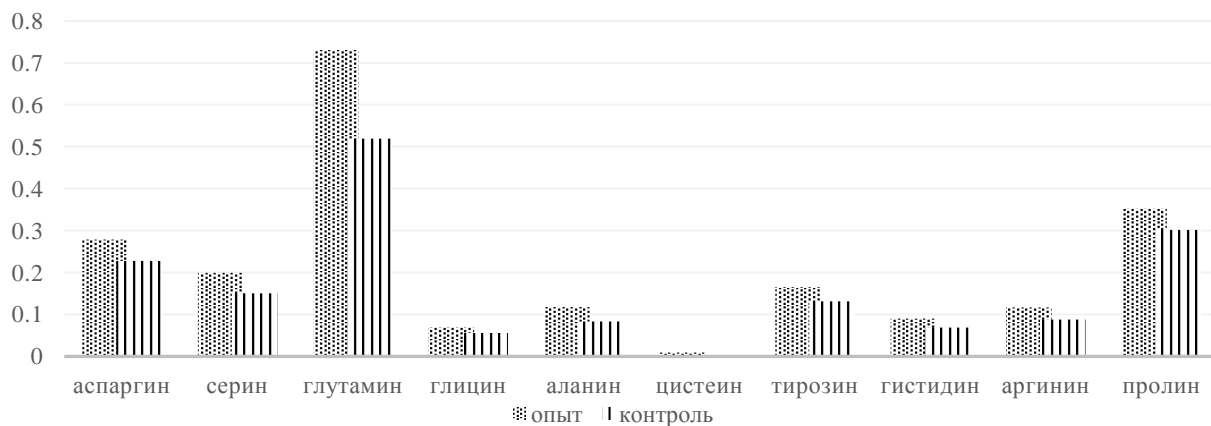


Рисунок 4. Содержание заменимых аминокислот в молочной среде, ферментированной штаммом *Lactobacillus casei rhamnosus*

Figure 4. The content of amino acids in the milk medium fermented strain *Lactobacillus casei rhamnosus*

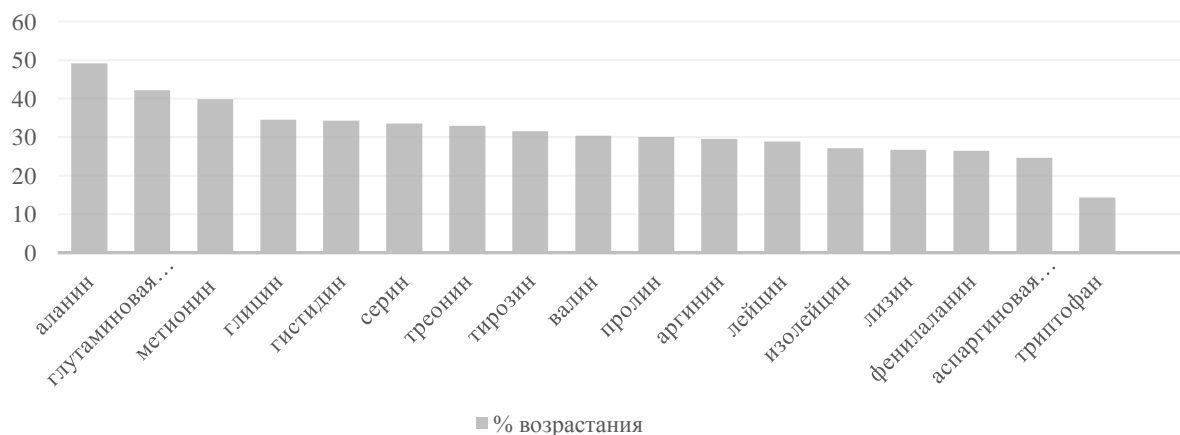


Рисунок 5. Профиль изменения количества аминокислот при ферментации консорциумом *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4*

Figure 5. Profile change number of amino acids in the fermentation consortium *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum Y-4*

