

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.13-004.6-092

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

АТЕРОСКЛЕРОЗ И АТЕРОМАТОЗ — ДВА ЭТИОЛОГИЧЕСКИ РАЗНЫХ АФИЗИОЛОГИЧНЫХ ПРОЦЕССА ПРИ ЕДИНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ. АТЕРОМАТОЗ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва

На ступенях филогенеза сформировались, мы полагаем, 7 биологических функций: 1) биологическая функция трофологии; 2) гомеостаза; 3) эндоэкологии; 4) адаптации; 5) продолжения вида; 6) локомоции и 7) когнитивная, включая интеллект. Функцию трофологии (питания) реализуют две биологические реакции: экзотрофии — внешнего и эндотрофии — внутреннего питания. Функция эндоэкологии не допускает превышения верхнего предела физиологического интервала ни одним из субстратов, катаболитов и эндогенных флогенов. Реализуют её две биологические реакции — экскреции и воспаления. Этиологические факторы атеросклероза следующие.

*Олеиновая мононенасыщенная жирная кислота (МЖК) в химических реакциях намного активнее, чем пальмитиновая. В океане все животные были плотоядными (рыбоядными); через миллионы лет жизни на суше вид *Homo sapiens* вынужденно стал травоядным. Основная роль в формировании травоядных животных принадлежит инсулину; гормон, регулируя в первую очередь метаболизм ЖК, экспрессирует превращение всей эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) в олеиновую МЖК. Поздний в филогенезе инсулин не может инициировать превращение экзогенной пальмитиновой НЖК пищи в олеиновую МЖК. При действии инсулина *in vivo* формируется активный олеиновый вариант метаболизма ЖК; вне действия инсулина — пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. В океане синтез активных эйкозаноидов происходит из ω -3 полиеновых ЖК (ПНЖК); на суше её нет. Основа патогенеза атеросклероза — поедание филогенетически травоядным *Homo sapiens* большого количества плотоядной (мясной) пищи. Это формирует дефицит в клетках ПНЖК, блокируя их биодоступность. В инициированном инсулином переносе к клеткам олеиновых триглицеридов (ТГ) в олеиновых апоЕ/В-100 липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и поглощении их клетками липопротеины низкой плотности (ЛПНП) не образуются. Перенос же пальмитиновых ТГ в ЛПОНП блокирован при медленных процессах превращения пальмитиновых ЛПОНП в ЛПНП, ретенционном накоплении в крови ЛПНП, ХС-ЛПНП. Только частичная утилизация моноцитами безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которая происходит в интима артерий эластического типа, формирует атероматоз. Атероматозные массы интимы — это в первую очередь промежуточные катаболиты ПНЖК; их клетки не смогли поглотить путем апоВ-100-эндоцитоза в составе ЛПНП. Атеросклероз, гиперлипотеинемия, высокое содержание в крови ЛПНП (ХС-ЛПНП) и дефицит в клетках ПНЖК — нарушение функции трофологии; атероматоз интимы артерий — только частичная реализация функции эндоэкологии.*

Ключевые слова: атеросклероз; атероматоз; инсулин; биологические функции; ХС-ЛПНП; интима артерий.

Для цитирования: Рожкова Т.А., Титов В.Н., Каминная В.И. Атеросклероз и атероматоз — два этиологически разных афизиологических процесса при едином патогенезе. Атероматоз и патогенетическая роль инсулина. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(12): 708-718. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-708-718>

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

THE ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMATOSIS AS TWO ETIOLOGICALLY DIFFERENT APHYSIOLOGICAL PROCESSES AT SINGLE PATHOGENESIS. ATHEROMATOSIS AND PATHOGENETIC ROLE OF INSULIN

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

It is supposed that at stages of phylogenesis seven biological functions was developed: 1) biological function of trophology; 2) homeostasis; 3) endoecology; 4) adaptation; 5) continuation of species; 6) locomotion; 7) cognitive function, including intellect. The function of trophology (feeding) is implemented by two biological reactions: exophilia - external feeding and endophilia - internal feeding. The function of endoecology prevents exceeding of upper limit of physiological interval by no substrate, catabolites and endogenous phlogogens. It is implemented by two biological functions: excretion and inflammation. The etiological factors of atherosclerosis are the following ones.

*The oleic mono-saturated fatty acid in chemical reactions is by far more active than palmitic fatty acid. In the ocean, all animals were carnivorous (piscivorous); species *Homo Sapiens*, in millions of years of life on dry land, forcedly became a herbivorous one. The main role in development of herbivorous animals belongs to insulin; the hormone regulating in the first-place metabolism of fatty acids, expresses transmutation of all endogenously synthesized from glucose palmitic saturated fatty acid in oleic mono-saturated fatty acid. The late in phylogenesis insulin can't initiate transmutation of exogenous palmitic saturated fatty acid of food*

into oleic mono-saturated fatty acid. Under effect of insulin in vivo an active oleic type of metabolism of fatty acids is developed; and outside if effect of insulin palmitic type of metabolism of fatty acids is developed. In the ocean, synthesis of active eicosanoids occurs from ω -3 polyene fatty acids; there is no such fatty acids in dry land. The basis of pathogenesis of atherosclerosis is feeding of large amount of carnivorous (meat) food by phylogenetically herbivorous Homo Sapiens. This way a deficiency of palmitic saturated fatty acids in cells if developed blocking their bio-accessibility. The lipoproteins of low density are not developed in the initiated by insulin transfer of oleic triglycerides to cells in oleic apoE/B-100 lipoproteins of very low density and their absorption by cells. The transfer of triglycerides into lipoproteins of very low density is blocked under slow processes of transmutation of palmitic lipoproteins of very low density into lipoproteins of low density, retention cumulation of lipoproteins of low density in blood. Only because of partial utilization by monocytes of non-ligand palmitic lipoproteins of very low density \rightarrow lipoproteins of low density that occurs in the intima of arteries of elastic type, atheromatosis is developed. The atheromatosis masses of intima are first of all interim catabolites of polyene fatty acids; the cells could not to absorb them by apoB-100-endocytosis in the content of lipoproteins of low density. The atherosclerosis, hyperlipoproteinemia, high content of lipoproteins of low density in blood and deficiency of polyene fatty acids in cells are a result of disorder of trophology function; the atheromatosis of arteries is only partial implementation of endoecology function.

Key words: atherosclerosis; atheromatosis; insulin; biological functions; lipoproteins of low density; intima of arteries

For citation: Rozhkova T.A., Titov V.N., Kaminnyaya V.I. The atherosclerosis and atheromatosis as two etiologically different aphysiological processes at single pathogenesis. Atheromatosis and pathogenetic role of insulin. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (12): 708-718. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-708-718>*

For correspondence: Rozhkova T.A., candidate of medical sciences, researcher. e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 01.06.2017
Accepted 15.06.2017

Новые времена, новые специалисты, теории, иные воззрения на медицину, единение её с общей биологией, на этиологию и патогенез заболеваний, порождают мысли о необходимости формирования после клеточной теории Р. Вирхова новой теории общей патологии. Наиболее часто эти мысли возникают при рассмотрении в филогенезе различия этиологических факторов и единения патогенеза метаболических пандемий, болезней «цивилизации»; они широко распространены в популяциях развитых стран мира. Мы выделяем [1] 7 метаболических пандемий, это: 1) атеросклероз и атероматоз; 2) метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ); 3) синдром резистентности к инсулину (ИР); 4) метаболический синдром; 5) ожирение; 6) неалкогольная жировая болезнь печени и 7) эндогенная гиперурикемия. Различия их определены специфичностью этиологических факторов, которые сформировались на ступенях филогенеза при единении патогенеза этих афизиологичных процессов. Специалисты ВОЗ не все метаболические пандемии рассматривают как нозологические формы заболевания, а только системные, этиологически специфичные, широко распространенные нарушения метаболизма *in vivo*.

При всех метаболических пандемиях, исключая эндогенную гиперурикемию, *in vivo* происходит нарушение (на уровне организма) метаболизм жирных кислот (ЖК). Одновременно они затрагивают: а) функции клеточных структур; б) регуляторные и в) энергетические основы метаболизма ЖК в фило- и онтогенезе. Этиологические факторы метаболических пандемий сформировались последовательно на ступенях филогенеза. Если частота неинфекционного, афизиологичного процесса в популяции превышает 5—7%, этиологическую основу его, мы полагаем, составляет нарушение биологических функций и биологических реакций. Вероятно, следующей после целлюлярной (клеточной) теории Р. Вирхова биологи-

чески обоснованно станет филогенетическая теория общей патологии.

Нет ничего более сложного, чем менять сложившиеся представления людей, даже в том случае, если они неверны. Это же касается и терминологии; в научных работах, порой, термины начинают вести самостоятельную жизнь; часто это не соответствует тем смысловым представлениям, которые в них исследователи заложили изначально. Со времен У. Гарвея мы уже 400 лет говорим и будем говорить «сердечно-сосудистая система», однако как только мы начинаем обсуждать регуляцию кровообращения и его патологию *in vivo*, рационально сразу вспоминать, что на ступенях филогенеза сформировалась сосудисто-сердечная система. Такие же метаморфозы происходят и с терминами «атеросклероз» и «атероматоз». Можно одинаково часто прочесть об атеросклерозе коронарных артерий и атероматозе интимы артерий эластического типа. Каково же реальное различие смыслового, филогенетического, патофизиологичного значения понятий атеросклероз и атероматоз? В чем состоит формирование специфичных, разных этиологических факторов атеросклероза и атероматоза на ступенях филогенеза, в каких тканях локализованы эти афизиологичные (физиологичные?) процессы, какова их последовательность, чем обусловлена общность их патогенеза? И как более обоснованно говорить: атеросклероз или атероматоз интимы артерий?

При внимательном рассмотрении этиологических факторов метаболических пандемий, включая: а) фенотипы гиперлиппротеинемии (ГЛП); б) концентрацию в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот (ЖК, НЭЖК); в) особенности клинической картины ишемической болезни сердца (ИБС); г) варианты нарушения метаболизма липопротеинов (ЛП); д) различия топологических вариантов коронаросклероза, формируется обоснованное мнение, что устоявшиеся термины «атеросклероз» и «атероматоз»

реально отражают два разных по этиологии и единых в патогенезе нарушения метаболизма ЖК. Понять же различие этиологических факторов атеросклероза и атероматоза можно, если рассмотреть их с позиций предложенной нами ранее филогенетической теории общей патологии [2].

Мы полагаем, что основу патогенеза атеросклероза составляет нарушение регуляторной активности инсулина; атеросклероз — это афизиологичная реакция становления ГЛП, нарушение метаболизма ЖК, липидов, в первую очередь триглицеридов (ТГ) — эфиров трехатомного спирта глицерина и инсулин-независимых, поздних в филогенезе апоЕ/В-100 ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Они при экспрессии инсулином поздно в филогенезе начали переносить к клеткам преимущественно ω -9 С18: 1 олеиновую, эндогенно синтезированную в гепатоцитах из экзогенной глюкозы мононенасыщенную ЖК (МЖК) в форме олеиновых ТГ.

Когда же апоЕ/В-100 ЛП при нарушении биологической функции трофологии (питания) вынуждают переносить к клеткам большое количество экзогенной С16: 0 пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) пищи, она блокирует биодоступность и поглощение клетками полиеновых ЖК (ПНЖК) в составе ЛП низкой плотности (ЛПНП). ПНЖК являются субстратом для синтеза биологически активных, ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов; они включают простаглицлины, простаглицландины, тромбоксаны и лейкотриены. Это и есть атеросклероз, и инициирует его нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) избыток в пище и *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК и нарушение биологической активности инсулина. С позиций филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина состоит в первую очередь в регуляции метаболизма ЖК и вторично, опосредованно в регуляции метаболизма глюкозы.

Атероматоз же — это физиологичный, в принципе, процесс компенсации нарушений метаболизма ЖК, в частности ГЛП, реализация биологической функции эндэкологии; к сожалению, *in vivo* он часто оказывается функционально не законченным. При этом формируется воспалительно-деструктивный афизиологичный процесс — атероматоз интимы артерий эластического (смешанного) типа в позднем в филогенезе проксимальном отделе артериального русла. Атероматозные массы в интиме артерий — это те пальмитиновые, безлигандные апоЕ/В-100 ЛПОНП→ЛПНП, которые избыток экзогенной пальмитиновой НЖК не позволил клеткам поглотить их путем апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Основа атероматозных масс в интиме — это ПНЖК в форме полиеновых эфиров спирта холестерина (поли-ЭХС), которые не смогли поглотить клетки в составе безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Филогенетическая теория общей патологии. Основные приёмы общей биологии и медицины: 1) единение структуры и функции; 2) единение основных этапов фило- и онтогенеза; 3) единая технология

становлении в филогенезе функциональных систем и 4) применение системного подхода общей биологии для объяснения происходящего *in vivo*. Мы предлагаем дополнить перечень методологических приемов биологии еще двумя: 5) преэминентность становления в филогенезе биологических функций, биологических реакций и 6) методологический приём биологической субординации.

Становление биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза происходило не по пути формирования чего-то принципиально нового, это более характерно для мутаций, значимых, малозначимых или нейтральных на данный момент. Согласно же биологической «субординации», сформированный гуморальный (гормональный) медиатор *in vivo* органично надстраивается над более ранними, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний, даже более совершенный, не может.

Если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5—7%, мы полагаем, что: а) основу этиологии этих метаболических пандемий составляет нарушение биологических функций, биологических реакций; б) для каждого афизиологичного процесса патогенез рационально выстраивать в аспекте филогенеза и в) фармакологическому воздействию подобные нарушения могут подлежать только в случаях развития осложнений. Мы предлагаем: всё, что происходило (и происходит) *in vivo*, рационально рассматривать с позиций биологических функций и биологических реакций.

За миллионы лет на ступенях филогенеза далеко не одновременно сформировались, мы полагаем, 7 биологических функций: 1) трофологии; 2) гомеостаза; 3) эндэкологии; 4) адаптации; 5) продолжения вида; 6) локомоции и 7) когнитивная биологическая функция; высшим проявлением её является интеллект.

Биологическая функция гомеостаза призвана, мы полагаем, реализовать положение: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза призвана не допускать снижения концентрации аналитов (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологичного интервала. Реализуют функцию гомеостаза многие десятки конкретных биологических реакций, согласно числу биохимических (физико-химических) аналитов в межклеточной среде.

Биологическую функцию трофологии (питания) реализуют две биологические реакции: а) биологическая реакция экзотрофии — внешнее питание (гидролиз, всасывание экзогенных компонентов пищи, сложный процесс депонирования) и биологическая реакция эндотрофии — обеспечение клеток всеми необходимыми субстратами в период отсутствия приема пищи, в ночное время, при зимней спячке (гибернации) и в периоды вынужденного голодания. Освободить ЖК из жировых клеток существенно сложнее, чем ЖК депонировать. Трофология — наука о пище, питании, трофических связях *in vivo* и процессах ассимиляции пищи [3]. Привлекает внимание

исследователей то, что основу патогенеза физиологических процессов *in vivo* могут составлять и нарушения биологической функции трофологии, функции питания

Биологическая функция эндозекологии призвана в физиологических (афизиологических) условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из анализов, физико-химическим параметром. Биологическая функция эндозекологии оценивает превышение всех анализов как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» её эндогенными флогогенами большой мол. массы, более 70 кДа (большие флогогены) — инициаторами биологической реакции воспаления. При этом флогогенами малой мол. массы (менее 70 кДа — малые флогогены) могут стать; глюкоза при гипергликемии, Na^+ при гипернатриемии. *In vivo* наиболее часто большими флогогенами становятся пальмитиновые ЛПОИП→ЛПИИ; они не формируют апоЕ/В-100-лиганд и их не могут поглотить все зависимые от инсулина клетки путём физиологического апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Реализуют функцию эндозекологии две неспецифические биологические реакции: а) биологическая реакция экскреции и б) биологическая реакция воспаления. Если мол. масса малых эндогенных флогогенов в межклеточной среде не выше мол. массы альбумина, удаление их происходит при реализации биологической реакции экскреции в нефронах почек путём выведения с мочой. Если же эндогенные флогогены большие, как и экзогенные, инфекционные патогены (липополисахарид + специфичный связывающий белок) превышают размеры альбумина, сбор и утилизация их происходит *in vivo*, *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Основная функция биологической реакции воспаления — поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*, сбор и утилизация *in situ* больших эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов. Предназначение биологической функции эндозекологии — «в межклеточной среде всегда должно быть чисто».

Основным условием активации *in vivo* биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления, является накопление в межклеточной среде больших, эндогенных флогогенов. Реализация биологической функции эндозекологии не зависит от этиологических факторов, от характера эндогенных флогогенов: тельца апоптоза, продукты аутофагии клеток, комплексы антиген: антитело, экзогенные инфекционные патогены как липополисахариды грамотрицательных бактерий [4]. Экскреция же определена размером «отверстий» в мембране клубочков нефрона между ножками подоцитов на базальной мембране.

Основные тесты, которые выявляют нарушения биологической функции эндозекологии: микроальбуминурия и С-реактивный белок (СРБ) — мономер и пентамер. Тест микроальбуминурия отражает: а) «замусоривание» межклеточной среды малыми флогогенами; б) превышение активной гломерулярной фильтрации над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах нефрона и в) активацию секреции

ангиотензина-II клетками юкстагломерулярного кластера нефрона по механизму обратной связи и понижение фильтрации при компенсаторном спазмировании афферентной артериолы. Увеличение экскреции с мочой микроколичеств альбумина сопровождается повышением содержания в плазме крови: а) семейства про- и противовоспалительных интерлейкинов; б) усиление окисления белков активными формами O_2 (физиологический процесс денатурация протеинов) [5].

Повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) мономера, пентамера отражает «замусоривание» межклеточной среды эндогенными большими флогогенами, тельцами апоптоза, продуктами биологических реакций аутофагии и реакции воспаления [6]. Биологическая роль СРБ — формирование векторного, направленного переноса ЖК, снабжение субстратами для наработки энергии (ЖК в форме ТГ в составе ЛПОИИ) только тех клеток, которые призваны реализовать биологическую реакцию воспаления.

Биологические реакции, которые также задействованы в реализации биологической функции эндозекологии: 1) реакция гидродинамического, артериального давления (АД); 2) физиологическая денатурация эндогенных протеинов активными формами O_2 ; 3) биологическая реакция транцитоза через монослой эндотелия; 4) гипертермии; 5) апоптоза; 6) реакция опсонизации компонентами комплемента; 7) биологическая реакция врождённого и 8) приобретённого иммунитета; 9) реакция системного воспалительного ответа и 10) биологическая реакция аутофагии.

Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде малых эндогенных флогогенов, независимо от этиологии, инициирует повышение АД и усиление фильтрации в клубочках нефрона; длительно эти нарушения могут проходить в рамках физиологических величин. Тест микроальбуминурия указывает на афизиологическое увеличение гломерулярной фильтрации и «замусоривание» межклеточной среды катаболитами и малыми флогогенами.

При формировании замкнутой системы кровообращения клетки, как и миллионы лет ранее, продолжали выводить большие флогогены из цитоплазмы в кровоток в локальный пул внутрисосудистой межклеточной среды. При этом поздний в филогенезе пул сбора и утилизации больших флогогенов из внутрисосудистого пула межклеточной среды расположился сразу за монослоем эндотелия, в интима артерий эластического типа.

Для активации биологической реакции воспаления, для выведения больших флогогенов из локального пула внутрисосудистой межклеточной среды в интиму артерий эластического типа необходимо активировать биологическую реакцию транцитоза (пиноцитоза, эндо- + экзоцитоза) через монослой клеток эндотелия. Поскольку формирование замкнутой системы кровообращения на ступенях филогенеза произошло поздно, единственным способом

активации реакции трансцитоза является увеличение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, в прекапиллярных артериолах мышечного типа. Для этого необходимо повысить АД в проксимальном отделе артериального русла. И если у пациента в плазме крови длительно повышено содержание С-реактивного белка (мономера или пентамера), ему всегда сопутствует повышение АД; более часто это происходит в пределах физиологических величин АД, но длительно и постоянно. За этим следует нарушение биологической функции эндозеологии и медленное формирование эссенциальной, метаболической артериальной гипертензии (АГ).

