

Гипергликемическая петля как первый функциональный этап митохондриально-метаболического каскада: от анаэробного гликолиза до центральной дисрегуляции аппетита

Автор: Дмитрий Варзегов, научная группа BIONECTICA, Красноярск

Тип статьи: Теоретический обзор / Гипотеза

Введение: клинический парадокс

Пациент с метаболическим синдромом голоден. Лабораторно у него — гипергликемия натощак 7.2 ммоль/л, постпрандиально — до 11 ммоль/л, инсулин сыворотки повышен в 2–3 раза. С позиции классической эндокринологии абсурдно: уровень глюкозы в крови избыточен, инсулина — более чем достаточно, однако гипоталамус продолжает генерировать сигнал «дефицит энергии», и пациент вновь тянется к пище. Пульсоксиметр показывает сатурацию 97%; газы артериальной крови — в норме. В предыдущей публикации цикла [1] было показано, что за этим парадоксом стоит тканевая гипоксия без гипоксемии — многоуровневое нарушение проведения и потребления кислорода от эритроцита до митохондрии.

Настоящая работа посвящена следующему логическому этапу: как именно дефицит кислорода в ткани — даже если он не абсолютный, а функциональный — переводит метаболизм в режим, который не только поддерживает гипергликемию, но и формирует самоподдерживающуюся гипергликемическую петлю. Эта петля, с биохимической точки зрения, является первым функциональным циклом митохондриально-метаболического каскада (ММК), непосредственно подготавливающим почву для обратного транспорта электронов (RET) и окислительного взрыва на следующих стадиях.

Мы последовательно рассмотрим четыре ключевых механизма, формирующих петлю, и один механизм-связку со следующей стадией каскада, с указанием уровня доказательности для каждого.

1. Метаболический переключатель: почему дефицит АТФ запускает анаэробный гликолиз вопреки присутствию кислорода

Уровень доказательности — высокий.

При нормальном снабжении кислородом одна молекула глюкозы в цикле Кребса и дыхательной цепи даёт 30–32 молекулы АТФ. Однако в условиях тканевой гипоксии (даже относительной, описанной в [1]) митохондриальное окисление тормозится. Клетка переключается на анаэробный гликолиз:



Выход АТФ падает в 15–16 раз. Этот феномен известен как эффект Варбурга [2] — аэробный гликолиз, при котором клетка продолжает превращать глюкозу в лактат даже в присутствии кислорода. Его молекулярной основой является активация гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 α , стабилизирующегося не только при снижении рO₂, но и при накоплении сукцината и активных форм кислорода (псевдогипоксия) [3]. HIF-1 α активирует транскрипцию гликолитических ферментов (гексокиназа II, пируваткиназа M2, лактатдегидрогеназа A) и одновременно подавляет пируватдегидрогеназный комплекс, блокируя вход пирувата в цикл Кребса.

Следствием является парадокс: клетка испытывает энергетический голод при нормальной или даже повышенной концентрации глюкозы в крови. АТФ-зависимые процессы (ионные насосы, фосфорилирование сигнальных белков) страдают; активируется AMP-активируемая протеинкиназа (АМРК) — главный сенсор клеточного энергодифицита.

Статус: молекулярный каскад HIF-1 α → гликолитические ферменты детально охарактеризован; его вклад в метаболический синдром подтверждён многочисленными исследованиями [4].

2. Лактат и цикл Кори: как продукт гликолиза становится топливом для глюконеогенеза и поддерживает гипергликемию

Уровень доказательности — высокий.

Лактат, образующийся в скелетных мышцах, жировой ткани и других инсулинозависимых тканях, не является метаболическим тупиком. Через цикл Кори [5] он транспортируется кровотоком в печень, где в процессе глюконеогенеза вновь превращается в глюкозу. Реакция суммарно требует 6 макроэргических фосфатных связей на одну молекулу глюкозы и обслуживается преимущественно за счёт окисления жирных кислот в гепатоцитах.