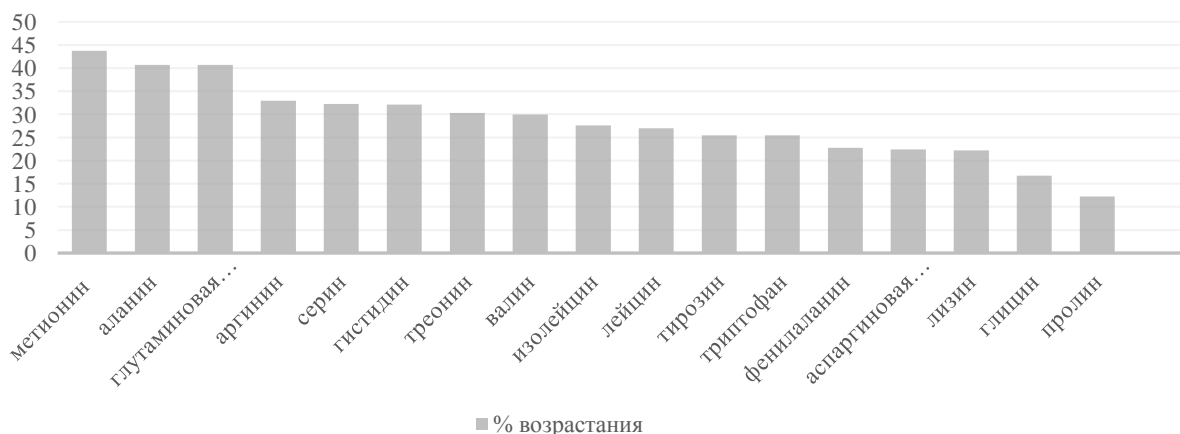


Рисунок 6. Профиль изменения количества аминокислот при ферментации штаммом *Lactobacillus casei rhamnosus*

Figure 6. Profile change number of amino acids in the fermentation of a strain of *Lactobacillus casei rhamnosus*

Аминокислотный скор ферментированных продуктов

Table 1

Amino acid swift fermented products

Незаменимые аминокислоты / Essential amino acids	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> Y-4	<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i>	Контроль Control
	Опыт experiment	Опыт experiment	
Треонин / Threonine	109,6	107,5	82,5
Валин / Valine	103,2	102,8	77,2
Изолейцин / Isoleucine	105,2	105,7	82,8
Лейцин / Leucine	139,4	137,2	108,1
Лизин / Lysine	146,5	141,0	115,6
Триптофан / Tryptophan	80,0	79,0	70,0
Метионин + цистеин / Methionine + Cysteine	73,1	82,6	52,3
Фенилаланин + тирозин / Phenylalanine + tyrosine	164,3	158,2	127,2

Полученные результаты свидетельствуют, что в результате ферментации консорциумом бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis* или штаммом *Lactobacillus casei rhamnosus* происходит неравномерное накопление аминокислот, входящих в состав синтезируемых микроорганизмами веществ белковой природы, обладающих различной биологической ценностью и функциональным воздействием на организм.

При ферментации *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* Y-4 установлен преимущественный синтез таких аминокислот как: треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, лизин, триптофан, аспарагиновая кислота + аспарагин, серин, глутаминовая кислота + глутамин, тирозин, гистидин, аргинин, пролин.

При ферментации *Lactobacillus casei rhamnosus*: треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, лизин, триптофан,

аспарагиновая кислота + аспарагин, серин, глутаминовая кислота + глутамин, цистеин, тирозин, гистидин, аргинин, пролин.

Заключение

Установлена разница аминокислотной активности исследуемого консорциума бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* Y-4 и штамма *L. casei rhamnosus* при ферментации молока до достижения концентрации пробиотической микрофлоры не менее 10^9 КОЕ/мл, что может выражаться в формировании различных функциональных биокорректирующих свойств биопродуктов, производимых с применением данных микроорганизмов, что обуславливает необходимость разработки и внедрения комплексных схем применения ферментированных продуктов в терапевтических целях с учетом метаболической аминокислотной активности различных консорциумов.

ЛИТЕРАТУРА

1 Loiko N.G., Kozlova A.N., Nikolaev Y.A., Gal'chenko V.F. et al. Changes in the phase variant spectra in the populations of lactic acid bacteria under antibiotic treatment // *Microbiology (Mikrobiologiya)*. 2014. V. 83. № 3. P. 195–204.

2 Олескин А.В., Шендеров Б.А. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейробиологии // *Вестник восстановительной медицины*. 2013. № 1. С. 60–67.