Биологическую функцию адаптации реализуют: 1) биологическая реакция стресса; 2) реакция компенсации; 3) биологическая реакция компенсаторной противовоспалительной защиты и 4) реакция врождённого и приобретённого иммунитета. Биологическая реакция стресса в филогенезе ранняя; она реализована ещё на аутокринном уровне (в клетках) путём синтеза семейства белков-шаперонов [7]. Шапероны — белки теплового шока «скрепки»; синтезирует их каждая из клеток в реализации биологической реакции стресса с целью сохранить функциональную конформацию (третичную и четвертичную структуру) наиболее функционально важных белков путём физико-химического взаимодействия их с белками-шаперонами [8].

Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне клеток, так паракринно регулируемых сообществ клеток и организма. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты; он контролирует *in vivo* соответствие биологической реакции воспаления действию иницирующих факторов — эндогенных флогенов или экзогенных патогенов.

После каждой биологической реакции стресса, даже эмоционального, в межклеточной среде длительно остается шлейф белков-шаперонов, в том числе и большой мол. массы (65—130 кДа). Клетки рыхлой соединительной ткани (PCT) *in vivo* утилизируют белки-шапероны путём реализации биологической реакции воспаления; это — функция оседлых, резидентных макрофагов. За каждым эпизодом даже эмоционального стресса следует биологическая реакция воспаления: а) синтез семейства белков-шаперонов; б) сбор, удаление их из межклеточной среды и в) утилизация в интима артерий эластического типа путём реализации реакции воспаления. В силу этого даже эмоциональную АГ всегда сопровождают биологические реакции АД и воспаления.

Функционально интима артерий — единый пул сбора и утилизации *in vivo* многочисленных эндогенных флогенов, экзогенных инфекционных патогенов и разного рода ксенобиотиков, чужеродных для живых организмов химических веществ, которые при лечении могут оказаться в крови; интима реализует утилизацию — заключительный этап обобщённой биологической функции эндозеологии, реакции воспаления. Биологическая функция эндозеологии, реакция воспаления протекает *in vivo* ежеминутно, еже-

секундно, как и биологическая реакция экскреции в гломерулах нефрона.

Любое, независимо от этиологии заболевание, основано на нарушении биологических функций, которые изменёнными могут стать и изначально. Эффективная терапия — та, которая, преодолевая (устраняя) нежелательные эндогенные и экзогенные воздействия, возвращает процесс в физиологическое русло. Приспособление организма к афизиологическим условиям можно рассматривать как единение механизмов адаптации (формирование оптимальных изменений) и компенсации физиологических процессов. Правда, компенсация может быть физиологичной и афизиологичной.

Биологическая функция локомоции. При реализации на ступенях филогенеза биологической функции локомоции — движение за счёт реципрокного сокращения поздних в филогенезе, скелетных миоцитов, сформировалась: а) замкнутая система кровообращения; б) сердце — начало функционировать как центральный насос в проксимальном отделе артериального русла; в) дифференцированная функция миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, становление «периферического» сердца в дистальном отделе артериального русла. Сформирована система пулов инсулинозависимых клеток: поперечнополосатые миоциты; синцитий кардиомиоцитов; подкожные инсулинозависимые адипоциты; перипортальные гепатоциты, специализированные макрофаги Купфера в печени; β-клетки островков поджелудочной железы; д) векторный перенос синтезированной в гепатоцитах из глюкозы *in situ de novo* олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые в ЛПНП не превращаются. Поглощают их инсулинозависимые клетки путём векторного, апоЕ/В-100-эндоцитоза лигандных олеиновых ЛПОНП.

Когнитивная биологическая функция. Термин когнитивная функция происходит от латинского слова *cognitio* — познание; *cognoscere* — узнавать, оценивать обстановку, оглядываться. Таково же происхождение и термина рекогносцировка нарушений, оценка (метаболизма) и окружающего (внешнего) состояния [9]. Когнитивная функция, мы полагаем, включает: а) способность особи ориентироваться в регуляции метаболизма *in vivo*, сочетано регулировать функцию одновременно всего сообщества клеток *in vivo* на трёх разных уровнях относительного биологического «совершенства» [10]. Это относится к аутокринной регуляции каждой из клеток; ко всем паракринно регулируемым сообществам клеток, органам, системам органов; к организму в целом [11], *in vivo* и всегда сопутствующей человеку микробиоте [12]. Реализация когнитивной функции — это умение оптимально позиционировать себя во внешней среде, в пространстве и окружении иных особей, в условиях, часто меняющихся, жёстких, далеко не всегда позитивных, воздействий факторов внешней среды. Это относится и к представлениям о физиологии организма, которая является оптимальным сочетанием доминирующей многоклеточной системы и локальной бактериальной экосистемы факультативных анаэробов толстого кишечника [13].

Когнитивная биологическая функция, мы полагаем, — это сочетанная, единая, нервно-гуморальная вегетативная регуляция метаболизма на третьем уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма при: а) сочетанной функции всех органов [14] и систем; б) динамичном формировании единения метаболизма *in vivo* с в) изменениями условий внешней среды [15]. По каким бы параметрам, сколь быстро не происходили бы воздействия факторов внешней среды, когнитивная биологическая функция подкорковых образований головного мозга призвана формировать оптимальные изменения метаболизма [16]. На ступенях филогенеза несовершенство когнитивной биологической функции формировало, порой, столь несовершенные условия *in vivo*, в том числе и для предков вида *Homo sapiens*, что большинство членов популяции просто погибали [17].

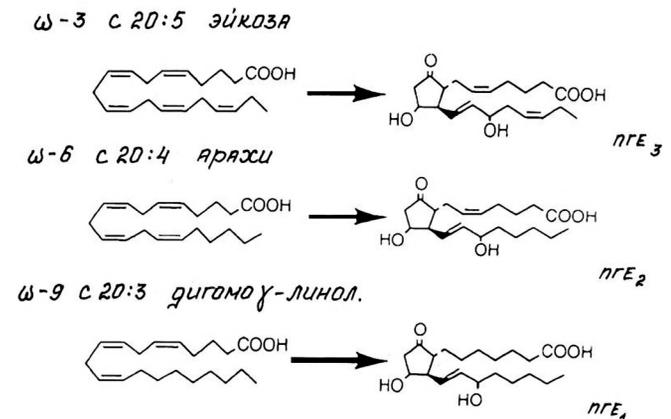
Нарушения когнитивной функции при формировании метаболических пандемий, патогенетически тесно связанных между собой, включает патологию биологических функций, функцию трофологии, гомеостаза, биологические функции эндоекологии и адаптации. В формировании патологии и локальных нарушений функций ПС, тканей и органов *in vivo* задействован, в частности, ограниченный в числе клеток пул, независимых от действия инсулина висцеральных жировых клеток сальника и неограниченный в отношении числа клеток пул инсулинозависимых подкожных адипоцитов [18].

В психологии словом «когниция» обозначают способность к обретению знаний и их реализации, восприятию, мышлению, речи, сознания и памяти [19]. Термином «когнитивные навыки, когнитивная способность» характеризуют обычно индивидуальные возможности, реализация которых человек воспринимает знания, информацию оптимально, быстро и результативно их реализует. Вместе с тем на ступенях филогенеза, действие лептина, адипонектина и ацетил-КоА [20], когнитивная биологическая функция всё-таки не сформировала *in vivo* систему [21], которая по механизму обратной связи информировала бы подкорковые ядра гипоталамической области головного мозга: физиологичный приём пищи завершён; дальнейшая трапеза нежелательна, она афизиологична [22].

Единение патогенеза атеросклероза, нарушений биологических функций трофологии и эндоекологии. Этиологические факторы атеросклероза, которые сформировались на ранних ступенях филогенеза: 1) олеиновая МЖК в химических реакциях значительно более активна, чем пальмитиновая [23]; 2) при жизни в океанах все животные были плотоядными (рыбоядными). После отступления океана, вынужденной жизни на суше в течение миллионов лет адаптация к новым условиям существования вынудила вид *Homo sapiens* стать травоядным [24]; 3) инсулин биологически призван обеспечить субстратами для наработки энергии биологическую функцию локомоции, обеспечить организм энергией (АТФ) при сочетанном использовании двух субстратов — ЖК и глюкозы. Инсулин экспрессирует превращение синтезированной эндогенно из глюкозы С16: 0 пальмитиновой НЖК в ω -9 С18: 1 олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК). Экс-

прессия инсулина повысила кинетические параметры *in vivo* [25]; 4) одновременно поздний в филогенезе инсулин не может инициировать превращение *in vivo* всей экзогенной пальмитиновой НЖК мясной (плотоядной пищи) в олеиновую МЖК. При действии инсулина у травоядных видов *in vivo* реализован олеиновый вариант метаболизма ЖК; при поедании мясной пищи — пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; 5) при жизни в океане все животные синтезировали биологически активные медиаторы — эйкозаноиды из рыбьего жира, из ω -3 С20: 5 эйкозапентаеновой НЖК [26]. На суше синтеза ПНДК не было.

Патогенетическим фактором атеросклероза наиболее часто служит афизиологично высокое поедание травоядными в филогенезе *Homo sapiens* плотоядной (мясной) пищи. Это формирует: а) алиментарный дефицит ПНЖК [27] по причине блокады биодоступности её и поглощения клетками в форме поли-ЭХС, активирует биологическую реакцию компенсации и синтез *in vivo* афизиологичных эйкозаноидов, нарушая регуляцию *in vivo* многих сторон метаболизма [28]; б) поздний в филогенезе инсулин не может превратить экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; при этом *in vivo* формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и нарушено снабжение всех клеток энергией, по сравнению с олеиновым вариантом; содержание в мясе пальмитиновой НЖК в несколько раз выше, чем в рыбе [29]; в) при инициированном инсулином векторном переносе олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых апоЕ/В-100 ЛПОНП, ЛПНП низкой плотности не образуются; лигандные олеиновые ЛПОНП сразу поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; г) поздний в филогенезе апоЕ/В-100 перенос ЖК не может переносить пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ в составе пальмитиновых ЛПОНП; блокада формируется на этапе образования безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП. Рецепторно поглощать безлигандные ЛПНП клетки не могут; все они становятся в крови большими эндогенными флогогенами, формируя ретенционную ГЛП и высокий уровень ХС-ЛПНП [30].



Структурные формулы ЖК — субстратов и синтезированных из них высокоактивных простагландинов ПГЕ₃, менее активные ПГЕ₂ и в полной мере афизиологичные ПГЕ₁.

Повышение ХС-ЛПНП происходит за счёт увеличения содержания неэтерифицированного ХС в полярном монослое пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Они блокируют поглощение клетками ПНЖК в составе физиологических линолевых и линоленовых ЛПНП в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. Вместо высокоэффективного олеинового варианта наработки клетками энергии блокада действия инсулина формирует неоптимальный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; характеризует его постоянный дефицит *in vivo* энергии в форме АТФ.

Атеросклероз, алиментарный дефицит в клетках ПНЖК и компенсаторный синтез афизиологических эйкозаноидов. Биологически активными компонентами рыбьего жира, субстратами синтеза ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов у человека являются эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК; только их, а не все ω -3 ЖК, «величают» — Омега-3 [31, 32]. Концентрация в плазме крови докозагексаеновой НЖК в несколько раз больше, чем эйкозапентаеновой; первая из них — это форма ПНЖК, в которой ПНЖК депонированы в составе ФЛ мембран внутриклеточных органелл. Биологически активным предшественником синтеза эйкозаноидов группы 3 (3 ДС в молекуле эйкозаноида) является только ω -3 С20: 5 эйкозапентаеновая ПНЖК; по-гречески эйкоза — «двадцать» (см. рисунок).

Когда животные оказались на суше и эйкозапентаеновой ПНЖК не было, клетки начали синтез менее активных эйкозаноидов второй группы из такого физиологического предшественника, как ω -6 С20: 4 арахидоновая ПНЖК. Из С20: 5 ПНЖК клетки ещё в океане начали синтез ранних в филогенезе высокоактивных простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов, лейкотриенов 3-й группы; в молекуле эйкозаноидов они имеют 3 ДС. При жизни на суше животные стали синтезировать менее активные гуморальные медиаторы из С20: 4 арахидоновой ПНЖК; в молекуле эти эйкозаноиды имеют 2 ДС. И если при атеросклерозе, при дефиците в клетках как С20: 5 эйкозапентаеновой, так и С20: 4 арахидоновой ПНЖК, клетки в порядке компенсации синтезируют эйкозаноиды не из ПНЖК, а из эндогенно синтезированной С20: 3 дигомо- ω -линоленовой ННЖК, из мидовой ННЖК; афизиологические, эти эйкозаноиды имеют в молекуле 1 ДС.

Синтез при атеросклерозе афизиологических эйкозаноидов 1-й группы — причина нарушения *in vivo* многих сторон метаболизма: а) афизиологическая роль простаглицлинов 1-й группы в регуляции биологических реакций эндотелийзависимой вазодилатации, в нарушении кровотока в дистальном отделе артериального русла, дисфункция биологической реакции метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция — всё это формирует условия для метаболической АД; б) отсутствие ПНЖК в структуре аминофосфолипидов становится причиной изменения функции всех интегральных протеинов плазматической мембраны клеток, включая глюкозные транспортеры, клеточную помпу — Na^+ , K^+ АТФ-азу, функцию рецепторов, ацилтрансфераз и биологической реакции эндо-экзоцитоза (транстициоза) [33]; в) синтез из эндогенных предшественников тромбоксанов 1-й группы вместо ингибирования

in vivo активирует адгезию всех клеток, в том числе и тромбоцитов [34, 35]; г) синтез афизиологических лейкотриенов 1-й группы служит условием активации синтеза преимущественно провоспалительных цитокинов, которые усиливают *in vivo* биологическую реакцию воспаления [36], инициируя нарушение биологической реакции метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция.

Атероматоз — нарушение биологической функции эндоэкологии, сбора из кровотока, утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима артерий. Этиологические факторами атероматоза: а) поздний в филогенезе пул сбора и утилизации больших эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) из кровотока при реализации биологической функции эндоэкологии локализовался сразу за монослоем эндотелия, в интима артерий эластического типа [37]; б) когда в интима артерий, в пуле сбора скапливается большое количество эндогенных флогогенов, утилизацию их осуществляют не ограниченное число полифункциональных оседлых макрофагов РСТ *in situ*, а многочисленные рекруты — моноциты гематогенного происхождения [38]; в) у моноцитов костного мозга, в отличие от резидентных макрофагов, в малой мере экспрессирована кислая гидролаза поли-ЭХС [39].

Атероматозные массы интимы артерий эластического типа — это частично катаболизированные физиологические ω -3, ω -6 и афизиологические ω -9 ННЖК в форме неполярных поли-ЭХС. Это те ПНЖК, которые из крови физиологично не смогли поглотить клетки в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путём апоВ-100-эндоцитоза. Чем более выражен в клетках дефицит ПНЖК и синтез физиологических эйкозаноидов, тем в более выражен атероматоз в интима филогенетически поздних артериол эластического и смешанного типа в проксимальном отделе артериального русла. Таким образом: а) атеросклероз — нарушение биологической функции трофографии, биологической реакции экзотрофии, патология переноса в составе ЛП и метаболизма ПНЖК и НЖК; б) атероматоз — это афизиологическая реализация компенсаторной функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления в пуле сбора и утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП из локального пула внутрисосудистой среды в интима артерий эластического типа.

Инсулин призван обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции. *In vivo* на ступенях филогенеза, последовательно сформировались системы переноса к клеткам ЖК в неполярных ТГ:

а) у плотоядных при животной пище это: энтероциты \rightarrow апоЕ/В-48 ХМ \rightarrow лимфоток, кровотоков \rightarrow гепатоциты \rightarrow апоВ-100 ЛПОНП \rightarrow апоВ-100 ЛПНП \rightarrow апоВ-100-рецепторный эндоцитоз; б) у травоядных животных, при растительной пище, при эндогенном синтезе олеиновой МЖК и действию инсулина, перенос много короче: гепатоциты \rightarrow лигандные олеиновые ЛПОНП — апоЕ/В-100-эндоцитоз инсулинозависимыми клетками; у травоядных животных при доминировании травоядной и рыбоядной пищи, в крови олеиновые ЛПНП не образуются; в) у травоядных животных при мясной пище и высоком содержании экзогенной пальмитиновой НЖК инсу-

лин не может превратить её в олеиновую МЖК; при переносе формируется много безлигандных, пальмитиновых ЛПНП→ЛПНП; клетки их не поглощают и они «замусоривают» внутрисосудистый пул межклеточной среды, формируя ГЛП.

Если сопоставить варианты переноса ЖК в филогенезе у плотоядных животных, у травоядных видов при травоядном питании и у травоядных при мясной пище получается следующее:

энтероциты → ХМ → гепатоциты → ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100-эндоцитоз;

гепатоциты — ЛПОНП → апоЕ/В-100 и гепатоциты — пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП → блокада апоВ-100

эндоцитоза → ГЛП → повышение ТГ и ХС-ЛПНП.

При таком рассмотрении становятся понятными все этапы формирования ГЛП при нарушении биологической функции трофологии. Можно наглядно видеть, почему сформированная инсулином система переноса олеиновой НЖК в олеиновых ЛПОНП не может переносить пальмитиновые ЛПОНП.

Это позволяет понять, что у травоядных животных при синтезе из глюкозы в гепатоцитах преимущественно олеиновой МЖК, олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП в кровотоке физиологично образуется минимальное количество пальмитиновых ЛПНП и низок ХС-ЛПНП. Чем больше травоядный в филогенезе *Homo sapiens* поедает мясную пищу, тем выше содержание в крови пальмитиновых ТГ, пальмитиновых ЛПОНП и афизиологичных ЛПОНП→ЛПНП. Основной причиной повышения ХС-ЛПНП является поедание избыточного, афизиологичного количества мясной пищи, избыток пальмитиновой НЖК [24].

Пальмитиновые безлигандные ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут поглотить клетки путём инсулинозависимого апоЕ/В-100-эндоцитоза, становятся субстратом атероматоза в интимае [40]. Именно пальмитиновые афизиологичные ЛПОНП→ЛПНП объединяют патогенез атеросклероза и атероматоза [41, 42]. При реализации атеросклероза как афизиологичного процесса образуются пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП: при атероматозе же происходит удаление безлигандных пальмитиновых ЛП из кровотока; к сожалению, проходит это не совсем физиологично [43] или совсем не физиологично [44]. Именно пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП индуцируют атероматоз в интимае артерий эластического типа [45]. Избыток в пище пальмитиновой НЖК — основная причина липоидоза во всех инсулинозависимых клетках: скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, макрофаги Купфера и β-клетки островков поджелудочной железы.

Филогенез и биологические основы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза. Решающим условием эволюции, превращения плотоядные → травоядные животные стало биологическое действие инсулина. Это экспрессия на ступенях филогенеза синтеза вначале инсулиноподобного фактора роста, позже глюкогона и в финале — гуморального медиатора инсулина. И если в филогенезе до инсулина каждая из клеток из ацетил-КоА синтезировала только пальмитиновую НЖК, при действии инсулина

синтез ЖК продлён на две биохимические реакции, на ацетил-КоА — С16: 0 пальмитиновая НЖК → С18: 0 стеариновая НЖК → ω-9 С18: 1 олеиновая МЖК. Так, на суше сформировались травоядные животные; травоядным, точнее плодоядным, при жизни на суше стал бывший в океане плотоядным *Homo sapiens*.

Инсулин инициировал образование *in vivo* функционально новых клеток. Ими стали: 1) поперечно-полосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) пул подкожных адипоцитов; 4) перипортальные гепатоциты и 5) оседлые макрофаги печени — клетки Купфера и 6) β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Поскольку отправной точкой переноса *in vivo* ЖК у травоядных животных стали не энтероциты, а гепатоциты, инсулин сформировал поздний в филогенезе, самый короткий, векторный путь переноса, преимущественно олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОНП. Гепатоциты → олеиновые ЛПОНП → липолиз и лигандные олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100-эндоцитоз без образования олеиновых ЛПНП. В крови накапливаются только пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП; в них-то и повышается ХС-ЛПНП.