В норме цикл Кори — физиологический механизм рециркуляции лактата. При хронической тканевой гипоксии, однако, его активность патологически возрастает по двум причинам:

- Массивный поток лактата из гипоксичных тканей — мышцы и жировая ткань выбрасывают лактат в количествах, существенно превышающих норму [6];
- Гиперглюкагонемия и инсулинорезистентность печени — глюконеогенез растормаживается и продолжается даже на фоне гипергликемии [7].

Возникает парадоксальная ситуация: печень активно синтезирует глюкозу из лактата, произведённого из глюкозы же, поднимая и без того повышенный уровень гликемии. Энергетически это крайне расточительно — суммарный выход АТФ на один оборот цикла «гликолиз в мышце → глюконеогенез в печени → глюкоза в мышцу» отрицателен, — но гипоталамус реагирует не на гликемию, а на энергетический статус клеток [8], который остаётся низким из-за исходного дефицита окислительного фосфорилирования.

Статус: механизм цикла Кори и его гиперактивация при метаболическом синдроме подтверждены изотопными методами с меченой глюкозой и лактатом [6]. Количественный вклад цикла Кори в поддержание гипергликемии оценивается в 20–40% от общего глюконеогенеза.

3. Гипоталамическая дисрегуляция: почему мозг «не видит» гипергликемию и продолжает командовать «есть»

Уровень доказательности — средний (экспериментальные модели и косвенные клинические данные).

Регуляция аппетита осуществляется в аркуатном ядре гипоталамуса, где две популяции нейронов — POMC (проопиомеланокортиновые, анорексигенные) и AgRP/NPY (агути-родственный пептид/нейропептид Y, орексигенные) — интегрируют гормональные и метаболические сигналы. Основные сигналы насыщения: лептин (из адипоцитов) и инсулин (из поджелудочной железы). Оба гормона в норме активируют POMC-нейроны и подавляют AgRP/NPY, снижая аппетит.

При ожирении и метаболическом синдроме развивается центральная лептино- и инсулинорезистентность. Её механизмы многообразны:

1. Нарушение транспорта гормонов через гематоэнцефалический барьер — гипертриглицеридемия и гиперлептинемия насыщают транспортёры, снижая доставку лептина к аркуатному ядру [9].
2. Воспалительное повреждение рецепторов — микроглиоз гипоталамуса, активируемый насыщенными жирными кислотами и циркулирующими цитокинами (IL-1 β , TNF- α), ведёт к нитрированию тирозиновых остатков лептиновых и инсулиновых рецепторов, нарушая проведение сигнала [10, 11].
3. AMPK-зависимая сенсорика энергодефицита — снижение АТФ в нейронах (следствие тканевой гипоксии мозга? либо отражение системного энергодефицита) активирует AMPK, которая стимулирует AgRP/NPY-нейроны даже при высоком уровне лептина [12].

В результате гипоталамус интерпретирует гипергликемию и гиперлептинемия как состояние «энергетического голода» и продолжает генерировать орексигенный сигнал. Пациент переедает, несмотря на объективный избыток энергии. Это замыкает поведенческую часть петли: переедание → гипергликемия → гиперинсулинемия → воспаление → усугубление центральной резистентности → дальнейшее переедание.

Статус: существование гипоталамической лептинорезистентности подтверждено экспериментально на животных моделях [10]; у людей прямые доказательства ограничены визуализационными исследованиями (MPT-признаки глиоза аркуатного ядра коррелируют с ИМТ) [11]. Причинно-следственная связь «тканевая гипоксия → гипоталамическая дисрегуляция» остаётся гипотетической и требует дальнейшей верификации.

4. Мобилизация железа: лактат-ацидоз как триггер высвобождения Fe^{2+} и связь со следующей стадией каскада

Уровень доказательности — правдоподобная гипотеза с экспериментальной поддержкой *in vitro*.

Лактат-ацидоз, сопровождающий хронический анаэробный гликолиз, выполняет не только роль маркера, но и активного участника патогенеза. Один из наиболее значимых, но недооценённых эффектов ацидоза — мобилизация ионов двухвалентного железа (Fe^{2+}) из ферритина [13].