3 Калюжин О.В., Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Ананьев Д.П. и др. Бцион 3 в профилактике послеоперационных осложнений и коррекции расстройств иммунной системы и кишечной микробиоты у больных колоректальным раком // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2013. № 1. С. 52–54.

4 Roberfroid M.B. Prebiotics: the concept revisited // *J. Nutr.* 2007. V. 137. № 3. P. 830–837.

5 Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota // *Ann Nutr Metab.* 2011. V. 58. № 2. P. 44–52.

6 Глаголева Л.Э., Рясина Л.О., Родионов А.А., Пастухова Н.А. Перспективы инновационных продуктов здорового питания на основе БАД «Витазар» // *Вестник Воронежского Государственного университета инженерных технологий* 2016. № 1 (67). С. 122–127.

REFERENCES

1 Loiko N.G., Kozlova A.N., Nikolaev Y.A., Gal'chenko V.F. et al. Changes in the phase variant spectra in the populations of lactic acid bacteria under antibiotic treatment. *Microbiology (Mikrobiologiya)*. 2014, vol. 83, no. 3, pp. 195–204.

2 Oleskin A.V., Shenderov B.A., Biopolitics, human microbiota and neurochemistry. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny* [Journal of rehabilitation medicine] 2013, no. 1, pp. 60–67. (in Russian)

3 Kalyuzhin O.V., Bunyatyan K.A., Inviyaeva E.V. Bion 3 in the prevention of post-operative complications, and disorders of the immune system correction and intestinal microbiota in patients with colorectal cancer. *Chelovek I ego zdorov'e* [Kursk scientific-practical herald "Persons and his health"] 2013, no. 1, pp. 52–54. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила Э. Глаголева д. т. н., профессор, кафедра сервиса и ресторанного бизнеса, Воронежский государственный университет инженерных технологий, пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394066, Россия,

Михаил И. Корыстин к. т. н., доцент, кафедра сервиса и ресторанного бизнеса, Воронежский государственный университет инженерных технологий, пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394066, Россия,

Александр А. Родионов аспирант, кафедра сервиса и ресторанного бизнеса, Воронежский государственный университет инженерных технологий, пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394066, Россия, rodionovast@mail.ru

Наталья А. Пастухова студент, кафедра сервиса и ресторанного бизнеса, Воронежский государственный университет инженерных технологий, пр-т Революции, 19, г. Воронеж, 394066, Россия,

КРИТЕРИЙ АВТОРСТВА

Людмила Э. Глаголева предложила методику проведения эксперимента

Михаил И. Корыстин консультация в ходе исследования

Александр А. Родионов написал рукопись, корректировал её до подачи в редакцию и несёт ответственность за плагиат

Наталья А. Пастухова обзор литературных источников по исследуемой проблеме

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПОСТУПИЛА 31.10.2016

ПРИНЯТА В ПЕЧАТЬ 18.11.2016

4 Roberfroid M.B. Prebiotics: the concept revisited. *J. Nutr.*, 2007, vol. 137, no. 3, pp. 830–837.

5 Backhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab.*, 2011, no. 58, vol. 2, pp. 44–52.

6 Glagoleva L.E., Ryaskina L.O., Rodionov A.A., Pastukhov N.A. Prospects of innovative products on the basis of a healthy diet supplement "Vitazar". *Vestnik VGUIT*. [Proceedings of Voronezh State University engineering technology] 2016, no. 1 (67), pp. 122–127. (in Russian)

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyudmila E. Glagoleva doctor of technical sciences, professor, service and restaurant business department, Voronezh state university of engineering technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394066, Russia,

Mikhail I. Korystin candidate of technical sciences, assistant professor, service and restaurant business department, Voronezh state university of engineering technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394066, Russia,

Aleksandr A. Rodionov graduate student, service and restaurant business department, Voronezh state university of engineering technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394066, Russia, rodionovast@mail.ru

Natalia A. Pastukhova student, service and restaurant business department, Voronezh state university of engineering technologies, Revolution Av., 19 Voronezh, 394066, Russia,

CONTRIBUTION

Lyudmila E. Glagoleva proposed a scheme of the experiment

Mikhail I. Korystin consultation during the study

Aleksandr A. Rodionov wrote the manuscript, correct it before filing in editing and is responsible for plagiarism

Natalia A. Pastukhova review of the literature on an investigated problem

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

RECEIVED 10.31.2016

ACCEPTED 11.18.2016