Нежелание пациентов поедать рыбную пищу афизиологично [46]. Миллионами лет при жизни в океанах прародители человека были плотоядными. В наследство от этого периода человеку досталось то, что: а) каждая животная клетка из ацетил-КоА синтезирует только пальмитиновую НЖК; б) биологические функции и реакции *in vivo* регулируют высокоактивные гуморальные медиаторы, которые клетки синтезируют из экзогенных, эссенциальных ПНЖК [47], из компонентов рыбьего жира; в) многие травоядные животные вскармливают новорождённых плотоядной пищей — материнским молоком. Жиры молока — это пальмитиновый, насыщенный, животный жир; называем мы его (без оснований) сливочным маслом. И, не имея оснований, врачи рекомендуют в пищу животное пальмитиновое сливочное масло и препятствуют потреблению пациентами растительного, олеинового пальмового масла [48]. С позиций профилактики атеросклероза, атероматоза растительные масла лучше любого животного жира, в том числе и сливочного масла [49].

Отказ от поедания рыбы, алиментарный дефицит в пище эссенциальных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК неотвратимо приведет к атеросклерозу; атероматоз при этом будет менее выражен [50]. Можно обоснованно полгать, что *in vivo* атеросклероз формируется в крови зависимо от дефицита в клетках ω-3 ПНЖК. Атероматоз же в интимае артерий *in vivo* происходит параллельно избытку в пище травоядных животных мяса с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, спирта ХС в пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП (ХС-ЛПНП).

Экзогенная гиперхолестеринемия в экспериментах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова — частный случай общебиологической закономерности: травоядное животное — кролик, избыток плотоядной пищи — экзогенный спирт ХС. Воспроизвести же на модели экзогенной гиперхолестеринемии атероматоз аорты у плотоядных крыс по-прежнему не получается [51]. При каждом злоупотреблении травоядным челове-

ком (животными) плотоядной пищей формируется *locus minoris resistentia*. Пальмитиновые апоЕ/В-100 ЛПОНП очень медленно формируют лиганд; в крови ретенционно накапливаются безлигандные, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП; они-то и повышают содержание ХС-ЛПНП.

Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, которые не поглощают клетки, эндотелий проксимального отдела артериального русла реализует биологическую реакцию трансцитоза и переносят все их в пул сбора и утилизации больших эндогенных флогонов в интима артерий. Поскольку утилизацию пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима осуществляют не полифункциональные оседлые макрофаги интимы, а функционально зауженные моноциты гематогенного происхождения при реализации биологической реакции воспаления, формируется атероматоз интимы [52, 53]. Олеиновая МЖК предотвращает действие избытка пальмитиновой НЖК, нарушение функции митохондрий при синдроме ИР. Показано также, что и С16: 1 пальмитолеиновая МЖК может оказать влияние на функцию оседлых макрофагов [54].

Физико-химические свойства олеиновой МЖК, олеиновых ТГ, одноимённых ЛПОНП существенно отличаются от параметров пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП [55]. Этиологические факторы атеросклероза: а) избыточное, афизиологичное потребление травоядным видом *Homo sapiens* плотоядной (животной) пищи и б) более низкие параметры участия С16: 0 пальмитиновой НЖК во всех биохимических реакциях *in vivo*, по сравнению с высокими параметрами, которыми обладает С18: 1 олеиновая МЖК.

Атероматоз — катаболизм (утилизация) *in vivo* тех ПНЖК, которые из крови не смогли поглотить клетки в составе пальмитиновых ЛПНП; это ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС. Сбор и утилизация ПНЖК в составе ЛПНП проходит в интима артерий; только частичный катаболизм поли-ЭХС при действии моноцитов гематогенного происхождения [56] формирует атероматозные отложения липидов (бляшки), стенозирование артерий эластического типа, с клинической картиной ИБС и ишемии мозга. Если одновременно с высоким уровнем ХС-ЛПНП в плазме крови повышено содержание ТГ, в интима артерий одновременно происходит формирование и атеротромбоза; для него характерно образование «мягких» бляшек, которые содержат много ТГ и подвержены разрыву наиболее часто.

Мы ничего не сказали относительно таких этиологических факторов атеросклероза и атероматоза, как врождённые нарушения метаболизма, семейные формы ГЛП [57], патология изоформ апоЕ и формирование ГЛП фенотипа III [58, 59]. При разных по этиологии нарушениях первичной структуры апо-белков формируется низкая аффинность связывания ими неполярных липидов. Нарушение активности гидролаз и эстераз эфиров спиртов глицерина и ХС, блокада переноса пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий способствует формированию атеросклероза. И в этих неблагоприятных

для метаболизма ситуациях соблюдение оптимальной диеты — наиболее эффективный способ предотвратить осложнения атероматоза и атероматоза артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла, формирования АГ, острого коронарного синдрома и ишемических нарушений кровообращения мозга. В филогенезе иного нам не дано; важно помнить — *Homo sapiens* в филогенезе травоядный.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4—8; 10—11; 14—18; 20—22; 26—29; 31—32; 35—40; 42; 44—50; 52—56; 58—59 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
2. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Уголев А.М. Трофология — новая междисциплинарная наука. *Вестник академии наук СССР*; 1980.
9. Трубникова Ю.А., Малева О.В., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2015; 4: 49—56.
12. Шендеров Б.А. Микробиоценозы человека и функциональное питание. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001; 11(4): 78—90.
13. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни, современный взгляд на проблему их взаимосвязей. *Терапевтический архив*. 2004; 2: 67—71.
19. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Гарданова Ж.Р., Рунихина Н.К. Изменения когнитивного статуса у женщин в период постменопаузы при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2015; 1: 33—6.
23. Лисцын 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.
24. Титов В.Н., Эмануэль В.Л. Патогенез атеросклероза активирован, когда филогенетически травоядные животные начинают в избытке поедать мясную (плотоядную) пищу. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(9): 553.
25. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Издательство «Наука»; 1979.
30. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологичного переедания. *Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 2: 68—79.
33. Титов В.Н. Единая этиология, раздельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4(12): 26—43.
34. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Сушик В.В., Гончаров И.Н. Значение жирных кислот в формировании тромботического статуса у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 5: 16—21.
41. Титов В.Н., Якименко А.В., Котловский М.Ю., Ариповский А.В., Смирнов Г.П., Малышев П.П. Позиционные изомеры пальмитиновых и олеиновых триглицеридов, липолиз, конформация апоВ-100, формирование апоЕ/В-100 лиганда и поглощение инсулинзависимыми клетками липопротеинов очень низкой плот-

ности при действии статинов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 736—43.

43. Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г. Морфологические изменения и апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий при атеросклерозе. *Кардиология*. 2014; 12: 44—6.
51. Титов В.Н., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдюк Е.В., Якимович И.Ю., Гришанова А.Ю., Аксютин И.В. Модель экзогенной гиперхолестеринемии у крыс и жирные кислоты плазмы крови; видовые особенности липопротеинов, статины и ω -3 полиеновые кислоты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 28—36.
57. Рожкова Т.А., Малышев П.П., Зубарева М.Ю., Кошечкин В.А., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия и раннее развитие атеросклероза коронарных артерий у пациентки 34 лет. *Кардиология*. 2015; 3: 115—20.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes*. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharniy diabet.] Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis*. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
3. Ugolev A.M. Trophology is a new interdisciplinary science. *Vestnik akademii nauk SSSR*. 1980; 1: 50—61. (in Russian)
4. Getz G.S., Reardon C.A. Natural killer T cells in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol*. 2017; 14(5): 304—14.
5. Moutachakkir M., Lamrani Hanchi A., Baraou A., Boukhira A., Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2017; 75(2): 225—9.
6. Devaraj S., Singh U., Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin. Chem*. 2009; 55(2): 229—38.
7. Xie F., Zhan R., Yan L.C., Gong J.B., Zhao Y., Ma J., Qian L.J. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats. *Cell. Stress. Chaperones*. 2016; 21(5): 907—14.
8. Muller S. Autophagy, autoimmunity and autoimmune diseases. *Med. Sci. (Paris)*. 2017; 33(3): 319—27.
9. Trubnikova Yu.A., Maleva O.V., Tarasova I.V., Mamontova A.S., Uchasova E.G., Barbarash O.L. The effect of statins on the development of early postoperative cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya*. 2015; 4: 49—56. (in Russian)
10. Power S.E., O'Connor E.M., Ross R.P., Stanton C., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Jeffery I.B. Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. *Eur. J. Nutr*. 2015; 54(4): 557—68.
11. Berendsen A.M., Kang J.H., van de Rest O., Feskens E.J.M., de Groot L., Grodstein F. The dietary approaches to stop hypertension diet, cognitive function, and cognitive decline in american older women. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2017; 18(5): 427—32.
12. Shenderov B.A. Human microbiocenosis and functional nutrition. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001; 11 (4): 78—90. (in Russian)
13. Tkachenko E.I. Nutrition, human endoecology, health, diseases, a modern view of the problem of their interrelationships. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 2: 67—71. (in Russian)
14. Samieri C., Okereke O.I., Devore E., Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J. Nutr*. 2013; 143(4): 493—9.
15. Kim J.Y., Kang S.W. Relationships between dietary Intake and cognitive function in healthy korean children and adolescents. *J. Lifestyle. Med*. 2017; 7(1): 10—7.
16. Fu Z., Wu J., Nesil T., Li M.D., Aylor K.W., Liu Z. Long-term high-fat diet induces hippocampal microvascular insulin resistance and cognitive dysfunction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2017; 312(2): E89—97.
17. Nameni G., Farhangi M.A., Hajiluiian G., Shahabi P., Abbasi M.M. Insulin deficiency: A possible link between obesity and cognitive function. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2017; 59: 15—20.
18. Zhao L., Fu Z., Wu J., Aylor K.W., Barrett E.J., Cao W., Liu Z. Globular adiponectin ameliorates metabolic insulin resistance via AMPK-mediated restoration of microvascular insulin responses. *J. Physiol*. 2015; 593(17): 4067—79.
19. Larina V.N., Bart B.Ya., Gardanova Zh.r., Runihina N.K. Changes in cognitive status in women in the postmenopausal period with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2015; 1: 33—6. (in Russian)
20. de Boer M.P., Meijer R.I., Richter E.A., van Nieuw Amerongen G.P., Sipkema P. Globular adiponectin controls insulin-mediated vasoreactivity in muscle through AMPK α 2. *Vascul. Pharmacol*. 2016; 78: 24—35.
21. Banks W.A. The source of cerebral insulin. *Eur. J. Pharmacol*. 2004; 490(1-3): 5—12.
22. Rush T.M., Kritz-Silverstein D., Laughlin G.A., Fung T.T., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Association between dietary sodium intake and cognitive function in older adults. *J. Nutr. Health. Aging*. 2017; 21(3): 276—83.
23. Lisitsyn 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)
24. Titov V.N., Emanuel' V.L. The pathogenesis of atherosclerosis is activated when phylogenetically herbivores start to eat meat in excess (carnivorous) food. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(9): 553. (in Russian)
25. Shnol S.E. *Physicochemical factors of biological evolution*. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evolyutsii]. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1979. (in Russian)
26. Yurko-Mauro K., Kralovec J., Bailey-Hall E., Smeberg V., Stark J.G., Salem N Jr. Similar eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study. *Lipids. Health. Dis*. 2015; 14: 99—110.
27. Kimming L.M., Karalis D.G. Do omega-3 polyunsaturated Fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid. Insights*. 2013; 6: 13—20.
28. Siscovick D.S., Barringer T.A., Fretts A.M., Wu J.H., Lichtenstein A.H., Costello R.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the american heart association. *Circulation*. 2017; 135(15): e867—84.
29. Nakakuki M., Kawano H., Notsu T., Imada K. Eicosapentaenoic acid suppresses palmitate-induced cytokine production by modulating long-chain acyl-CoA synthetase 1 expression in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2013; 227(2): 289—96.
30. Titov V.N. Biological function of trophology (nutrition) and pathogenesis of metabolic syndrome — physiological overeating. *Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 2: 68—79. (in Russian)
31. Weldon S.M., Mullen A.C., Loscher C.E., Hurley L.A., Roche H.M. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J. Nutr. Biochem*. 2007; 18(4): 250—8.
32. Agh F., Mohammadzadeh Honarvar N., Djalali M., Nematipour E., Gholamhoseini S. Omega-3 fatty acid could increase one of myokines in male patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Iran. Med*. 2017; 20(1): 28—33.
33. Titov V.N. Unified etiology, separate pathogenesis and the basis for the prevention of atherosclerosis and atheromatosis. Expressed differences in the transfer of fatty acids in lipoproteins in the blood of herbivores and carnivores. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*. 2016; 4(12): 26—43. (in Russian)

34. Sokolov E.I., Zykova A.A., Sushchik V.V., Goncharov I.N. The importance of fatty acids in the formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2014; 5: 16—21. (in Russian)
35. Kataoka Y., Andrews J., Puri R., Psaltis P., Nicholls S.J. Lipid Lowering Therapy to Modify Plaque Microstructures. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24(4): 360—72.
36. Cichoń N., Lach D., Dziedzic A., Bijak M., Saluk J. The inflammatory processes in atherogenesis. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 42(249): 125—8.
37. Xue C., Gong J., Guo Y., Yin J., He X., Huang H., Zhou X., Zhao J. Oxygenized low density lipoprotein down-regulates the TRPV4 protein expression of macrophage through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Minerva. Med.* 2017; 108(1): 1—12.
38. Singla D.K., Wang J., Singla R. Primary human monocytes differentiate into M2 macrophages and involve Notch-1 pathway. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95(3): 288—94.
39. Patel K., Tarkin J., Serruys P.W., Tenekecioglu E., Foin N., Zhang Y.J. Invasive or non-invasive imaging for detecting high-risk coronary lesions? *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2017; 15(3): 165—79.
40. Jiang H., Liang C., Liu X., Jiang Q., He Z., Wu J., Pan X., Ren Y. Palmitic acid promotes endothelial progenitor cells apoptosis via p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 71—7.
41. Titov V.N., Yakimenko A.V., Kotlovskiy M.Y., Aripovskiy A.V., Smirnov G.P., Malyshev P.P. Positional isomers palmitic and oleic triglyceride lipolysis conformation of apoB-100, forming apoE/ligand-100 cells and insulin-dependent uptake of very low density lipoproteins in the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(11): 736—43. (in Russian)
42. Wu D., Liu J., Pang X., Wang S., Zhao J., Zhang X., Feng L. Palmitic acid exerts pro-inflammatory effects on vascular smooth muscle cells by inducing the expression of C-reactive protein, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α . *Int. J. Mol. Med.* 2014; 34(6): 1706—12.
43. Vladimirskaia T.E., Shved I.A., Krivorot S.G. Morphological changes and apoptosis of endothelial cells of the coronary arteries in atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2014; 12: 44—6. (in Russian)
44. Oliveira-Santos M., Castelo-Branco M., Silva R., Gomes A., Chichorro N., Abrunhosa A. Atherosclerotic plaque metabolism in high cardiovascular risk subjects - A subclinical atherosclerosis imaging study with 18F-NaF PET-CT. *Atherosclerosis*. 2017; 260: 41—6.
45. Tian D., Qiu Y., Zhan Y., Li X., Zhi X., Wang X., Yin L., Ning Y. Overexpression of steroidogenic acute regulatory protein in rat aortic endothelial cells attenuates palmitic acid-induced inflammation and reduction in nitric oxide bioavailability. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 144—50.
46. Handelsman Y., Shapiro M.D. Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr. Pract.* 2017; 23(1): 100—12.
47. Ishida T., Naoe S., Nakakuki M., Kawano H., Imada K. Eicosapentaenoic acid prevents saturated fatty acid-induced vascular endothelial dysfunction: involvement of long-chain acyl-CoA synthetase. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015; 22(11): 1172—85.
48. Marangoni F., Galli C., Ghiselli A., Lercker G., La Vecchia C., Maffeis C., Agostoni C. Palm oil and human health. Meeting report of NFI: Nutrition Foundation of Italy symposium. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 2017; 31: 1—13.
49. Yoo R.J., Kim M.H., Woo S.K., Kim K.I., Lee T.S., Choi Y.K. Monitoring of macrophage accumulation in statin-treated atherosclerotic mouse model using sodium iodide symporter imaging system. *Nucl. Med. Biol.* 2017; 48: 45—51.
50. Poledne R., Jurčiková-Novotná L. Experimental models of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis. *Physiol. Res.* 2017; 66(Suppl. 1): S69—75.
51. Titov V.N., Kotlovskiy M.Yu., Yakimenko A.V., Kurdyak E.V., Yakimovich I.Yu., Grishanova A.Yu., Aksyutina I.V. Model of exogenous hypercholesterolemia in rats and fatty acids of blood plasma; Specific features of lipoproteins, statins and ω -3 polyenoic acids. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(1): 28—36. (in Russian)
52. Sanadgol N., Mostafaie A., Mansouri K., Bahrami G. Effect of palmitic acid and linoleic acid on expression of ICAM-1 and VCAM-1 in human bone marrow endothelial cells (HBMECs). *Arch. Med. Sci.* 2012; 8(2): 192—8.
53. Harder-Lauridsen N.M., Rosenberg A., Benatti F.B., Damm J.A., Thomsen C., Mortensen E.L. Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition*. 2017; 37: 92—103.
54. Kruth H.S. Fluid-phase pinocytosis of LDL by macrophages: a novel target to reduce macrophage cholesterol accumulation in atherosclerotic lesions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(33): 5865—72.
55. Boren J., Williams K.J. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016; 27(5): 473—83.
56. Anzinger J.J., Chang J., Xu Q., Buono C., Li Y., Leyva F.J., Park B.C. Native low-density lipoprotein uptake by macrophage colony-stimulating factor-differentiated human macrophages is mediated by macropinocytosis and micropinocytosis. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2010; 30(10): 2022—31.
57. Rozhkova T.A., Malyshev P.P., Zubareva M.Yu., Koshechkin V.A., Kukharchuk V.V. Family hypercholesterolemia and earlier development of coronary artery atherosclerosis in the patient is 34 years old. *Kardiologiya*. 2015; 3: 115—20. (in Russian)
58. Meyrelles S.S., Peotta V.A., Pereira T.M., Vasquez E.C. Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging. *Lipids. Health. Dis.* 2011; 10: 211—7.
59. Jawien J. The role of an experimental model of atherosclerosis: apoE-knockout mice in developing new drugs against atherogenesis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13(13): 2435—9.

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.13-004.6-092-084

Титов В.Н.¹, Рожкова Т.А.¹, Каминная В.И.¹, Алчинова И.Б.²

АТЕРОСКЛЕРОЗ И АТЕРОМАТОЗ – ДВА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА, ПАТОЛОГИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ТРОФОЛОГИИ И ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ. ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

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

²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, 125315, Москва

Атеросклероз и атероматоз - два разных афизиологических процесса с разными факторами этиологии и разным патогенезом; это нарушение двух разных биологических функций. Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, атеросклероз - нарушение биологической функции трофологии, питания, биологической реакции экзотрофии. Атеросклероз индуцирован поеданием неоптимальной для травоядного в филогенезе вида Homo sapiens плотоядной (мясной) пищи с высоким содержанием пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (НЖК). При этом формируется более ранний в филогенезе, менее эффективный пальмитиновый вариант метаболизма in vivo ЖК взамен высокоэффективного у травоядных олеинового метаболизма ЖК. Накопление в крови безлигандных, пальмитиновых липопротеинов (ЛП) очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) является результатом афизиологической реакции компенсации при переносе к клеткам пальмитиновой НЖК. Это повышение содержания в крови пальмитиновых триглицеридов (ТГ), безлигандных одноименных ЛПОНП→ЛПНП, холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) с формированием гиперлипопroteinемии: тип IV→тип IIb→тип V. Атероматоз устраняет последствия нарушений в ЛП путем активации биологической функции эндоэкологии («чистота» межклеточной среды) in vivo, реализуя биологическую реакцию воспаления. Это физиологичная денатурация apoB-100 в безлигандных ЛПОНП→ЛПНП нейтрофилами при перекисном окислении, опсонизация компонентами комплемента, трансцитоз через монослой эндотелия, выведение в интиму артерий эластического типа - пул сбора и утилизации флогогенов из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды. Утилизируют эндогенные флогогены ранние в филогенезе полифункциональные, оседлые макрофаги; их мало, они не пролиферируют. Обязанности их исполняют моноциты→макрофаги гематогенного происхождения; у них, однако, не экспрессирована кислая гидролаза полиеновых эфиров ХС. Атероматозные массы - это частично катаболизированные полиеновые ЖК, этерифицированные спиртом ХС, которые не смогли поглотить клетки. В реализации функции эндоэкологии атероматоз становится процессом патологической компенсации. Основа профилактики атеросклероза и атероматоза - исключение индукции афизиологичной плотоядной (мясной) пищи.