Ферритин — основной белок депонирования железа — высвобождает Fe^{2+} при снижении рН. В физиологических условиях это регулируемый процесс, обеспечивающий доступность железа для синтеза гемоглобина и ферментов. Однако при хроническом тканевом ацидозе (рН в интерстиции может снижаться до 6.8–7.0 в участках выраженной гипоксии) высвобождение становится избыточным. Свободное Fe^{2+} — мощный прооксидант, катализирующий реакцию Фентона:



Таким образом, лактат-ацидоз не просто пассивный спутник гипоксии — он активно подготавливает биохимическую среду для окислительного взрыва. Гидроксильный радикал $\bullet\text{OH}$ является наиболее реакционноспособным из активных форм кислорода (период полураспада $\sim 10^{-9}$ с) и, как было показано в предыдущих работах по ММК-модели [14], способен окислять тиоловые группы митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP), инициируя каскад митохондриального повреждения.

Данный механизм служит функциональным мостом между стадией 1 (гипергликемическая петля) и стадией 2 (RET и генерация АФК) митохондриально-метаболического каскада: накопление лактата и мобилизация железа создают условия, при которых даже умеренная продукция супероксида при RET может быть многократно усилена через реакцию Фентона с образованием $\bullet\text{OH}$.

Статус: *in vitro* данные убедительны; количественная оценка мобилизации железа *in vivo* у пациентов с метаболическим синдромом и прямая демонстрация ускорения реакции Фентона в тканях затруднены методически. Исследования лабильного пула железа в тканях (методом флуоресцентных зондов, таких как calcein-AM) единичны [15].

5. Структура петли и пороговый характер перехода

Объединяя описанные механизмы, гипергликемическая петля может быть представлена как замкнутый контур:

Тканевая гипоксия (Стадия 0) → ↓ АТФ, активация AMPK + HIF-1α → анаэробный гликолиз, лактат-ацидоз → гипоталамический сигнал голода (несмотря на гипергликемию) → избыточное потребление углеводов → гипергликемия, гиперинсулинемия → воспаление, центральная резистентность → усугубление тканевой гипоксии (через сосудистые механизмы, описанные в [1]) → повторение цикла.

Важнейшее свойство этой петли — пороговый характер. В норме энергетический гомеостат способен компенсировать эпизодические отклонения: разовый приём высокоуглеводной пищи не запускает порочный круг, потому что системы окислительного фосфорилирования справляются с нагрузкой, а гипоталамус сохраняет чувствительность к лептину. Однако если тканевая гипоксия уже существует (вследствие длительного ожирения, гиподинамии, генетической предрасположенности), то та же углеводная нагрузка падает на «подготовленную почву» — и петля замыкается.

С этого момента метаболический синдром перестаёт быть состоянием, которое можно объяснить просто «дисбалансом калорий». Он становится самоподдерживающимся патологическим контуром, где каждый оборот цикла углубляет митохондриальную дисфункцию, наращивает пул свободного железа и приближает момент, когда даже умеренная стимуляция RET приведёт к неконтролируемому окислительному повреждению [14].

6. Клинические маркеры и возможность раннего распознавания петли

Предложенная модель позволяет выделить ряд лабораторных и клинических признаков, указывающих на то, что гипергликемическая петля активна:

- Повышенный лактат натошак (>2.0 ммоль/л) — свидетельствует о хроническом смещении метаболизма в сторону анаэробного гликолиза.
- Высокое соотношение лактат/пируват (>20) — указывает на дефицит NAD^+ и, косвенно, на нарушение окислительного фосфорилирования.
- Парадоксальная гиперфагия на фоне гипергликемии — клинический эквивалент центральной лептинорезистентности.
- Повышенный ферритин сыворотки без явных признаков перегрузки железом — может отражать хроническое высвобождение Fe^{2+} из тканевых депо в условиях ацидоза.
- МРТ-признаки глиоза гипоталамуса (у пациентов с ожирением) — исследовательский маркер, пока малодоступный в рутинной практике [11].

Ни один из этих маркеров по отдельности не является диагностическим, однако их сочетание у пациента с метаболическим синдромом позволяет заподозрить, что заболевание перешло в самоподдерживающуюся фазу, и что вмешательства на уровне образа жизни и диеты могут оказаться недостаточными без дополнительного воздействия на биохимические звенья петли.

7. Терапевтические следствия: точки приложения и предостережения

Понимание гипергликемической петли как самоподдерживающегося контура имеет прямое клиническое значение.

Точка разрыва 1 — ограничение субстратного потока. Уменьшение поступления углеводов с пищей снижает интенсивность анаэробного гликолиза и поток лактата в печень. Это наиболее очевидное, но недостаточное вмешательство: у пациента с центральной лептинорезистентностью гипоталамус продолжает генерировать голод, и диету трудно соблюдать.

Точка разрыва 2 — буферизация лактат-ацидоза и хелатирование свободного железа. Экспериментальные подходы, нацеленные на снижение лабильного пула Fe^{2+} (хелаторы железа), показали обнадеживающие результаты в животных моделях метаболического синдрома [16], но их применение у человека ограничено нефротоксичностью и другими побочными эффектами. Более мягкие воздействия — антиоксиданты, способные конкурировать за Fe^{2+} , — обсуждаются в литературе [13].

Точка разрыва 3 — восстановление гипоталамической чувствительности. Противовоспалительная терапия (в том числе препараты, подавляющие микроглиоз) теоретически способна разорвать петлю на уровне центральной регуляции аппетита [10]; данное направление находится на стадии ранних клинических испытаний.

Точка разрыва 4 — устранение тканевой гипоксии (Стадия 0). Физическая нагрузка, нормализация вегетативного тонуса, коррекция постуральных нарушений — меры, подробно рассмотренные в [1], — являются фундаментом, на котором только и могут быть эффективны вмешательства на более высоких этапах каскада.

Предостережение: монотерапия в любой из этих точек уязвима для компенсаторной активации других звеньев петли. Именно поэтому модель предсказывает необходимость сочетанного воздействия: одновременное ограничение субстратного потока, поддержка окислительного фосфорилирования и коррекция тканевой гипоксии.

8. Открытые вопросы и ограничения

1. Количественный вклад цикла Кори в поддержание гипергликемии при метаболическом синдроме оценён с широким разбросом (20–40%), и зависит от степени инсулинорезистентности печени. Точные измерения с применением стабильных изотопов у разных фенотипов пациентов отсутствуют.

2. Причинность гипоталамического воспаления — является ли оно первичным триггером переедания или вторичным ответом на системное воспаление — остаётся предметом спора. ММК-модель предполагает преимущественно вторичный характер (воспаление инициируется периферическими DAMP-сигналами от повреждённых митохондрий на более поздних стадиях каскада), однако не исключает альтернативных путей.

3. Мобилизация железа *in vivo* — прямые доказательства того, что тканевой ацидоз при метаболическом синдроме значительно увеличивает лабильный пул Fe^{2+} , единичны. Это критическая лакуна, от заполнения которой зависит обоснованность всей концепции «моста» к стадии RET и окислительного взрыва.
4. Порог перехода от компенсированного к декомпенсированному состоянию — количественно не охарактеризован. Модель предсказывает его существование, но идентификация параметров, определяющих этот порог (уровень митохондриального GSH, экспрессия UCP-белков, степень гликации мембран), требует систематического исследования.
5. Терапевтическая проверка — гипотеза о превосходстве комбинированного воздействия над монотерапией не проверена в РКИ. Клинические данные пока ограничены единичными наблюдениями [17].