Ключевые слова: атеросклероз; атероматоз; жирные кислоты; липопротеины; интима; макрофаги.

Для цитирования: Титов В.Н., Рожкова Т.А., В.А. Каминная, Алчинова И.Б. Атеросклероз и атероматоз – два последовательных нарушения метаболизма, Патология биологических функций трофологии и функции эндоэкологии. Основы профилактики ишемической болезни сердца. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(4): 196-204. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-196-204>

Titov V.N.¹, Rozhkova T.A.¹, Kaminnaya V.A.¹, Alchinova I.B.²

ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMATOSIS ARE CONSEQUENT METABOLIC DISORDERS. PATHOLOGY OF THE BIOLOGICAL FUNCTIONS OF TROPHOLOGY AND ENDOECOLOGY IS THE BASIS FOR ISCHEMIC HEART DISEASE PREVENTION

¹National medical research center of cardiology, Ministry of Health, 121552, Moscow;

²FGBNU "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Academy of Sciences of the Russian Federation, 125315, Moscow

Atherosclerosis and atheromatosis are different nonphysiological processes with different etiology and pathogenesis. They manifest alterations in different biological functions. According to our original phylogenetic theory of general pathology, atherosclerosis is associated with altered biological function of trophology, eating, biological reaction of exotrophy. Atherosclerosis is induced by eating of nonoptimal for phylogenetically herbivorous Homo sapiens meat diet with high content of palmitic saturated fatty acid (SFA), which leads to in vivo formation of phylogenetically early low-efficient palmitic pathway of FA metabolism instead of highly-efficient oleic pathway operating in herbivores. Accumulation of nonligand palmitic very low density lipoproteins (VLDL) and low density lipoproteins (LDL) in the bloodstream results from nonphysiological reaction of compensation upon transport of palmitic SFA to cells. An increase in blood content of palmitic triglycerides (TG) and nonligand palmitic VLDL→LDL coincides with the development of hypercholesterolemia: type IV→type IIb→type V. Atheromatosis compensates changes in lipoproteins by

activation of the biological function of endoecology (purity of the extracellular medium) in vivo, thus fulfilling the biological reaction of inflammation. This is physiological denaturation of apoB-100 in nonligand VLDL→LDL by neutrophils via peroxidation, opsonization by the complement components, transcytosis across the endothelial monolayer and removal to the intima of elastic arteries that serves as a collection and utilization pool for phogogens from local intravascular pool of the intercellular medium. Endogenous phlogogens are utilized by phylogenetically early polyfunctional resident macrophages which are small in number and do not proliferate. Blood-borne monocytes-macrophages are also involved in this process, however, they do not express acid hydrolase of polyenic cholesteryl esters. Atheromatous masses are partially catabolized polyenic FA esterified by the alcohol cholesterol which were not internalized by cells. Atheromatosis is a process of pathological compensation in the realization of the function of endoecology. Prevention of atherosclerosis and atheromatosis should be based on elimination of the effects produced by a nonphysiological meat diet.

Key words: atherosclerosis; atheromatosis; fatty acids; lipoproteins; intima; macrophages.

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. Alchinova. Atherosclerosis and atheromatosis are consecutive metabolic disorders. Pathology of the biological functions of trophology and endoecology is the basis for ischemic heart disease prevention. *Kinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63(4): 196-204. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-196-204>

Acknowledgment. This study had no sponsorship.

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

Received 01.09.2017
Accepted 10.10.2017

Еженедельное участие в клинических конференциях позволяет постоянно отслеживать отличия в представлениях об атеросклерозе и атероматозе, которые формируются у исследователей, от тех, которые реально существуют на практике. Клиницисты сплошь и рядом применяют термины «атеросклероз» и «атероматоз» как синонимы; можно услышать об атеросклерозе и об атероматозе коронарных артерий. Вместе с тем с позиций общей биологии и медицины это два разных, согласно факторам этиологии и особенностям патогенеза, в равной мере исходно физиологичных процесса, которые реализованы *in vivo* вне сомнения филогенетическим, физиологичным путем, но, к сожалению, с определенными отклонениями [1].

Распространена идиома: «дьявол кроется в мелочах» (*the devil is in the details*). Это означает, что в любой проблеме, в том числе в патогенезе физиологичных процессов *in vivo*, есть мелкие потенциальные нарушения, на которые мы пока не обратили внимания [2]. Недосмотр наш, казалось бы, локализован не в столь функционально значимом месте [3], исходно физиологичный процесс нередко превращают в явно афизиологичный и даже патологический [4]. Процессы физиологичной компенсации *in vivo*, которые отработаны в филогенезе, не всегда являются стойкими. Так происходит с семью метаболическими пандемиями, которые с высокой частотой распространены в популяциях развитых стран мира. Ими, по нашему мнению, являются атеросклероз и атероматоз – два разных физиологичных, сочетанных процесса в афизиологичном исполнении; эссенциальная, метаболическая артериальная гипертензия; синдром резистентности к инсулину (синдром ИР); метаболический синдром; ожирение; неалкогольная жировая болезнь печени и эндогенная гиперурикемия [5]. Общим для этих афизиологичных состояний (за исключением эндогенной гиперурикемии) является значимое нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК) [6]. Согласно этиологическим факторам, сформированным на разных ступнях филогенеза, метаболические пандемии в этиологии выражены разные, но имеют много общего в патогенезе.

Немецкий естествоиспытатель, философ Э. Геккель, автор терминов «филогенез» (единый анамнез всего живого), «онтогенез» (анамнез особи), «экология», разработал в 1886 г. теорию происхождения многоклеточных. Он же сформулировал биогенетический закон: в индивидуальном развитии, в онтогенезе организмы как бы воспроизводят основные этапы филогенеза, эволюции всего живого. Немецкий исследователь Р. Вирхов в 1846 г. разработал клеточную теорию

общей патологии, которой мы пользуемся (теоретически) и по настоящее время. Несколькими годами ранее (2012) мы объединили две теории и на этой основе сформировали современную, филогенетическую теорию общей патологии [7]. Мы надеемся, что новая теория поможет разобраться в этиологии и патогенезе метаболических пандемий; эту патологию именуют и «болезнями цивилизации». ВОЗ не считает метаболические пандемии нозологическими формами заболевания.

Филогенетическая теория общей патологии, этиология и патогенез атеросклероза и атероматоза. В процессе эволюции, на ступнях филогенеза произошло формирование биологических функций, среди которых мы выделили семь: биологическую функцию трофологии; функцию гомеостаза; биологическую функцию эндоэкологии; функцию адаптации; биологическую функцию продолжения вида; биологическую функцию локомоции и когнитивную биологическую функцию, высшим проявлением которой является интеллект.

Мы считаем очевидным тот факт, что согласно биогенетическим основам общей биологии, которые сформулировал Э. Геккель, функциональное единению фило- и онтогенеза, нарушения биологических функций и биологических реакций, которые реализованы *in vivo*, заложены в патогенезе каждого физиологичного и патологического процесса; медицина – наука историческая. Исходя из этого этиологию и патогенез каждого процесса рационально рассматривать в динамике, на ступнях филогенеза. Основными приёмами общей биологии и медицины как составной ее части являются единение структуры и функции; единение основных этапов фило- и онтогенеза; единая технология становления в филогенезе функциональных систем; применение системного подхода общей биологии для объяснения происходящего *in vivo*. Мы предлагаем включить в перечень методологических приёмов общей биологии ещё два: преемственность становления на ступнях филогенеза биологических функций, биологических реакций; методологический приём «биологической субординации».

Согласно биологической преемственности, каждая из биологических функций и биологических реакций совершенствуется в первую очередь не путем возникновения чего-то совсем нового (это удел генетических мутаций), а путем длительного развития того, что сформировано на ранних ступнях филогенеза. Прием «биологической субординации» состоит в том, что новый гуморальный (гормональный) медиатор регуляции метаболизма *in vivo* органично надстраивается над действующими факторами, функционально с ними

взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний не может.

Филогенез (греч. *phylon* - племя, раса, и *genetikos* - имеющий отношение к рождению) - развитие видов; филогенез – единый анамнез всего живого. Общая патология выясняет этиологические факторы, закономерности становления и развития (патогенез) афизиологичных процессов и болезней, нарушения метаболизма, функции дистального и проксимального отделов кровообращения, нарушения роста и многостороннего развития *in vivo* и исход заболеваний. Поддержание постоянства межклеточной среды организма, стабильность параметров приватизированного каждой особью «кусочка» третьего мирового океана, в котором в той же филогенетически постоянной среде *in vivo* функционируют все клетки, обеспечивая разные биологические функции, – это биологическая реакция трофологии (питания); реакция гомеостаза и биологическая реакция эндэкологии. Среди биологических функций *in vivo* функция трофологии, индукция субстратом является основополагающей [8]. Это определено тем, что животные организмы в большинстве своем являются гетеротрофами. Можно утверждать, что основой всех метаболических пандемий у травоядного в филогенезе вида *Homo sapiens* в первую очередь является нарушение функции трофологии, выраженная индукция афизиологичным плотоядным субстратом, мясной пищей или просто избыточным ее количеством [9].

Функция гомеостаза, мы полагаем, означает, что в межклеточной среде для каждой из клеток всегда всего достаточно; эту функцию реализуют сотни биохимических реакций, которые продуцируют, поддерживают оптимальную концентрацию в плазме крови каждого из анализов путем активации его синтеза и катаболизма. Биологическая функция эндэкологии, мы считаем, означает, что в межклеточной среде всегда «чисто», не повышено *in vivo* содержание ни малых, ни больших физиологичных, афизиологичных и явно патологических флогенов – инициаторов биологической реакции воспаления.

Биологическую функцию эндэкологии («чистоты» межклеточной среды) реализуют всего две биологические реакции: биологическая реакция экскреции и реакция воспаления. Биологическая реакция экскреции выводит из внеклеточной среды и организма эндогенные и экзогенные флогены с мол. массой менее 70 кДа (равно или менее мол. массы альбумина). Это происходит путем активной фильтрации их в первичную мочу через базальную мембрану гломерул нефрона, паракринно регулируемого сообщества (ПС) клеток, которые составляют структуру и функциональную основу почек. Нефроны не допускают накопления в межклеточной среде катаболитов (метаболитов), которые могут афизиологично, физико-химически воздействовать на биохимические процессы *in vivo*.

Эндогенные макромолекулы с мол. массой более 70 кДа из организма вывести невозможно; приходится их утилизировать *in vivo*, *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Функция биологической реакции воспаления – утилизация в первую очередь больших эндогенных флогенов – инициаторов биологической реакции воспаления [10]; клетки физиологично продуцируют их при реализации биологических функций. Это происходит и при физиологичной, запрограммированной гибели клеток, которые завершили биологический цикл, – апоптозе. Среди всех флогенов, утилизация которых происходит в рамках биологической функции воспаления, экзогенные инфекционные патогены составляют не более нескольких процентов. Утилизация *in vivo* всех эндогенных флогенов, экзогенных инфекционных патогенов и индифферентных ксенобиотиков происходит по единому алгоритму. Как и во всех биологических, биохимических реакциях, доминирующей в биологической

реакции воспаления является индукция субстратом - количество в межклеточной среде флогенов большой мол. массы. Эндогенные физиологичные флогены (лат. *phlogosis* - воспаление, синоним термина *inflammatio*) независимо от этиологических факторов их образования в онтогенезе всегда могут вызвать повреждение тканей.

Биологическую функцию адаптации реализуют следующие реакции: реакция стресса; биологическая реакция компенсации; реакция компенсаторной противовоспалительной защиты; реакции врождённого и приобретённого иммунитета [11]. Биологический стресс служит в филогенезе защитным механизмом, стереотипной реакцией *in vivo* на любые воздействия. На клеточном уровне биологическая реакция стресса стимулирует образование и активацию протеосом, усиливая процессы катаболизма в клетке, а также активирует экспрессию белков теплового шока шаперонов. Шапероны – эволюционная (филогенетически) важная система защиты клеток, уникальные ремоделирующие белки, которые способствуют выживанию клеток в условиях стресса.

Белки-шапероны предотвращают агрегацию белков с нарушенной конформацией. Это позволяет сохранить функциональную конформацию (третичную и четвертичную структуру) функционально наиболее важных протеинов. Биологическая реакция воспаления обеспечивает далее утилизацию *in vivo* всех белков-шаперонов клетками рыхлой соединительной ткани (РСТ) – оседлыми, резидентными макрофагами, в каждом из ПС клеток. Утилизация эндогенных флогенов большой мол. массы из локального пула внутрисосудистой среды происходит путем выведения их в интиму артерий эластического и смешанного типа. В проксимальном отделе артериального русла, интима артерий эластического типа оседлые полифункциональные макрофаги реализуют биологическую реакцию воспаления, биологическую функцию эндэкологии.

Любое заболевание (независимо от этиологических факторов) является нарушением биологических функций и биологических реакций. При значимом изменении физиологических условий для продолжения функции *in vivo* необходимо приспособление организма к афизиологичным условиям - адаптация (формирование оптимальных изменений) и компенсация нарушения физиологичных процессов. Биологическая реакция компенсации развивается в условиях патологии; это совокупность реакций, которые направлены на восстановление нарушенных биологических функций. Смысл реакций компенсации - восстановление функций на трех уровнях относительного биологического совершенства: на аутокринном (клеточном) уровне; в ПС клеток, органах, системах органов; на уровне организма *in vivo*. Реализация биологической функции адаптации может проявляться в форме афизиологичных процессов с элементами атрофии, гипертрофии, гиперплазии, перестройки тканей, явлениями метаплазии и дисплазии. Реализация реакция адаптации требует расхода субстратов, затрат энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ), активации секреции гормонов эндокринной системы и липолиза в висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника. При выздоровлении, возвращении метаболизма *in vivo* к исходным, физиологичным условиям механизмы адаптации становятся менее выраженными, формируя не всегда исходные условия. Окончание афизиологичного процесса биологической реакции воспаления – полное выздоровление [12].

Каким образом типы гиперлиппротеинемии (ГЛП), сформировавшиеся на ступенях филогенеза, реализуют в онтогенезе нарушение биологической функции питания, функции трофологии. Э. Геккель примерно 150 годами ранее сформулировал биогенетический постулат, согласно которому в индивидуальном развитии, онтогенезе, *in vivo* всегда воспроизводятся основные этапы филогенеза. Согласно филогенетической теории общей патологии, половина типов

ГЛП при электрофорезе ЛП является следствием нарушения биологической функции трофологии. Это действие факторов внешней среды, факторов эпигенетики, функции питания, биологической реакции экзотрофии - внешнего питания. Генетически обусловленными фенотипами нарушения метаболизма является ГЛП фенотипа I, ГЛП фенотипа IIa [13] и фенотипа III. Эпигенетическими, сформированными типами ГЛП наиболее часто при нарушении биологической реакции экзотрофии являются, по нашему мнению, фенотип нормолипидемии (нет ГЛП) по данным денситометрии электрофореграмм ЛП; нечасто мы устанавливаем ГЛП типа IV; намного более часто пациенты имеют ГЛП типа IIb и редко - выраженную ГЛП типа V [14].

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза, как мы считаем, по мере становления видов животных в океане все плотоядные были рыбающими: все они поедали себе подобных, все были экзотрофами, все субстраты они поглощали извне. В полной мере плотоядными или травоядными животные стали только на суше.

· Поедая с пищей гидрофобные ЖК, плотоядные переносили их *in vivo* в гидрофильной межклеточной среде в форме триглицеридов (ТГ) последовательно в трех классах ЛП: в apoB-48 хиломикронах (ХМ)→apoB-100 ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП)→apoB-100 ЛП низкой плотности (ЛПНП) [15]. Клетки поглощали ЖК в составе ЛП, в форме гидрофобных ТГ, эфиров с трехатомным спиртом глицерином путем apoB-100-эндоцитоза лигандных ЛПНП.

· На суше при отсутствии плотоядной пищи и избытии растений большинство животных вымерли; небольшая часть из них все-таки стали травоядными. Они уже не поглощали с пищей ЖК в форме ТГ; ЖК стали синтезировать гепатоциты *in situ de novo* из экзогенной глюкозы; функция ХМ при этом оказалась невостребованной [16]. Из экзогенной глюкозы гепатоциты синтезировали главным образом пальмитиновую насыщенную жирную кислоту (НЖК); вариант метаболизма *in vivo* ЖК оставался, как и у рыбающих, пальмитиновым. Митохондрии, так же нарабатывают АТФ при окислении в матриксе пальмитиновой НЖК [17]. Согласно биологическому приему преамственности, функция ХМ *in vivo* потенциально сохранена.

· Через миллионы лет при становлении в филогенезе биологической функции локомоции - движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов и кардиомиоцитов инсулин, формируя систему регуляции метаболизма, в первую очередь синтеза и метаболизма ЖК, образовал новый вариант переноса ЖК в форме ТГ. Инсулин экспрессировал вариант векторного переноса только насыщенных и мононенасыщенных ЖК (НЖК + МЖК) - субстратов с целью окисления их в митохондриях инсулинзависимых клеток и синтеза в матриксе органелл макроэргического АТФ. Инсулин, регулируя метаболизм ЖК, экспрессировал синтез в гепатоцитах и инсулинзависимых подкожных адипоцитах двух новых ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу [18]. Они активировали превращение всей синтезированной гепатоцитами *in situ de novo* из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК.

Это происходит по следующему пути: С16:0 пальмитиновая НЖК (пальмитоил-КоА-элонгаза)→С18:0 стеариновая НЖК (стеарил-КоА-десатураза)→ ω-9 цис-18:1-олеиновая МЖК [19]. Митохондрии клеток окисляют олеиновую НЖК в 4-5 раз более интенсивно, чем пальмитиновую НЖК, нарабатывая макроэргический АТФ с наиболее высокой производительностью. Инсулин сформировал векторный перенос НЖК + МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе только олеиновых ЛПОНП и поглощение их клетками путем apoE/B-100-эндоцитоза; образования олеиновых ЛПНП в кровотоке не происходит. При этом у травоядных животных, у которых процессы метаболизма ЖК и обеспечение энергией регулирует инсулин, перенос НЖК + МЖК к

клеткам стал еще короче. Вместе с тем все ранние на ступенях филогенеза варианты переноса ЖК в ЛП потенциально сохранили активность; функционально они неактивны только по той причине, что нет индукции специфичным субстратом. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в sn-2 (среднем положении трехатомного спирта глицерина) с вторичной спиртовой группой, все ТГ мы разделили на пальмитиновые, олеиновые и линолевые. Поскольку стерическая, пространственная форма этих ТГ выражено разная, гепатоциты этерифицируют эти ТГ раздельно в пальмитиновые, олеиновые и линолевые ЛПОНП.

Так, на ступенях филогенеза биологическая функция трофологии, реакция экзотрофии и активность инсулина определили все особенности переноса ЖК в составе ЛП и поглощение их клетками; можно полагать, что так происходит и в онтогенезе. На ступенях филогенеза за миллионы лет последовательно сформировались три варианта переноса ЖК в форме ТГ в apoB ЛП:

- I. ХМ + ЛПОНП + ЛПНП;
- II. ЛПОНП + ЛПНП;
- III. ЛПОНП.

Первый вариант переноса ЖК функционирует в межклеточной среде у рыбающих (плотоядных) при жизни в океане; это происходит при высоком, оптимальном на ранних ступенях филогенеза содержании *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК; всасывают экзогенные ЖК энтероциты тонкой кишки. У рыбающих в океане и у плотоядных на суше в переносе к клеткам ЖК в форме пальмитиновых ТГ в пальмитиновых ЛП задействованы 3 класса ЛП [20].

У травоядных животных на суше (вариант II), предки которых в океане были рыбающими и которые синтез инсулина еще не начали, основу переноса ЖК *in vivo* составляла пальмитиновая НЖК, пальмитиновые ТГ переносят одноименные ЛПОНП и ЛПНП [21]. При этом эндогенную пальмитиновую НЖК синтезировали уже гепатоциты из глюкозы пищи. В связи с этим необходимости в ХМ для переноса ЖК в форме пальмитиновых ТГ не стало.

Формирование этапа III переноса в олеиновых ЛПОНП, в основном олеиновых ТГ, МЖК и оптимальное количество НЖК в составе олеиновых ТГ инициировал инсулин; это происходило при реализации биологической функции локомоции. В гепатоцитах инсулин экспрессирует превращение всей эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК; ее в форме олеиновых ТГ переносят только олеиновые apoE/B-100 ЛПОНП. Все инсулинзависимые клетки поглощают олеиновые ЛПОНП путем apoE/B-100-эндоцитоза; образования олеиновых ЛПНП не происходит. При электрофорезе ЛП у рыбающих (плотоядных) наиболее часто можно выявить ГЛП типа V. У травоядных до становления функции инсулина ЛП в плазме крови соответствуют ГЛП типа IV и много чаще ГЛП типа IIb. У травоядных при активной функции инсулина формируется электрофограмма ЛП, которая выявляет отсутствие ГЛП. Три варианта переноса ЖК в ЛП на ступенях филогенеза и есть основа формирования тех же типов ГЛП в онтогенезе при индукции афизиологичной для травоядного вида *Homo sapiens* мясной, плотоядной пищей.

На ступенях филогенеза под влиянием условий внешней среды при изменениях индукции субстратом (уменьшение поступления экзогенной пальмитиновой НЖК) физиологично изменения переноса ЖК в apoB ЛП происходили в направлении I→II→III. Можно полагать, что в онтогенезе у всех травоядных при формировании индукции афизиологичным субстратом (экзогенной пальмитиновой НЖК) негативные сдвиги *in vivo* в переносе к клеткам ЖК развиваются в афизиологичном направлении III→II→I. Обоснованно полагать, что в онтогенезе афизиологичная индукция субстратом, избыточным количеством пальмитиновой НЖК в свою очередь инициирует негативные изменения в системе ЛП. Согласно

общей биологии и постулату Э. Геккеля «онтогенез повторяет основные этапы филогенеза», можно обоснованно полагать следующее. Если травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей, вместо нормолipoproteинемии в плазме крови при электрофорезе ЛПП начинается выявление транзиторной ГЛП типа IV, далее в течение времени она превращается в ГЛП типа IIб. Если же пациент практически переходит на плотоядное питание, к переносу от энтероцитов к гепатоцитам подключаются индуцированные афизиологичным субстратом ХМ и формируется ГЛП типа V. В Германии и Чехии ГЛП типа V именуют «пивным» типом. Не исключено, что эти пациенты имеют в основе формирования типов ГЛП и генетические нарушения, и плотоядное питание их только провоцирует.

Пальмитиновые ЛПНП→ЛПНП, высокий ХС-ЛПНП – нарушение функции трофологии при индукции плотоядной пищей. При травоядном, рыбадном питании, активной функции инсулина и синтезе гепатоцитами олеиновой МЖК в крови циркулируют только олеиновые ЛПОНП. Они переносят к клеткам С16 – С18 МЖК + НЖК в составе олеиновых ТГ; это субстраты для окисления в митохондриях, для выработки макроэргического АТФ. ЛПНП представлены преимущественно линолевыми ЛПНП; они переносят к клеткам полиеновые, экзогенные полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) в форме эфиров со спиртом ХС, в полиеновые эфиры ХС (поли-ЭХС) как холестероларахидонат. Заметим, что НЖК двойных связей (ДС) не содержат; МЖК имеют одну ДС; у ненасыщенных ЖК (ННЖК) в цепи расположены 2 - 3 ДС и в ПНЖК – 4 - 6 ДС. Содержание олеиновых ЛПОНП достоверно отражает низкий уровень спирта глицерина (содержание ТГ) и ХС-ЛПНП в составе поверхностного монослоя липидов. ЛПНП переносят главным образом ПНЖК в форме полиеновых эфиров спирта ХС – поли-ЭХС.

При поедании мясной пищи в гепатоциты поступает возросшее количество экзогенной пальмитиновой НЖК; при оптимальном увеличении клетки физиологично этерифицируют НЖК в олеиновые ТГ и структурируют в одноименные ЛПОНП. Если количество пальмитиновой НЖК афизиологично высоко и этерифицировать ее в олеиновые ТГ не получается, гепатоциты начинают синтезировать пальмитиновые ТГ [22], структурировать их в состав пальмитиновых ЛПОНП, секретировав их в кровь. В ЛП возрастает содержание ТГ, пальмитиновые ЛПНП образуют полосу β-ЛП на электрофореграмме. В плазме крови (компенсаторно) возрастает активность печеночной глицеролигидролазы (ГЛГ) и содержание кофактора апоС-III, формируя при этом ГЛП типа IIб [23].

Олеиновые ТГ в одноименных ЛПОНП являются оптимальным субстратом для действия постгепариновой липопротеинлипазы и ее кофактора апоС-II [24]. Секретция гепатоцитами в кровь пальмитиновых ЛПОНП индуцирует синтез клетками печени иного фермента, оптимального для гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП; это печеночная ГЛГ и кофактор апоС-III. При действии же неоптимальной липазы при электрофорезе ЛП формируется ГЛП типа IIб. Если экзогенной пальмитиновой НЖК становится много, как при плотоядном питании, афизиологичная, отработанная на ступенях филогенеза индукция субстратом подключает хиломикроны для переноса НЖК от энтероцитов к гепатоцитам, формируя к крови ГЛП типа V (вариант III).

Атеросклероз и атероматоз – прообразы физиологичных процессов in vivo, нарушения двух разных биологических функций. У всех особей в любом возрасте нарушение биологической функции трофологии, заложенной на ступенях филогенеза, потребление мясной пищи выше оптимального физиологичного уровня является первопричиной повышения в плазме крови содержания вначале ТГ (спирта глицерина). Далее следует повышение уровня пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, ХС-ЛПНП и формирование синдрома ИР

[25]. Это первые симптомы метаболической пандемии, которую мы именуем атеросклерозом.

Атеросклероз формируют:

- нарушение физико-химических параметров экзогенных и эндогенных ЖК, отношения МЖК/НЖК; изменения физико-химических свойств ТГ - субстратов для ферментов гидролиза (липолиза) в кишечнике, плазме крови и цитоплазме клеток; выраженные физико-химические различия позиционных изоформ пальмитиновых и олеиновых ТГ;

- формирование в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП и зависимое от количества пальмитиновых ЛПОНП [26] формирование на ступенях филогенеза типов ГЛП. Это происходит в афизиологичной последовательности в онтогенезе травоядных: нет ГЛП→ГЛП типа IV→ГЛП типа IIб и ГЛП типа V. Последний тип ГЛП указывает на то, что питание пациента близко к плотоядному;

- блокада поглощения клетками эссенциальных ПНЖК, нарушение синтеза биологически активных эйкозаноидов, включая простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, активация компенсаторного синтеза афизиологичных медиаторов из эндогенно синтезированных не ПНЖК, а только из ННЖК;

- нарушение функции интегральных протеинов плазматической мембраны клеток, включая ионные помпы, ионные моно- и дипортеры, рецепторы, мембранные транслоказы и изменение физико-химических свойств гидрофобных кластеров плазматической мембраны – рафтов (плотов) в клетках по причине нарушения синтеза менее гидрофобных, заряженных аминокислотных липидов. Не забудем, что аминокислотные липиды формируют в плазматической мембране для каждого интегрального белка менее гидрофобное окружение в выражено гидрофобной плазматической мембране из фосфатидилхолинов;

- выраженные нарушения *in vivo* адгезии клеток, включая агрегацию тромбоцитов, формирование тромбообразования в артериолах мышечного типа и нарушения эндотелийзависимой вазодилатации в раннем филогенезе, дистальном отделе артериального русла.

Если атеросклероз - это следствие нарушения биологической функции трофологии, атероматоз в свою очередь - это а) компенсаторная реакция на формирование атеросклероза и б) реализация биологической функции эндозеологии – поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo* [27]. Атеросклероз и атероматоз - два разных афизиологичных процесса с разными факторами этиологии и разным патогенезом; это нарушение *in vivo* двух разных биологических функций. Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, атеросклероз является нарушением биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакцией экзотрофии. Атеросклероз индуцирован неоптимальным для *Homo sapiens* субстратом – плотоядной (мясной) пищей, далее *in vivo* следует формирование пальмитинового, физиологичного, раннего в филогенезе, менее эффективного варианта метаболизма *in vivo* ЖК взамен более позднего на ступенях филогенеза высокоэффективного олеинового варианта метаболизма ЖК.

В реализации биологической функции эндозеологии атероматоз становится процессом, к сожалению, патологической компенсации. Атероматоз призван устранить все последствия нарушения переноса ЖК при афизиологичной индукции субстратом (пальмитиновыми ТГ) а) в структуре ЛПОНП; б) в апоЕ/В-100-рецепторном эндцитозе; в) в функции ЛПНП и г) в апоВ-100-эндцитозе их клетками *in vivo*.

При атероматозе последовательно происходит следующее:

- физиологичная денатурация безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в крови циркулирующими нейтрофилами путем активации перекисного окисления апоВ-100 активными формами кислорода в физико-химической реак-

ции «респираторного взрыва». Количество образованных активных форм кислорода определено индукцией субстратом - числом циркулирующих в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП и типом ГЛП [28]. Перекисное окисление липидов – это побочная реакция; суть физиологической денатурации - физико-химические реакции окисления - состоит в формировании в апоВ-100 антигенных эпитопов, денатурации апо;

– наличие антигенных эпитопов на поверхности физиологично денатурированных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП распознают толл-подобные рецепторы-4 на мембране иммунокомпетентных клеток. Они формируют иммунную, функциональную метку – «подлежит удалению»; одновременно происходит активация иммунной системы компонентов комплемента [29];

· за функцией системы компонентов комплемента следует опсонизация пальмитиновых ЛПНП, перенос их через монослой эндотелия. Его активирует биологическая реакция транцитоза за счет активации функции эндотелийзависимой вазодилатации и локального повышения в дистальном отделе артериального русла гидродинамического давления. Выведение эндогенно синтезируемых, физиологично денатурированных ЛП в интиму артерий, как и всех иных флогогенов большой мол. массы, происходит в позднем в филогенезе проксимальном отделе артериального русла, артериях эластического типа;

· на поздних ступенях филогенеза при замыкании системы кровообращения интима стала местом сбора и утилизации больших эндогенных флогогенов из внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды. Чтобы перенесенные транцитозом флогогены не вышли обратно в кровоток, их связывают протеогликановые компоненты матрикса интимы;

· физиологично утилизацию всех флогогенов в интиму реализуют мультифункциональные, филогенетически ранние оседлые макрофаги [30]. Эти клетки утилизируют эндогенные флогогены полностью, используя для этого биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления. На этом, казалось бы, физиологичная утилизация афизиологичных ЛПОНП→ЛПНП заканчивается. Однако суть всегда сокрыта в деталях.

При соблюдении травоядным видом *Homo sapiens* филогенетически обоснованной пищи при метаболизме липидов в принципе пальмитиновые ТГ и пальмитиновые ЛПОНП практически не образуются [31]. Малое их количество оседлые макрофаги интимы утилизируют полностью. Ранние в филогенезе мультифункциональные макрофаги лишены способности пролиферировать. В условиях формирования большого количества пальмитиновых ЛПОНП возможностей оседлых макрофагов оказывается явно недостаточно. Недостаток компенсирует функция моноцитов→макрофагов гематогенного происхождения. Однако они являются менее полифункциональными; они не могут гидролизовать все ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС в форму поли-ЭХС. Это подтверждено тем, что основу атероматозных масс в плотных бляшках интимы артерий составляют частично катаболизируемые (укороченные, С18) ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС, поли-ЭХС.

Атеросклероз и атероматоз – это биологические реакции компенсации, реализация биологической функции адаптации. Они инициированы индукцией афизиологичным субстратом, когда травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начинает в афизиологично большом количестве поедать мясо, становится порой совсем плотоядным [32]. Атеросклероз – результат формирования *in vivo* физиологичного, но более раннего в филогенезе варианта переноса ЖК в форме ТГ в составе апоВ-100 ЛПНП. Он индуцирован афизиологичным избытком плотоядной пищи; атероматоз – филогенетическая компенсация этого процесса, реализованная *in vivo*, к сожалению, не в физиологичном исполнении.

Какое количество пальмитиновой НЖК в пище и in vivo можно считать физиологичным? Позиционные изоформы пальмитиновых и олеиновых ТГ. Противоположные сдвиги в переносе ЖК на ступенях филогенеза и в онтогенезе при поедании травоядными мяса, повышение ХС-ЛПНП являются отражением компенсаторной, физиологичной реакции *in vivo* в ответ на нарушение индукции субстратом [33]. Важно в первую очередь понять, а далее оценивать количество пальмитиновой НЖК, которое инсулинозависимые ЛПОНП + апоЕ/В-100-эндцитоз могут перенести к клеткам, а инсулинзависимые клетки поглотить в составе олеиновых ЛПОНП без образования пальмитиновых ТГ, пальмитиновых ЛПОНП и повышения ХС-ЛПНП. Для этого мы предлагаем рассмотреть спектр в плазме крови позиционных изоформ пальмитиновых и олеиновых ТГ, оценить региоспецифичный состав ТГ [34].

Особенность всех внеклеточных липаз *in vivo* (панкреатическая липаза, печеночная ГЛГ и постгепариновая ЛПЛ) состоит в том, что они в кровотоке в составе ТГ гидролизуют одну (максимально две) ЖК в sn-1 и sn-3 и эфирные связи ЖК только с первичными спиртовыми группами глицерина. Одновременно липазы не могут гидролизовать эфирную связь ЖК с вторичной спиртовой группой в sn-2. Поэтому из sn-2 клетки поглощают ЖК не как полярную неэтерифицированную ЖК (НЭЖК), а только в форме 2-моноацилглицерида. В отличие от ЖК в sn-1 и sn-3 ЖК из sn-2 обязательно будет поглощена клетками. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована глицерином в sn-2, мы делим все ТГ на пальмитиновые, олеиновые и линолеые, содержание которых в плазме крови является большим. Выраженное различие стериических, пространственных форм ТГ, мы полагаем, является основой того, что апоВ-100 избирательно структурирует их в ЛПОНП, формируя раздельно пальмитиновые, олеиновые и линолеые ЛПОНП.

Если расставить все пальмитиновые и олеиновые позиционные изоформы ТГ в порядке возрастания скорости их гидролиза при действии липаз, образуется последовательность:

ППП - ППО - ОПП - ОПО - ПОП - ПОО - ООП - ООО.

Эти восемь позиционных изоформ ТГ доминируют среди общего числа 40 - 45 изоформ ТГ в апоВ-100 ЛП в плазме крови здоровых добровольцев. С наиболее высокой константой скорости реакции липазы *in vivo* гидролизуют позиционные изоформы ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО). ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП) липазы не гидролизуют вообще. Пальмитиновыми ТГ являются ППП – ППО – ОПП - ОПО, олеиновыми - соответственно ПОП – ПОО – ООП - ООО. Все олеиновые ТГ гепатоциты структурирует в состав олеиновых ЛПОНП; клетки поглощают сформировавшие лиганд олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндцитоза; олеиновые ЛПНП при этом не образуются. Параметры гидролиза индивидуальных олеиновых ТГ, естественно, различаются [35]: акцептором НЭЖК в реакции липолиза является белок альбумин. Постгепариновая ЛПЛ обладает позиционной специфичностью и гидролизует в первую очередь ЖК в sn-1.

У травоядных, у вида *Homo sapiens* физиологичным, мы считаем, является то количество пальмитиновой НЖК, которое возможно этерифицировать в состав олеиновых ТГ и структурировать в олеиновые ЛПОНП. С наименьшей скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует олеиновые позиционные изоформы ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) глицерол. В составе ПОП в олеиновые ТГ этерифицировано в 2 раза больше пальмитиновой НЖК, чем в иные изоформы олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-олеат (ППО) и олеил-олеил-пальмитат глицерол (ООП).

В биохимических реакциях при гидролизе эфиров (ТГ) *in vivo* в составе ЛП; при поглощении ЖК митохондриями и окислении в матриксе в цикле Кребса и в дыхательной це-

БИОХИМИЯ

пи олеиновая МЖК в несколько раз активнее пальмитиновой НЖК. Однако в физико-химических реакциях более гидрофобная пальмитиновая НЖК с температурой плавления почти в 5 раз выше, чем олеиновая МЖК (13,5 и 63,1°C), является более активной (см. таблицу). Если при нарушении функции инсулина, синдроме ИР гепатоциты из экзогенной глюкозы синтезируют не олеиновую МЖК, а только пальмитиновую НЖК, происходит формирование пальмитиновых ТГ с этерификацией пальмитиновой НЖК в sn-2 спирта глицерина. Далее 2-глицеропальмитат в гепатоцитах этерифицирует в пальмитиновые ТГ олеиновую МЖК в позициях sn-1 и sn-3. Мы полагаем, что в формировании типов ГЛП у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы основная патогенетическая роль принадлежит нарушению регуляторной активности инсулина и синтезу гепатоцитами из экзогенной глюкозы эндогенной пальмитиновой НЖК; афизиологичной индукции субстратом у травоядных, избыточному количеству в плотоядной (мясной пище) пище экзогенной пальмитиновой НЖК.

Первым условием физиологичного переноса к клеткам пальмитиновой НЖК в составе олеиновых ТГ является преимущественный синтез в гепатоцитах *de novo* олеиновой МЖК из экзогенной глюкозы при действии инсулина. Только эндогенно синтезированную олеиновую МЖК гепатоциты этерифицируют с трехатомным спиртом глицерином в sn-2 со вторичной спиртовой группой. Эти же гепатоциты этерифицируют пальмитиновую НЖК в sn-1 и sn-3 с первичными спиртовыми группами [36]. Можно полагать, что индукция субстратом – пальмитиновой НЖК (эндогенной в первую очередь и экзогенной – во вторую) и является причиной доминирования среди позиционных форм олеиновых ТГ как ПОП. Вероятно, в такой, не столь часто повторяющейся ситуации у пациентов формируется ГЛП типа IV, если в физиологичных олеиновых ТГ преобладает позиционная изоформа как ПОП. В экспериментах показано, что при этерификации НЖК в sn-2 глицерина энтероциты всасывают гидролизованные ТГ более активно, и длительность постпрандиальной ги-

перлипидемии меньше, чем при всасывании олеиновых ТГ [37].

Если поступление с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК превышает количество олеиновой МЖК, этерифицировать для олеиновую МЖК первой в олеиновые ТГ возможности нет. При этом происходит этерификация пальмитиновой НЖК в sn-2 и синтез пальмитиновых ТГ. В гепатоцитах апоВ-100 структурирует олеиновые ТГ в состав уже пальмитиновых ЛПОНП; в кровотоке их к клеткам переносят уже не олеиновые, а пальмитиновые ЛПОНП [38]. В то же время пальмитиновые ТГ – это не оптимальный субстрат для гидролиза постгепариновой ЛПЛ, поэтому пальмитиновые ЛПОНП не формируют апоЕ/В-100-лиганд, оставаясь безлигандными [39]. В крови они медленно превращаются в пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. Именно они формируют в кровотоке афизиологичные, малые, с высокой плотностью пальмитиновые ЛПНП [40]; при физиологичной, травоядной пище этих ЛП в крови человека не бывает. С этого, мы полагаем, начинается процесс повышения в плазме крови ХС-ЛПНП. Далее электрофорез ЛП выявляет не столь частое формирование в плазме крови ГЛП типа IV, и позже гораздо чаще ГЛП типа IIb доминирует среди всех афизиологичных типов ГЛП. Одновременно все это сопровождается компенсаторное повышение активности печеночной ГЛГ и повышение содержания апоС-III, для которых пальмитиновые ЛПОНП являются оптимальным субстратом.

Реальность формирования *in vivo* преимущественно позиционных изоформ ТГ как ПОП демонстрируют позиционные формы ТГ в пальмовом масле. Как и все растительные масла, пальмовое масло – олеиновое, в нем преобладают олеиновые ТГ и в sn-2 ТГ этерифицирована олеиновая МЖК, а в sn-1 и sn-3 доминирует пальмитиновая НЖК. Однако если дальнейшие пути ЖК из sn-2 можно заранее предсказать (ее обязательно поглотят энтероциты), будущее пальмитиновой НЖК в sn-1 и sn-3 предсказать труднее. Скармливая экспериментальным животным пальмовое масло, мы вводим *in vivo* в 2 раза большее количество пальмитиновой НЖК по сравнению с иным маслом, однако содержание ХС в плазме крови повышается лишь на четверть. Это определено тем, что в тонкой кишке гидролизованная из sn-1 и sn-3 пальмитиновая НЖК в форме НЭЖК реагирует с ионами кальция и магния, образуя кальциевые и магниевые мыла. В водной среде они не являются нерастворимыми, и энтероциты всасывать их не могут; утилизирует мыла микробиота толстой кишки. Одновременно олеат кальция и олеат магния в гидрофильной среде кишечного содержимого остаются растворимыми и их полностью всасывают энтероциты.