Заключение

Гипергликемическая петля, описанная в настоящей работе, представляет собой первый функциональный этап митохондриально-метаболического каскада, запускаемый хронической тканевой гипоксией при нормальной сатурации крови. Анаэробный гликолиз, активированный через HIF-1 α , создаёт парадоксальную ситуацию энергетического голода при избытке глюкозы; цикл Кори рециркулирует лактат в глюкозу, усугубляя гипергликемию; центральная лептино- и инсулинорезистентность поддерживает переедание; лактат-ацидоз мобилизует железо, подготавливая почву для окислительного взрыва на следующей стадии каскада.

Практический вывод состоит в том, что пациент, у которого закрылась гипергликемическая петля, находится в качественно ином патогенетическом состоянии, чем пациент с компенсированным ожирением. Монотерапия диетой или одним фармакологическим агентом в этом случае с высокой вероятностью окажется недостаточной. Модель предсказывает необходимость сочетанного воздействия на несколько точек петли одновременно — и именно эта логика будет развита в следующих публикациях цикла, посвящённых стадиям RET и митохондриального повреждения.

Литература

1. Варзегов Д. Тканевая гипоксия без гипоксемии при метаболическом синдроме: многоуровневая модель нарушения проведения и потребления кислорода в тканях. Препринт. BIONECTICA, 2026. (Статья 1 цикла).
2. Warburg O. The Metabolism of Tumors. London: Constable, 1930.
3. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // J. Appl. Physiol. 2000. Vol. 88. P. 1474–1480. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474.
4. Formentini L., Sánchez-Aragó M., Sánchez-Cenizo L., Cuezva J.M. Mitochondrial complex I and succinate dehydrogenase in the control of HIF-1 α // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1817. P. 1447–1453. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.02.022.
5. Cori C.F., Cori G.T. Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid // J. Biol. Chem. 1929. Vol. 81. P. 389–403.
6. Consoli A., Nurjhan N., Reilly J.J. et al. Mechanism of increased gluconeogenesis in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Role of alterations in systemic, hepatic, and muscle lactate and alanine metabolism // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 86. P. 2038–2045. DOI: 10.1172/JCI114940.
7. Magnusson I., Rothman D.L., Katz L.D. et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. P. 1323–1327. DOI: 10.1172/JCI115997.
8. Lowell B.B., Shulman G.I. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes // Science. 2005. Vol. 307. P. 384–387. DOI: 10.1126/science.1104343.
9. Banks W.A. The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain // Regul. Pept. 2008. Vol. 149. P. 11–14. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.08.027.
10. Thaler J.P., Yi C.X., Schur E.A. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans // J. Clin. Invest. 2012. Vol. 122. P. 153–162. DOI: 10.1172/JCI59660.
11. Velloso L.A., Araújo E.P., de Souza C.T. Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity // Neuroimmunomodulation. 2008. Vol. 15. P. 189–193. DOI: 10.1159/000153423.
12. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // Nature. 2004. Vol. 428. P. 569–574. DOI: 10.1038/nature02440.
13. Kell D.B. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases // Arch. Toxicol. 2009. Vol. 83. P. 965–977. DOI: 10.1007/s00204-009-0455-6.
14. Варзегов Д. Митохондриально-метаболический каскад как единая модель полиморбидности: от обратного транспорта электронов до потенциальных точек вмешательства. Препринт. BIONECTICA, 2026. (Общая модель).

15. Espósito B.P., Breuer W., Slotki I.N., Cabantchik Z.I. Labile iron pool in cells: methods of measurement and implications for iron-related diseases // *Eur. J. Haematol.* 2003. Vol. 70. P. 73–78. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.02811.x.
16. Cooksey R.C., Jones D., Kim S. et al. Iron overload accelerates the development of diabetic neuropathy in mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 298. P. E916–E925. DOI: 10.1152/ajpendo.00372.2009.
17. Варзегов Д. Приложение S1 к общей ММК-модели: клиническое наблюдение (ретроспективное, N=1). Препринт. BIONECTICA, 2026.

Сведения об авторе:

Дмитрий Варзегов — руководитель исследовательской группы BIONECTICA (Красноярск).
Область научных интересов: митохондриальная биохимия, механизмы окислительного стресса, молекулярные основы метаболических заболеваний.