Биологические, филогенетические основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Если на основании приведенной выше последовательности позиционных изоформ ТГ пищу пациента можно охарактеризовать как «сдвиг вправо», профилактика двух сочетанных патологических процессов - атеросклероза и атероматоза - будет успешной. Чем в большей мере реализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии будет соответствовать сдвигу влево, тем выше риск становления атеросклероза и атероматоза, меньше время до развития симптомов ишемической болезни, поражения атероматозом коронарных артерий, инцидентов острой коронарной недостаточности и инфаркта миокарда [41].

Экзогенным фактором инициирования ГЛП наиболее часто является плотоядная, мясная пища, богатая пальмитиновой НЖК; самой афизиологичной пищей для травоядного вида *Homo sapiens* является говядина. Содержание в ней пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ наиболее высоко в сравнении со всеми видами мяса: свининой, бараниной, кониной, мясом птицы. В sn-2 ТГ говядины наиболее часто этерифицирована пальмитиновая НЖК, в меньшей

Физико-химические свойства ЖК

Формула	ЖК	Температура плавления, С°
C12:0	Лауриновая	44,2
C14:0	Миристиновая	53,9
C16:0	Пальмитиновая	63,1
C17:0	Маргариновая	61,3
C18:0	Стеариновая	69,6
C20:0	Арахидиновая	76,5
C22:0	Бегеновая	81,5
C24:0	Лигноцеридиновая	86,0
C16:1 φ-9	Пальмитолеиновая	-0,5
C18:1 φ-9 цис-	Олеиновая	13,5
C18:1 φ-9 транс-	Элаидиновая	44,5
C18:1 φ-7	Вакценовая	44,0
C24:1 φ-9	Нервоновая	42,5
C18:2 φ-6	Линолевая	-5,0
C18:3 φ-3	Линоленовая	-10,0
C20:4 φ-6	Арахидононовая	-49,5
C22:5 φ-3	Клупанононовая	-45,0
C22:6 φ-3	Докозагексаеновая	-44,1

Примечание. АД – артериальное давление; * – $p < 0,05$.

мере - олеиновая МЖК; в sn-1 и sn-3 наиболее часто располагается пальмитиновая ЖК [42]. То же можно сказать о коровьем молоке, сливках, сметане, сырах; в них в sn-2 ТГ всегда этерифицирована пальмитиновая НЖК. Уже в энтероцитах, а затем в гепатоцитах при реакции изомеризации пальмитиновую НЖК в sn-2 замещает олеиновая МЖК, а пальмитиновая НЖК перемещается в sn-3, формируя нежелательные для липолиза позиционные изоформы олеиновых ТГ как ПОП; это явно не физиологичный субстрат для постгепариновой ЛПП.

Изложенное способствует пониманию того, что если исключить врожденные, генетически обусловленные формы патологии, формирование *in vivo* двух афизиологичных процессов - вначале атеросклероза и затем атероматоза - является следствием нарушения биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии, внешнего питания. В формировании типов ГЛП основную патогенетическую роль исполняют нарушение функции инсулина и афизиологичная индукция субстратом - поедание филогенетически травоядным видом *Homo sapiens* избыточного количества мясной пищи. В афизиологичном исполнении всех биохимических реакций повинны только количественные нарушения индукции субстратом [43].

Для объективной оценки того, что пациент, несмотря на возможные рассказы об аскетичном питании, злоупотребляет мясной пищей, можно использовать тесты на содержание в сыворотке крови ТГ, общего ХС и ХС-ЛПНП. Более специфичными можно считать определение типов ГЛП при электрофорезе ЛП, компенсаторное, специфичное увеличение в крови апоС-III и апоВ-48. Количественное определение апоВ-48 дает возможность установить, являются ли оставшиеся в электрическом поле при электрофорезе на старте действительно ХМ или это физико-химические агрегаты пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП.

Согласно номенклатурным данным, коровье масло ласково именуют сливочным маслом; на самом деле это животный, пальмитиновый, насыщенный, молочный жир с высокоэффективным усвоением, высокой биодоступностью. ТГ «конечных липидов» в молоке синтезированы так, что всю пальмитиновую НЖК, этерифицированную в sn-2 пальмитиновых ТГ, и олеиновую МЖК - в sn-1 и sn-3 ТГ, обязательно поглотят все соматические клетки путем апоВ-100-эндоцитоза в составе пальмитиновых ЛПНП путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза. Эти особенности имеют большое биологическое, физиологичное значение для новорожденных в течение первых месяцев жизни, когда материнское молоко является единственной пищей.

Биология не давала согласия на превращение млекопитающего *Homo sapiens* в млекопитающегося, который питается молоком всю жизнь. Общей биологией это не предусмотрено. Во всех диетах биологически оправдана замена в пище животного, насыщенного пальмитинового жира, именуемого сливочным маслом, на пальмовое, олеиновое масло растительного происхождения. На ступенях филогенеза вид *Homo sapiens* последовательно сформировался как рыбацкий, травоядный (плодоядный), но никак не мясоед [44]. В течение всей жизни, особенно в пожилом возрасте, надо помнить, что человек исторически травояден; избыточное количество животной пищи, особенно говядины, является основной причиной становления ГЛП разных типов в филогенетической и онтогенетической последовательности. Гиперлипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия и синдром ИР формируются как следствие и реакции компенсации в результате афизиологичного поедания мясной пищи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-6, 8-10, 13, 15-24, 26-28, 31-39, 42-44 см. REFERENCES)

7. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций.* М.: ИНФРА-М; 2017.
11. Юнусова С.Г., Розенталь А.Н., Балтина Т.В. Стресс. Биологический и психологический аспекты. *Ученые записи Казанского государственного университета.* 2008; 150(3): 139 – 50.
12. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. *Физиология человека.* М.: «Медицина»; 2007.
14. Титов В.Н. *Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов.* М.- Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2008.
25. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014; 2: 29 – 40.
29. Берлов М.Н., Умнякова Е.С., Кокряков В.Н. Белки пептиды нейтрофилов в регуляции системы комплемента. *Патогенез.* 2017; 15(1): 29 – 33.
30. Вей Ю.Т., Ксиа Д.Ш., Янг В., Вонг К.Г., Донг Н.Г. Секреторная активность адипоцитов и макрофагов при воспалении и/или резистентности к инсулину и эффекты адипоцитов на преадипоциты в тех же условиях. *Биохимия.* 2014; 79(7): 834 – 44.
40. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза. *Бюллетень СО РАМН.* 2006; 2(120): 6 – 14.
41. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологичного переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2014; 2: 68 – 79.

REFERENCES

1. Soto A.M., Longo G., Montévil M., Sonnenschein C.. The biological default state of cell proliferation with variation and motility, a fundamental principle for a theory of organisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016; 122(1): 16 - 23.
2. Vafeiadou K., Weech M., Sharma V., Yaqoob P., Todd S., Williams C.M., Jackson K.G., Lovegrove J.A. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. *Br. J. Nutr.* 2012; 107(3): 303 - 24.
3. Orekhov A.N., Ivanova E.A. Cellular models of atherosclerosis and their implication for testing natural substances with anti-atherosclerotic potential. *Phytomedicine.* 2016; 23(11): 1190 - 7.
4. Longo G., Montévil M., Sonnenschein C., Soto A.M. In search of principles for a Theory of Organisms. *J. Biosci.* 2015; 40(5): 955 - 68.
5. Sirota J.C., McFann K., Targher G., Johnson R.J., Chonchol M., Jalal D.I. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism.* 2013; 62(3): 392 - 9.
6. Pereira S., Park E., Moore J., Faubert B., Breen D.M. Resveratrol prevents insulin resistance caused by short-term elevation of free fatty acids in vivo. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015; 40(11): 1129 - 36.
7. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektsiy].* Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
8. Boeing H., Bechthold A., Bub A., Ellinger S., Haller D., Kroke A. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur. J. Nutr.* 2012; 51(6): 637 - 63.
9. Wells J.C.K. Body composition and susceptibility to type 2 diabetes: an evolutionary perspective. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017; 71: 881 - 9.
10. Keane K.N., Calton E.K., Carlessi R., Hart P.H., Newsholme P. The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017; 71(7): 904 - 12.
11. Yunusova S.G., Rozental' A.N., Baltina T.V. Stress. Biological and psychological aspects. *Uchenye zapisi Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2008; 150(3): 139 – 50. (in Russian)
12. Pokrovskiy V.M., Korotko G.F. *Human physiology. [Fiziologiya cheloveka].* Moscow: Meditsina; 2007. (in Russian)
13. Miller P.E., Martin S.S., Toth P.P., Santos R.D., Blaha M.J., Nasir K. Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: the very large database of lipids study-17 (VLDL-17). *J. Clin. Lipidol.* 2015; 9(5): 676 - 83.

14. Titov V.N. *Clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins. [Klinicheskaya biokhimiya zhirnykh kislot, lipidov i lipoproteinov].* Moscow- Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. (in Russian)
15. Nakano T., Tanaka A., Okazaki M., Tokita Y., Nagamine T., Nakajima K. Particle size of apoB-48 carrying lipoproteins in remnant lipoproteins isolated from postprandial plasma. *Ann. Clin. Biochem.* 2011; 48(Pt 1): 57 - 64.
16. Julve J., Martín-Campos J.M., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 455: 134 - 48.
17. Morino K., Petersen K.F., Shulman G.I. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 2006; 55 Suppl 2: S9 - S15.
18. Gutierrez-Juarez R., Poci A., Mulas C., Ono H., Bhanot S., Monia B.P., Rossetti L. Critical role of stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116(6): 1686 -95.
19. Bednarski T., Olichwier A., Opasinska A., Pyrkowska A., Gan A.M., Ntambi J.M., Dobrzyn P. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency reduces lipid accumulation in the heart by activating lipolysis independently of peroxisome proliferator-activated receptor α . *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861(12 Pt A): 2029 - 37.
20. Irawati D., Mamo J.C., Slivkoff-Clark K.M., Soares M.J., James A.P. Dietary fat and physiological determinants of plasma chylomicron remnant homeostasis in normolipidaemic subjects: insight into atherogenic risk. *Br. J. Nutr.* 2017; 117(3): 403 - 12.
21. Nakajima K., Nakano T., Moon H.D., Nagamine T., Stanhope K.L., Havel P.J., Warnick G.R. The correlation between TG vs remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 404(2): 124 - 7.
22. Hassing H.C., Surendran R.P., Mooij H.L., Stroes E.S., Nieuwdorp M., Dallinga-Thie G.M. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1821(5): 826 - 32.
23. Morita S.Y. Metabolism and Modification of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins Involved in Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Biol. Pharm. Bull.* 2016; 39(1): 1 - 24.
24. di Filippo M., Marçais C., Charrière S., Marmontel O., Broyer M., Delay M., Post-heparin LPL activity measurement using VLDL as a substrate: a new robust method for routine assessment of plasma triglyceride lipolysis defects. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99721.
25. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of development of insulin resistance. *Sakharnyi diabet.* 2014; 2: 29 - 40. (in Russian)
26. Ivanova E.A., Muasoedova V.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxidat. Med. Cell. Long.* 2017; 2017:1273042.
27. Norata G.D., Raselli S., Grigore L., Garlaschelli K., Vianello D., Bertocco S. Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2009; 206(2): 556 - 62.
28. Agarwal A., Majzoub A. Laboratory tests for oxidative stress. *Indian. J. Urol.* 2017; 33(3): 199 - 206.
29. Berlov M.N., Umnyakova E.S., Kokryakov V.N. Proteins of neutrophil peptides in the regulation of the complement system. *Patogenez.* 2017; 15(1): 29 - 33. (in Russian)
30. Bey Yu.T., Ksia D.Sh., Yang V., Vong K.G., Dong N.G. Secretory activity of adipocytes and macrophages with inflammation and / or insulin resistance and the effects of adipocytes on preadipocytes under the same conditions. *Biokhimiya.* 2014; 79(7): 834 - 44. (in Russian)
31. Cohen J.C. Emerging LDL therapies: Using human genetics to discover new therapeutic targets for plasma lipids. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 7(3 Suppl): S1 - 5.
32. Stroes E., Moulin P., Parhofer K.G., Rebours V., Löhr J.M., Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 23: 1 - 7.
33. Han S., Liang C.P., Westerterp M., Senokuchi T., Welch C.L., Wang Q. Hepatic insulin signaling regulates VLDL secretion and atherogenesis in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(4): 1029 - 41.
34. Ando Y., Tomita Y., Haba Y. Preparation of ethyl magnesium bromide for regiospecific analysis of triacylglycerols. *J. Oleo. Sci.* 2008; 57(8): 459 - 62.
35. Ruiz-Lopes N., Stubhaug I., Ipharraguerre I., Rimbach G., Menoyo D. Positional Distribution of Fatty Acids in Triacylglycerols and Phospholipids from Fillets of Atlantic Salmon (*Salmo Salar*) Fed Vegetable and Fish Oil Blends. *Mar. Drugs.* 2015; 13(7): 2455 - 69.
36. Lopes T.I., Ribeiro M.D., Ming C.C., Grimaldi R., Gonçalves L.A., Marsaioli A.J. Comparison of the regiospecific distribution from triacylglycerols after chemical and enzymatic interesterification of high oleic sunflower oil and fully hydrogenated high oleic sunflower oil blend by carbon-13 nuclear magnetic resonance. *Food. Chem.* 2016; 212: 641 -7.
37. Wang T., Wang X., Wang X. Effects of Lipid Structure Changed by Interesterification on Melting Property and Lipemia. *Lipids.* 2016; 51(10): 1115 - 26.
38. Gouk S.W., Cheng S.F., Ong A.S., Chuah C.H. Stearic acids at sn-1, 3 positions of TAG are more efficient at limiting fat deposition than palmitic and oleic acids in C57BL/6 mice. *Br. J. Nutr.* 2014; 111(7): 1174 - 80.
39. Lewis G.F., Xiao C., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr. Rev.* 2015; 36(1): 131 - 47.
40. Nikitin Yu.P. New fundamental and applied fundamentals of atherogenesis. *Bulleten' SO RAMN.* 2006; 2(120): 6 - 14. (in Russian)
41. Titov V.N. Biological function of trophology (nutrition) and pathogenesis of metabolic syndrome - physiological overeating. Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2014; 2: 68-79. (in Russian)
42. Ghaffar S., Afridi S.K., Aftab M.F., Murtaza M., Syed S.A., Begum S., Waraich R.S. Attenuation of palmitate induced insulin resistance in muscle cells by harmala, clove and river red gum. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016; 29(5 Suppl): 1795 - 1800.
43. Sun Y., Neelakantan N., Wu Y., Lote-Oke R., Pan A., van Dam R.M. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J. Nutr.* 2015; 145(7): 1549 - 58.
44. Harvey K.A., Walker C.L., Xu Z., Whitley P, Pavlina TM, Hise M. Oleic acid inhibits stearic acid-induced inhibition of cell growth and pro-inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *J. Lipid. Res.* 2010; 51(12): 3470-80.

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., КУХАРЧУК В.В., 2017

УДК 616.13-004.6-092

Титов В.Н., Кухарчук В.В.

ЕДИНАЯ ЭТИОЛОГИЯ И РАЗДЕЛЬНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АТЕРОМАТОЗА. РАЗЛИЧИЯ ПЕРЕНОСА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЛИПОПРОТЕИНАХ ТРАВояДНЫХ И ПЛОТояДНЫХ ЖИВОТНЫХ

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

Согласно филогенетической теории общей патологии, избыточное потребление травоядными животными мясной пищи всегда приводит к атеросклерозу и атероматозу интимы артерий. Этиологические факторы атеросклероза, атероматоза in vivo: а) поглощение клетками полиеновых жирных кислот ПНЖК в апоВ-100 липопротеинах низкой плотности; б) невозможность превратить экзогенную, пальмитиновую, насыщенную жирную кислоту (НЖК) в мононенасыщенную олеиновую (МЖК); в) моноциты → макрофаги в интиме неактивно гидролизуют полиеновые ЖК, этерифицированные спиртом холестерином. Патогенетическим фактором становится нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания); афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК и спирта холестерина (ХС). Ключевой этап патогенеза — формирование в крови безлигандных, пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). При этом как: а) утилизировать in vivo безлигандные, пальмитиновые ЛПОНП; это возможно при активации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления, формировании атероматоза интимы артерий и б) как продолжать функцию клеткам при невозможности поглощать из межклеточной среды полиеновые ЖК; это основа атеросклероза, нарушения биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Для первичной профилактики инфаркта миокарда надо устранить потребление избыточного количества животной пищи. При низком содержании в пище пальмитиновой НЖК инсулин формирует оптимальный олеиновый вариант метаболизма ЖК, обеспечивая высокие «кинетические параметры» организма и эффективный синтез АТФ. Согласно единому патогенезу атеросклероза и атероматоза, необходимо не допускать образование в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП. Не будет их — не будет формирования ни атеросклероза, ни атероматоза.

Ключевые слова: жирные кислоты; холестерин; атеросклероз; атероматоз; биологическая функция эндоэкологии.

Для цитирования: Титов В.Н., Кухарчук В.В. Единая этиология и раздельный патогенез атеросклероза и атероматоза. Различия переноса жирных кислот в липопротеинах травоядных и плотоядных животных. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(4): 196-204. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-196-204>

Titov V.N., Kukharchuk V.V.

THE INTEGRATED ETIOLOGY AND SEPARATE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMATOSIS. THE DIFFERENCES OF FATTY ACIDS TRANSFER IN LIPOPROTEINS OF HERBIVOROUS AND CARNIVOROUS ANIMALS

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

According phylogenetic theory of general pathology, overconsumption of meat food by herbivorous animals always results in atherosclerosis and atheromatosis of intima of arteries. The etiological factors of atherosclerosis, atheromatosis in vivo: a) absorption by cells of polyene fatty acids in apoB-100 lipoproteins of low density; b) impossibility of converting exogenous palmitic saturated fatty acids into mono-unsaturated oleic fatty acid; c) monocytes-macrophages in intima inactively hydrolyze polyene fatty acids esterified by alcohol cholesterol. The disorder of biological function of trophology (nutrition), biological reaction of exotrophy (external nutrition) and aphysiologically high content of palmitic unsaturated fatty acids and alcohol cholesterol in food become a pathogenic factors. The key stage of pathogenesis is formation in blood of non-ligand palmitic lipoproteins of very low density. At that: a) how to utilize in vivo non-ligand palmitic lipoproteins of very low density; it is possible under activation of biological function of endoecology, biological reaction of inflammation, formation of atheromatosis of intima of arteries and b) how to prolong function of cells at impossibility of absorbing from inter-cellular medium polyene fatty acids; this is a foundation of atherosclerosis, disorders of biological function of adaptation, biological reaction of compensation. The primary prevention of myocardium infarction requires elimination of surplus amount of animal food. At low content of palmitic saturated fatty acids in food insulin forms optimal oleic alternative of metabolism of fatty acids supporting high "kinetic parameters" of organism and effective synthesis of ATP. According single pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis it is necessary to prevent development of non-ligand palmitic lipoproteins of very low density in blood. Without them no development of both atherosclerosis and atheromatosis is possible.

Key words: fatty acids; cholesterol; atherosclerosis; atheromatosis; biologic function of endoecology

For citation: Titov V.N., Kukharchuk V.V. The integrated etiology and separate pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis. The differences of fatty acids transfer in lipoproteins of herbivorous and carnivorous animals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (4): 196-204. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-196-204>

For correspondence: *Titov V.N.*, doctor of medical sciences, professor, the head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins. e-mail: vn_titov@mail.ru

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

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 15.10.2016
Accepted 29.11.2016

Со времен Н.Н. Аничкова в медицинской науке доминирует холестериновая теория атеросклероза. Руководствуясь этой теорией, мы в течение XX века не смогли понять этиологию и патогенез атеросклероза и атероматоза, не отработали принципы эффективной профилактики [1, 2]. И все-таки, несмотря на сомнения в холестериновой теории атеросклероза, мы ежедневно измеряем содержание холестерина (ХС) в плазме крови и липопротеинах (ЛП) у многих тысяч пациентов. Почему же так?

В последнее время все с большим обоснованием исследователи оценивают значение в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) афизиологичного содержания в пище и *in vivo* жирных кислот (ЖК). В первую очередь это относится к С16: 0 пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК). Однако это уже иная теория ЖК, иной патогенез атеросклероза и атероматоза. На ступенях филогенеза при жизни в водах мировых океанов, несмотря на то что каждая животная клетка синтезирует *in situ de novo* пальмитиновую НЖК *quantum sates*, содержание ее в пище и *in vivo* физиологично не превышает 20% концентрации всех ЖК *in vivo*.

Физиологично у вида *Homo sapiens* среди ЖК *in vivo* преобладает олеиновая МЖК. Роль ЖК в патогенезе атеросклероза, атероматоза и ИБС реализована в двух отдельных афизиологичных нарушениях биологической функции трофологии (питания): а) избыточном количестве в пище пальмитиновой НЖК и б) алиментарном дефиците, низком содержании в пище и в клетках ω -3 и ω -6 полиеновых ЖК (ПНЖК) [3]. Избыточное содержание пальмитиновой НЖК в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), в ЛП низкой плотности (ЛПНП) пальмитиновой НЖК служит основой патогенеза атероматоза. Низкое содержание в пище и в клетках *in vivo* ПНЖК — основа патогенеза атеросклероза. При единении факторов этиологии патогенез атеросклероза — это одно, а патогенез атероматоза интимы артерий — иное.

Экспериментаторы не дали ответа, почему на модели экзотической гиперхолестеринемии столь просто воспроизвести атероматоз аорты у кроликов и практически невозможно у мышей и крыс? Почему для столь же быстрого моделирования атероматоза аорты у мышей необходимо предварительно выбить у них (*knock out*) ген *anoE*?

Становление в филогенезе у травоядных животных переноса ПНЖК к клеткам последовательно в составе ЛПВП и в ЛПНП. Несколькими годами ранее, через полтора века после Р. Вирхова и его клеточной теории общей патологии, мы сформировали иную — филогенетическую теорию общей патологии [4]. Филогенетическая теория общей патологии позволила биологически, физико-химически: а) объединить афизиологичную роль ХС, избытка НЖК и недостатка ПНЖК в патогенезе атеросклероза; б) установить единые этиологические факторы и в) определить сочетанный, но раздельный патогенез атеросклероза и атероматоза. Обсуждая значение в патогенезе атеросклероза воздействия факторов внешней среды, мы на время оставим в стороне все генетические формы нарушения переноса ЖК в составе ЛП, все гиперлипидемии (ГЛП) [5], включая разные ее фенотипы [6].

Миллионы лет все ЖК к клеткам переносили (переносит у некоторых видов животных и сейчас) только ЛП высокой плотности (ЛПВП). Ранний в филогенезе белок связывающий липиды — аполипопротеин (апо) — апоА-I мало

специфичен и ассоциирует мало и только полярные липиды. В межклеточной среде апоА-I переносит: а) все ЖК — МЖК + НЖК, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с 2—3 двойными связями (ДС) и б) ПНЖК с 4—6 ДС в форме фосфолипидов (ФЛ); в) МЖК и НЖК в форме ди-, моноглицеридов; г) полярный, неэтерифицированный спирт ХС.

Все клетки поглощают ЖК из ЛПВП только пассивно, путем обмена ЖК между ФЛ в составе ЛПВП и ФЛ плазматической мембраны; происходит это в течение миллионов лет до настоящего времени.

Со временем функция ЛПВП усложнилась; ЛПВП, вместе с переносом к клеткам ЖК стали отвозить от клеток и синтезированный ими полярный ХС. Чтобы перенос от клеток ХС стал более эффективным, в ЛПВП проходит этерификация ХС с олеиновой МЖК, образованные при этом моноеновые эфиры холестерина (моно-ЭХС), холестерололеат, упаковываться в ЛПВП стало проще.

Со временем пассивного поглощения клеткам ЖК стало недостаточно; на ступенях филогенеза сформировалось активное, рецепторное поглощение их клетками.

АпоВ-100 в гепатоцитах сформировал ЛП из неполярных липидов, из триглицеридов (ТГ); ЖК в форме неполярных ТГ клетки стали поглощать активно, путем рецепторного эндоцитоза. В отличие от более ранних ЛПВП, апоВ-100 в ЛПНП стал переносить МЖК + НЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ; клетки стали поглощать ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Для этого апоВ-100 формирует в ЛПНП одноименный домен-лиганд; клетки же выставляют на плазматическую мембрану апоВ-100-рецепторы. Путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза клетки начали активно поглощать МЖК + НЖК + ННЖК; ПНЖК же клетки еще долго продолжали поглощать пассивно.

На поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции, когда количество переносимых к скелетным миоцитам ЖК существенно возросло, инсулин экспрессировал направленный (векторный) перенос только МЖК + НЖК ко всем инсулинозависимым клеткам в составе нового класса ЛП — ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Для этого инсулинозависимые клетки стали синтезировать и выставлять на мембрану апоЕ/В-100-рецепторы, а ЛПОНП в крови начали формировать апоЕ/В-100-лиганды. Все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП поглощают клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Ни пальмитиновые, ни олеиновые апоВ-100 ЛПОНП в ЛПНП не превращаются; их все после формирования лиганда поглощают инсулинозависимые клетки.

Позже клетки сформировали и активное поглощение ПНЖК в составе апоВ-100 ЛПНП, подобно тому, как они поглощают МЖК + НЖК + ННЖК, путем апоВ-100-эндоцитоза. Для этого ЛПВП начали переэтерифицировать ПНЖК из полярных ФЛ в неполярные, более гидрофобные поли-ЭХС, этерифицированные спиртом холестерином ПНЖК. Клетки активно поглощают ПНЖК в несколько этапов: а) в ЛПВП при действии эстеразы (аминофосфолипид-холестерин ацилтрансфераза) происходит переэтерификация ПНЖК из полярных ФЛ в состав неполярных поли-ЭХС; далее б) вновь синтезированный протеин — белок переносящий поли-ЭХС (БППЭХС) стал формировать в крови тройственный ассоциат (ЛПВП + БППЭХ + ЛПНП); в нем неполярные поли-ЭХС из

ЛПВП переходят в ЛПНП; далее в) более гидрофобные липиды — поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП в ЛПОНП, вытесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100, формируя ЛПНП с более низкой гидратированной плотностью и меньшими размерами; далее апоВ-100, в ассоциации с поли-ЭХС изменяет свою пространственную форму, конформацию, выставляя на поверхность ЛПНП апоВ-100 домен-лиганд; в финале г) клетки поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза.

Так у всех филогенетически ранних травоядных животных сформировался последовательный перенос к клеткам ЖК: вначале ЛПНП переносят к клеткам МЖК + НЖК + ННЖК в форме ТГ; далее ЛПНП же переносят к клеткам ПНЖК в форме поли-ЭХС. По отношению к количеству переносимых в составе ЛПНП МЖК + НЖК + ННЖК переносимые ПНЖК составляют всего-то несколько процентов!

Плотоядные животные сформировали параллельный перенос МЖК + НЖК + ННЖК в составе ЛПНП и ПНЖК в ЛПВП. На ступенях филогенеза у плотоядных животных, которые питаются главным образом животной пищей, особенности состава ЖК (высокое содержание НЖК и пальмитиновой НЖК), можно полагать, как-то способствовали формированию мутации БППЭХС-нуль. При этом 95% популяций животных вымерли; остальные, реализуя биологическую функцию адаптации, к мутации адаптировались. Произошло это путем формирования *in vivo* не последовательного, как у травоядных животных, а параллельного, раздельного переноса и поглощения клетками: а) МЖК + НЖК + ННЖК в форме ТГ в ЛПНП, а ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП, в которых они и синтезированы. Так плотоядные животные (крысы, мыши, собаки) сформировали в филогенезе не последовательный, а параллельный перенос ПНЖК в ЛПВП путем нового, апоЕ/А-I-эндоцитоза.

В крови травоядных животных ЛПНП переносят к клеткам последовательно вначале МЖК + НЖК + ННЖК в форме ТГ, а затем ПНЖК в форме поли-ЭХС; все ЖК клетки поглощают путем апоВ-100-эндоцитоза. У плотоядных же животных ЛПНП переносят к клеткам МЖК + НЖК + ННЖК, и клетки поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза. ПНЖК же к клеткам переносят ЛПВП, и клетки поглощают их путем иного апоЕ/А-I-эндоцитоза.

Различие переноса к клеткам ЖК у плотоядных столь значительно, что сколь бы высоким в животной пище не было содержание пальмитиновой НЖК, оно не нарушит параллельное, независимое поглощение клетками ПНЖК. В то же время у травоядных животных при последовательном переносе ПНЖК избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК блокирует последующее поглощение клетками ПНЖК, уменьшая биодоступность их для клеток и инициируя клиническую картину атеросклероза.

И если плотоядные животные по разным причинам в условиях голода, потребляют углеводную пищу, свойственную травоядным животным, нарушений в переносе в составе ЛПВП и рецепторном поглощении клетками ПНЖК не происходит. Если же травоядные животные начинают поедать избыточное количество животной пищи, высокое содержание в ней пальмитиновой НЖК блокирует перенос НЖК + МЖК + ННЖК в ЛПОНП и поглощение клетками ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. За этим всегда следует развитие атеросклероза и атероматоза интимы артерий.

Характерные биохимические, физиологические тесты травоядных животных: а) преобладание в крови натошак апоВ-100 ЛПНП; б) доминирование в крови олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП; в) низкое содержание апоЕ в ЛПВП; г) высокое содержание в плазме крови БППЭХС; д) олеиновый вариант метаболизма в клетках ЖК.

Плотоядных животных характеризуют противоположные

значения тестов: а) доминирование в плазме крови натошак ЛПВП; б) преобладание в плазме крови пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП; в) высокое содержание апоЕ в ЛПВП; г) следовые количества в плазме крови БППЭХ и д) отчасти пальмитиновый вариант метаболизма в клетках ЖК. Напомним, что почти у 8% жителей японских островов в крови натошак доминируют ЛПВП (физиологическая гиперальфалипотеинемия) за счет повышения содержания в ЛПВП поли-ЭХС и в крови снижено содержание БППЭХС.

У всех плотоядных животных, клетки которых поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПВП путем апоЕ/А-I-эндоцитоза, атеросклероз и атероматоз на модели экзогенной гиперхолестеринемии не развивается. У всех травоядных животных, клетки которых поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС, в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза на модели экзогенной гиперхолестеринемии формируется атеросклероз и атероматоз интимы артерий. В кровотоке формируется блокада биодоступности, возможность для клеток поглощать пальмитиновые ЛПОНП; это составляет основу патогенеза атероматоза интимы артерий. Блокада же избытком пальмитиновой НЖК пищи поглощения клетками ПНЖК — основа патогенеза атеросклероза. Перенос МЖК + НЖК + ННЖК и далее ПНЖК в одном классе ЛП, в ЛПНП и поглощение их клетками путем единого апоВ-100-эндоцитоза является этиологическим фактором атеросклероза и атероматоза и у вида *Homo sapiens*. У плотоядных животных МЖК + НЖК + ННЖК к клеткам переносят ЛПНП, а ПНЖК — ЛПВП.

Если атеросклероз, согласно филогенетической теории общей патологии, является синдромом дефицита в клетках ПНЖК, то, чтобы сформировать атеросклероз и атероматоз у крыс, мышей и собак, надо блокировать у них поглощение клетками ПНЖК. Это и происходит у животных при выбивании (knock out) гена *anoE* [7]. Выбивание гена *anoE* у крыс и мышей превращает их в травоядных животных, которыми они были на ранних ступенях филогенеза. И у мышей с выбитым геном *anoE*, как у травоядных животных, на модели экзогенной гиперхолестеринемии, как и у кроликов, формируется атероматоз интимы [8]. Иного способа активировать атеросклероз и атероматоз у крыс, мышей, собак на модели экзогенной гиперхолестеринемии нет. Вначале их надо превратить в травоядных животных, подобно кролику или *Homo sapiens*.

В филогенезе *Homo sapiens* сформировался как травоядный представитель животного мира. Если использовать критерии, которые характеризуют травоядных животных (доминирование в крови ЛПНП, преобладание олеиновых ТГ и одноименных ЛПОНП, высокое содержание БППЭХ в плазме крови), человек в филогенезе сформировался, как травоядный вид. Человек, как и все травоядные животные, имеет длинный кишечник; длина его в 12 раз больше длины тела; у плотоядных животных кишечник в 3—4 раза короче. Усвоение углеводов *in vivo* — более длительный процесс, чем всасывание белков. У травоядных животных в 10 раз ниже, чем у хищников, кислотность желудочного сока, активность позиционно специфичной панкреатической липазы (гидролазы ТГ) в тонком кишечнике. Слона плотоядных животных имеет кислую реакцию и содержит протеазы для гидролиза протеинов; в ней нет амилазы — начального этапа гидролиза полисахаридов. У человека слона имеет щелочную реакцию. У плотоядных животных на коже нет потовых желез.

Гепатоциты плотоядных животных синтезируют в 10—15 раз больше мочевой кислоты; происходит это с целью вывести большое количество азота, который содержат белки животной пищи. Моча плотоядных животных имеет выраженную кислую реакцию; физиологично у человека моча слабощелочная. И хотя антропологи утверждают, что человек «испокон века» всеяден; по отношению к продолжительно-

сти филогенеза «испокон века» оказывается на деле всего-то кратким эпизодом. К тому же, человек не питается сырым мясом; биологически это невозможно.

Безусловно, условия внешней среды временами, а то и постоянно заставляли *Homo sapiens* использовать животную пищу; однако это никогда не было поеданием сырого мяса, как у плотоядных животных. Оптимально для филогенетически травоядного человека стало поедание даже сырой рыбы и яиц (яйцеклеток) птиц; со временем это стало привычным. На суше только яйца птиц содержат оптимальное для человека количество ω -6 С20: 4 арахидоновой ПНЖК; растительные масла арахидоновой ПНЖК не содержат.

Анатомическое строение человека (зубы, челюсти, система пищеварения) не оптимально для всех видов растительной пищи: человек не может поедать молодую кору деревьев, корешки растений, молодые побеги и ветки, многие корнеплоды; человеку и их надо сварить. Карл Линней, основатель бинарной номенклатуры видов животных, говорил: «сравнительный анализ внешнего и внутреннего строения тела человека и животных доказывает, что естественной пищей для людей являются фрукты и сочные овощи». В филогенезе человек является **плодоядным** (от слова плод), но никак не **плотоядным** (от слова плоть). Рука человека, как показывают человекообразные обезьяны, предназначена в большей мере для лазания и срывания плодов с веток деревьев.

Locus minoris resistentia, патогенез атеросклероза и атероматоза у травоядных животных и Homo sapiens. Чтобы понять основные физико-химические и биохимические механизмы, которые формируют патогенез атеросклероза и атероматоза при поедании травоядными животными мясной пищи, мы полагаем, необходимо вначале выяснить, каковы: а) особенности усвоения человеком экзогенных ЖК, синтеза в гепатоцитах позиционно специфичных ТГ; б) секреция гепатоцитами в кровотоки функционально разных ЛПОНП; в) поглощение ЛПОНП в основном зависимыми от инсулина клетками и г) лишь незначительное превращение ЛПОНП в ЛПНП в крови при переносе и поглощении клетками ЖК.

В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в молекуле ТГ во 2-й (средней) позиции (sn-2) трехатомного спирта глицерина, которую не могут гидролизовать внеклеточные липазы, ТГ делят на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Пальмитиновые + олеиновые — это более 80% всего количества ТГ *in vivo*.

Выраженно разная пространственная форма позиционных изоформ (ПИ), ТГ, особенно если в них этерифицированы ННЖК, служит основой того, что в гепатоцитах апоВ-100 раздельно структурирует ТГ в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП.

Чем больше липиды животной пищи содержат пальмитиновой НЖК, тем активнее гепатоциты синтезируют пальмитиновые ТГ, а апоВ-100 формируют из них больше пальмитиновых ЛПОНП.

Физиологично ни олеиновые, ни пальмитиновые ЛПОНП в крови в одноименные ЛПНП не превращаются. Олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП формируют апоЕ/В-100-лиганд; связывая его своими рецепторами, зависимые от инсулина клетки поглощают все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. В крови в ЛПНП физиологично превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Именно в линолевые и в линоленовые ЛПОНП в физиологичных условиях при действии БППЭХС из ЛПВП переходят все ПНЖК в форме поли-ЭХС, превращая ЛПОНП в линолевые и линоленовые ЛПНП.

Эксперименты на разных лабораторных животных и наблюдения в клинике показывают, что если количество животной пищи у травоядных превышает оптимальное, физиологично допустимое количество, происходит следующее: а) в крови пальмитиновые ЛПОНП доминируют над физио-

логичными олеиновыми ЛПОНП; б) формируется ГЛП Пб типа с повышением в плазме крови содержания ТГ, ХС и в) ХС-ЛПНП. У травоядных животных и человека при избытке пальмитиновой НЖК *locus minoris resistentia* является единым. Это — блокада гидролиза пальмитиновых ТГ в составе пальмитиновых ЛПОНП; если ЛПОНП не сформируют и не выставят на поверхность апоЕ/В-100-лиганд, их не смогут поглотить клетки.

Клетки травоядных поглощают МЖК + НЖК + ННЖК в олеиновых, пальмитиновых ЛПОНП, а ПНЖК в линоленовых, линоленовых ЛПНП. ЛПОНП в филогенезе — самые поздние; сформировались они при становлении биологической функции локомоции — движения за счет сокращения скелетной мускулатуры. Синтез ЖК и формирование гепатоцитами ЛПОНП активирует инсулин. Биологическая роль гормона — обеспечение субстратами для наработки энергии клетками, которые реализуют биологическую функцию локомоции. ЛПОНП направленно переносят в крови ЖК для наработки клетками энергии, образования АТФ. У травоядных животных ЛПОНП в форме ТГ переносят к клеткам главным образом экзогенную + эндогенную С18: 1 олеиновую МЖК и много меньше экзогенной С16: 0 пальмитиновой НЖК. Вместе олеиновые + пальмитиновые ЛПОНП составляют более 80% всех ЛПОНП; переносят они МЖК + НЖК только к инсулинозависимым клеткам [9].

Зависимые от инсулина клетки: а) поперечнополосатые, скелетные миоциты; б) синцитий кардиомиоцитов; в) перипортальные гепатоциты, г) адипоциты подкожной жировой ткани и д) клетки Купфера — оседлые, макрофаги печени. Висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника рецепторов к инсулину на мембране не имеют; метаболизм ЖК в них не зависит от инсулина. На плазматической мембране инсулинозависимые подкожные адипоциты (ИПА) имеют: а) рецепторы к инсулину и б) поздние в филогенезе, инсулинозависимые глюкозные транспортеры, GLUT4. Перенос ЛПОНП к инсулинозависимым клеткам определен тем, что только они выставляют на мембрану апоЕ/В-100-рецепторы. Клетки рецепторами связывают лиганд ЛПОНП; у травоядных животных ЛПОНП переносят в основном олеиновые и меньше пальмитиновые ТГ [10].

Когда человек питается растительной пищей и морепродуктами, в которых преобладает олеиновая МЖК, гепатоциты секретируют в кровотоки главным образом олеиновые ЛПОНП. При афизиологичном преобладании животной пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП. Сколь же велико различие скорости гидролиза в крови позиционных изомеров ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ?

Позиционные изоформы ТГ — субстраты гидролиза в крови в составе ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ. Если мы все ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ представим в порядке возрастания константы скорости гидролиза их в крови при действии постгепариновой ЛПЛ, получится «спектр» ТГ:

ППП—ППО—ОПП—ПОП—ОПО—ООП—ПОО—ООО.
66,4 — — 35,2 22,0 18,2 — 5,5°C

Под ПИ триглицеридов мы поместили температуру плавления как основной физико-химический параметр ТГ. Мы не включили малые по количеству линолевые и линоленовые ТГ. При оценке диагностического значения ПИ триглицеридов мы используем такой прием, как «сдвиг» влево и вправо.

Функционально явно нежелателен сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ПИ, происходит это при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, сыров. Содержание в пище пальмитиновой НЖК может существенно превышать физиологичное количество (15—20%

всех ЖК пищи), составляя порой 40—60% всего количества ЖК. При формировании *in vivo* синдрома резистентности к инсулину (ИР) основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в эндогенную пальмитиновую НЖК, этерифицируя их далее в состав пальмитиновых ТГ и секретируя при этом избыточное количество пальмитиновых ЛПОНП.

Клетки травоядных животных и *Homo sapiens* не могут экзогенную пальмитиновую НЖК физиологично превратить эндогенно в олеиновую МЖК. Клетки *Homo sapiens* синтезируют только пальмитоил-КоА-десатуразу и могут экзогенную С16: 0 НЖК превратить в С16: 1 пальмитолеиновую НЖК. При поедании животной пищи в крови человека преобладают пальмитиновые ЛПОНП, высок ХС-ЛПНП и низко содержание ХС-ЛПВП; в плазме крови высока концентрация апоЕ и апоС-III. При сдвиге влево в спектре ПИ триглицеридов *in vivo* формируется малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; характеризует его постоянный дефицит АТФ для всех клеток; сдвиг ПИ триглицеридов влево всегда нежелателен.

Сдвиг вправо, в сторону олеиновых ПИ триглицеридов, патогенетически и профилактически всегда желаем. Происходит это при: а) средиземноморской диете, малом содержании в пище говядины и продуктов из жирного коровьего молока, при поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, при оптимальном потреблении углеводов; б) физиологичном действии инсулина и в) высоком уровне физической активности, реализации биологической функции локомоции. Физиологичное содержание ТГ в ЛПОНП сопровождаются низкие значения ХС-ЛПНП, высокий уровень ХС-ЛПВП, физиологичное содержание в плазме апоЕ и апоС-III [11].

Температура плавления ПИ пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол, трипальмитата (ППП) составляет 49°C, а ПИ олеил-олеил-олеата, триолеата (ООО) — 15°C; различие физико-химического параметра >60°C. Точка плавления ТГ — физико-химический параметр каждого субстрата; она определяет скорость гидролиза индивидуальных ТГ при действии панкреатической липазы, постгепариновой ЛПЛ, печеночной глицеролгидролазы и даже гормонозависимой липазы. Происходит это в: а) филогенетически ранних, не чувствительных к инсулину висцеральных жировых клетках сальника и б) более поздних в филогенезе, зависимых от инсулина подкожных адипоцитах.

На поздних ступенях филогенеза формирование гуморального медиатора инсулина произошло с целью регуляции метаболизма МЖК + НЖК и снабжения скелетных миоцитов оптимальным количеством АТФ. Согласно выполненным нами ранее *in vitro* физико-химических экспериментов, окисление озоном ω -9 С18: 1 олеиновой МЖК происходит с константой скорости реакции на несколько порядков выше, чем при окислении пальмитиновой НЖК [12].

Митохондрии поглощают олеиновую МЖК со скоростью выше той, с которой они поглощают пальмитиновую НЖК. Происходит это, несмотря на наличие в мембране митохондрий специфичного транспортера для пальмитиновой НЖК — карнитинпальмитоил ацилтрансферазы. В равной мере зависима от субстрата и производительность митохондрий; наработка АТФ происходит во много раз быстрее при окислении в митохондриях олеиновой МЖК, по сравнению с пальмитиновой НЖК. Биологическая роль инсулина — повышение кинетического потенциала организма. Инсулин экспрессирует синтез *in vivo* такой ЖК, окисляя которую, митохондрии нарабатывают максимальное количество АТФ в единицу времени.

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина состоит в первую очередь в том, чтобы всю синтезированную гепатоцитами из экзогенных углеводов, из глюкозы эндогенную пальмитиновую НЖК превратить в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрес-

сирует ферменты сопряженных, биохимических реакций: а) превращение только эндогенной С16: 0 пальмитиновой НЖК при действии пальмитоил-КоА-элонгазы в С18: 0 стеариновую НЖК; затем б) стеарил-КоА-десатураза превращает стеариновую НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Именно ее митохондрии клеток окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, с высокой производительностью, нарабатывая максимальное количество АТФ [10].

Ключевой этап патогенеза атеросклероза, блокада переноса МЖК + НЖК в пальмитиновых ЛПОНП в форме ТГ. Согласно филогенетической теории общей патологии, формирование ЛПОНП, как и взаимодействие апоЕ/В-100 лиганд ↔ рецептор на ступенях филогенеза произошло поздно. Чем позже в филогенезе сформировались системы, тем в большей мере они функционально нестабильны. Поэтому мы не встречаем пациентов с первичной патологией ЛПВП. Среди первичной патологии ЛПНП мы знаем только семейную гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия, которую мы столь часто видим при диагностике метаболических пандемий, — это патология переноса и поглощения только ЛПОНП. Основная причина высокой частоты атеросклероза, атероматоза в популяции филогенетически травоядного *Homo sapiens* — афизиологичное воздействие факторов внешней среды. Это нарушение биологической функции трофологии, функции питания, реакции экзотрофии — внешнего питания.

Основу патогенеза атеросклероза и атероматоза составляют: а) поедание большого количества мясной пищи, высокое содержание в ней пальмитиновой НЖК, в крови — пальмитиновых ТГ и ЛПОНП; б) повышенное содержание в пище транс-форм МЖК; по параметрам метаболизма они соответствуют НЖК; в) повышенное содержание в животной пище ХС и г) алиментарный дефицит ω -6 и ω -3 ПНЖК [13]. При питании физиологичной пищей количество олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП в плазме крови выражено превышает количество пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП.

Олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровотоки, лиганд не выставляют. Все ЛПОНП функционально перегружены ТГ; это и препятствует формированию активного положения апоЕ/В-100-лиганда. Физиологично в крови, в олеиновых ЛПОНП, при действии постгепариновой ЛПЛ + кофактор апоС-II быстро проходит гидролиз части олеиновых ТГ. Когда количество их, связанных с апоВ-100, становится оптимальным, апоВ-100 принимает активную конформацию (стерическую, пространственную форму) и выставляет на поверхность олеиновых ЛПОНП апоЕ/А-100-лиганд. Быстро связывая его одноименными рецепторами, инсулинозависимые клетки поглощают все олеиновые ЛПОНП.

Физиологично избыточное содержание ТГ в составе линолевых и линоленовых ЛПОНП, гидролизует иная, более ранняя в филогенезе печеночная глицеролгидролаза и кофактор апоС-III. Липолиз в линолевых и линоленовых ЛПОНП активируют поли-ЭХС; при действии БППЭХС они переходят из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП. Более гидрофобные поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, формируют линолевые и линоленовые ЛПНП, выставляя на поверхность апоВ-100-лиганд. Связывая его одноименными рецепторами, клетки активно поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП с переносимыми ПНЖК.

Когда же гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП, гидролиз ТГ происходит афизиологично медленно; связанным с апоВ-100 остается избыточное количество пальмитиновых ТГ. В пальмитиновых ЛПОНП апоЕ/В-100-лиганд практически не формируется. После приема пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, а далее и постоянно, в крови циркулируют безлигандные пальмитиновые ЛПОНП,

формируя ГЛП типа Пб. В крови пальмитиновые ЛПОИП медленно превращаются в пальмитиновые ЛПНП, формируя фракцию пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП [14].

Далее, ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП, вместо небольшого пула линолевых и линоленовых ЛПОИП, оказываются в большом пуле безлигандных, пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП. В крови формирование линолевых и линоленовых ЛПНП практически не происходит; клеткам нечего поглощать путем апоВ-100-эндоцитоза. При низкой биодоступности для клеток линолевых и линоленовых ЛПНП поглощение клетками ПНЖК практически останавливается; в клетках формируется дефицит ПНЖК [15]. Когда мы измеряем содержание ХС-ЛПНП, реально мы определяем содержание ХС в афизиологичных, пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП.

Два следствия формирования в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП. В результате образования в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП *in vivo* формируются два нарушения; они требуют активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации и биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления.

Как далее продолжать функцию клеткам, которые лишены возможности поглощать незаменимые (эссенциальные) ω -6 и ω -3 ПНЖК; как синтезировать аминокислоты и обеспечить параметры плазматической мембраны; из чего синтезировать филогенетически ранние, гуморальные медиаторы эйкозаноиды: простаглицлины, простаглицлины, тромбосаны и лейкотриены?

Как избавляться от большого количества в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП, от эндогенного биологического «мусора» большой молекулярной массы? Поскольку эндогенные флогены большой молекулярной массы невозможно вывести из организма [16], утилизировать их приходится *in situ*. Сделать это можно только при реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления. Удаление из внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды катаболитов малой молекулярной массы (<70 кДа, массы альбумина) реализует биологическая реакция экскреции.

Утилизацию эндогенных флогенов большой молекулярной массы (>70 кДа) осуществляет *in vivo, in situ* биологическая реакция воспаления. Все последствия блокады поглощения клетками ПНЖК, образования в клетках дефицита ПНЖК сглаживает биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации. Последствия афизиологичной блокады поглощения клетками ПНЖК, дефицит в клетках ПНЖК формируют клиническую картину атеросклероза. Нарушения же биологических функций и биологических реакций, которые формируются при утилизации *in vivo* безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП, образуют клиническую картину атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа. При единичном патогенезе не бывает атеросклероза без атероматоза и атероматоза без атеросклероза. И все-таки не стоит говорить «атеросклероз коронарных артерий», более правильно — «атероматоз коронарных артерий». Одновременно гиперагрегация тромбоцитов и повышение ригидности плазматической мембраны клеток *in vivo* — это симптомы атеросклероза.

Биологическая функция адаптации компенсирует дефицит ПНЖК в синтезе биологически активных эйкозаноидов. За миллионы лет жизни в водах трех мировых океанов, ω -3 С20:5 эйкозапентаеновая (эйкоза) и С22: 6 докозагексаеновая ПНЖК (докоза) стали субстратами, из которых клетки *in vivo* синтезируют филогенетически ранние, биологически активные гуморальные медиаторы — эйкозаноиды [17]. Это семейства простаглицлинов, простаглицлинов, тромбосанов и лейкотриенов; они служат гуморальными регуляторами

метаболизма, в частности биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция (М ↔ М), локальные нарушения которой *in vivo* происходят наиболее часто. Синтезируют эйкозаноиды клетки РСТ, начиная с уровня паракринных сообществ (ПС) клеток, используя в качестве предшественник синтеза эйкоза ПНЖК. Докоза — форма депонирования ПНЖК в монослойных мембранах клеточных органелл [18].

Наиболее активные эйкозаноиды (эйкоза — по-гречески «двадцать») клетки синтезируют из эйкоза; молекулы таких простаглицлинов, простаглицлинов, тромбосанов и лейкотриенов имеют три ДС; они формируют группу биологически активных эйкозаноидов-3. Ни одна животная клетка не может синтезировать ПНЖК; в океане эйкоза и докоза синтезируют сине-зеленые водоросли; их и поедают рыбы. В пермском периоде при выходе животных на сушу, где растения не синтезировали ни эйкоза, ни докоза, вымерло более 95% популяции животных. Малая же часть животных приспособилась поедать растения, которые синтезировали ω -6 С18:3 γ -линоленовую ПНЖК; из нее плотоядные животные стали синтезировать ω -6 С20:4 арахидоновую ПНЖК. Ее они использовали как субстрат для синтеза эйкозаноидов. Молекулы этих эйкозаноидов имели две ДС; это эйкозаноиды-2. Функционально активность их ниже, чем у эйкозаноидов-3; функционально же *in vivo* этого оказалось достаточно [19].

Когда же при атеросклерозе клетки не могут поглощать ни ω -3, ни ω -6 ПНЖК, клетки компенсаторно синтезируют эйкозаноиды из эндогенной ω -9 С20:3 дигомо- γ -линоленовой ПНЖК. Синтезированные из ПНЖК эйкозаноиды имеют в молекуле одну ДС; это эйкозаноиды-1. Если эйкозаноиды-2 являются лишь менее активными, чем эйкозаноиды-3, действие простаглицлина-1, простаглицлина-1, тромбосана-1 и лейкотриена-1 афизиологично. Вместо релаксации артериол мышечного типа синхронно с действием вазодилатора NO простаглицлина-1 ингибируют биологическую реакцию эндотелий-зависимой вазодилатации, нарушая биологическую реакцию М ↔ М. Тромбосан-1, вместо ингибирования, активирует агрегацию тромбоцитов, способствуя образованию тромбов. Лейкотриены-1 афизиологично активируют биологическую реакцию воспаления.

В плазматической мембране в окружении каждого из интегральных белков формируется зона из менее гидрофобных аминокислот; в sn-2 глицерина в них этерифицированы ПНЖК и часто ПНЖК. Аминокислоты формируют функциональное, менее гидрофобное окружение для каждого из рецепторов, транспортеров катионов и анионов, ГЛЮТ4 в гидрофобном бислое мембраны из фосфатидилхолинов [20]. Дефицит в клетке ПНЖК, нарушает все пути функционального общения ее с внешней средой и иными клетками.

Нарушения регуляции метаболизма, биологической реакции М ↔ М, которые невозможно устранить локально при действии эйкозаноидов на уровне клеток, ПС, органов и систем органов, приходится компенсаторно устранять с уровня нейросекреторных ядер гипоталамуса, продолговатого мозга, с уровня организма [21]. Атеросклероз — нарушение регуляции метаболизма в каждой из клеток *in vivo*, в каждом ПС, в органе и системе органов из-за дефицита в клетках ПНЖК.

Сбор и утилизация безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП в биологической реакции воспаления в интиме. Все безлигандные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП, которые «замусоривают» внутрисосудистую и межклеточную среду *in vivo*, необходимо собрать и утилизировать, реализовать биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию воспаления. Предназначение биологической реакции воспаления — поддержание «чистоты» межклеточной среды путем сбора и утилизации эндогенных флогенов (эндогенных инициаторов воспаления), сбора и утилизации ЛПОИП → ЛПНП [22]. Реализуют биологическую реакцию воспаления в основном клетки

рыхлой соединительной ткани (РСТ): а) монослой эндотелия и биологическая реакция трансцитоза; б) филогенетически ранние оседлые, региональные макрофаги; в) специализированные макрофаги Купфера в печени и г) филогенетически более поздние моноциты гематогенного происхождения; в тканях они становятся моноцитами → макрофагами [23].

В реализации биологической реакции воспаления *in vivo* задействовано много клеток: монослой эндотелия, нейтрофилы, гуморальная система опсонизации, оседлые макрофаги, моноциты костного мозга и образованные *in situ* моноциты → макрофаги. Клетки РСТ реализуют эти функции в тканях *in situ*, где часто нарушена биологическая реакция $M \leftrightarrow M$, гибнут клетки по типу апоптоза с накоплением эндогенных флогогенов в форме телец апоптоза [24].

Согласно филогенетической теории общей патологии, интима артерий эластического типа служит местом сбора и утилизации эндогенных флогогенов, экзогенных патогенов, ксенобиотиков, бактерий и вирусов из локального пула внутрисосудистой, межклеточной среды. Все их клетки монослоя эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, выводят в интиму, где связывают с гликозамингликанами матрикса. Освобождение флогогенов из матрикса происходит в реализации филогенетически ранними макрофагами столь же ранней биологической реакции внеклеточного пищеварения.

Безлигандные ЛПОНП → ЛПНП в крови, биологическая реакция трансцитоза, поглощение флогогенов оседлыми макрофагами интимы. Прежде чем вывести из кровотока безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП, их надо физиологично денатурировать. Реализуют эту реакцию нейтрофилы; они в реакции «респираторного взрыва» нарабатывают активные формы кислорода. Предназначены они для физиологичной денатурации апоВ-100, для формирования на поверхности безлигандных ЛП антигенных детерминант. Далее Толл-подобные рецепторы-4, оценивая в крови молекулы белка по принципу «свой — не свой» и найдя денатурированный апоВ-100 (антигенную детерминанту), определяют ЛП как «не свой», подлежат удалению. При этом перекисное окисление ЖК (липидов) в составе ЛП, вероятно, просто побочный процесс.

Далее пальмитиновые ЛП подвергаются опсонизации — адсорбции на них опсонинов; они оптимизируют реакцию трансцитоза и далее реакцию фагоцитоза. Поглощают ЛП как филогенетически более ранние оседлые макрофаги интимы артерий, так и более поздно сформированные в филогенезе клетки Купфера в печени. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическую реакцию воспаления наиболее рано, еще в ПС клеток РСТ, стали реализовывать ранние в филогенезе оседлые макрофаги. Происходит это следующим образом.

Клетки монослоя эндотелия физиологично, путем биологической реакции трансцитоза выводят из сосудистого русла в матрикс интимы артерий эластического типа безлигандные ЛПОНП → ЛПНП, комплексы антиген:антитело, липополисахариды бактерий:липополисахариды связывающий белок, ферменты, иные макромолекулы белка [25].

Филогенетически ранние оседлые макрофаги, реализуя биологическую функцию эндоэкологии, утилизируют эндогенные флогогены путем биологической реакции воспаления. Для реализации этого оседлые макрофаги секретируют в интиму протеолитические ферменты — металлопротеиназы; в активном центре фермента они содержат ион Zn^{++} . Протеиназы гидролизуют гликозаминогликаны матрикса со связанными с ними пальмитиновыми ЛПОНП → ЛПНП; далее макрофаги поглощают флогогены вместе с протеогликами матрикса.

Для поглощения гидролизата макрофаги используют сквенджер-рецепторы, рецепторы-мусорщики. Клетки активно гидролизуют в лизосомах, пероксисомах все липиды, включая ТГ, ФЛ, моно-ЭХС и поли-ЭХС, поддерживая «чи-

стоту» интимы артерий эластического типа и внутрисосудистого пула межклеточной среды. Затем гладкомышечные клетки меди изменяют свой фенотип; из сократительных они становятся секреторными и, нарабатывая компоненты матрикса, восстанавливают целостность интимы [26].

Резидентных макрофагов в интима артерий у травоядных животных немного; биодоступность для макрофагов эндогенных флогогенов физиологично ограничена. В филогенезе клетки эндотелия не формировали механизмы активации биологической реакции трансцитоза. Утилизация макрофагами безлигандных ЛПОНП требует больших затрат энергии. Ее в форме АТФ оседлые макрофаги нарабатывают, окисляя в митохондриях ЖК, которые освобождают при гидролизе ТГ в ЛП. Мы полагаем, что функционально С-реактивный белок служит вектором направленного переноса ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП для наработки энергии теми клетками, которые реализуют биологическую реакцию воспаления.

Активаторами биологической реакции трансцитоза через монослой эндотелия на поздних ступенях филогенеза, с уровня организма, являются: а) повышение артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа и б) гидравлическое продавливание везикул с переносимыми в них ЛП по пути эндоцитоз + экзоцитоз = трансцитоз [27]. При накоплении во внутрисосудистом русле флогогенов пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП с уровня организма происходит повышение АД в проксимальном отделе артерий с целью активации физическим способом биологической реакции трансцитоза.

Для реализации биологической функции эндоэкологии в печени сформировались функционально специализированные клетки Купфера [28]. Сколь активно задействованы они в сборе и утилизации из внутрисосудистого пула среды безлигандных пальмитиновых ЛП, предстоит еще выяснить.

Особенность клеток Купфера — в них анатомически и функционально преодолены те «преграды», которые обусловили низкую биодоступность эндогенных флогогенов для поглощения их оседлыми макрофагами интимы артерий. Для этого венозные сосуды портальной системы печени формируют широкие синусоиды [29]. В них, под монослоем фенестрированного эндотелия, сформировались пространства Диссе, в которых оседлые макрофаги, клетки Купфера, напрямую омывает кровь; и сквенджер-рецепторы клеток Купфера свободно связывают и поглощают пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП. Несмотря на большие потенциальные возможности клеток Купфера печени, на ступенях филогенеза формирование их, мы полагаем, произошло после замкнутой системы кровообращения и оседлых макрофагов в интима артерий. Поэтому, вероятно, оседлые макрофаги интимы продолжают быть основным местом сбора и утилизации ЛП, которые в крови не сформировали лиганд.

Безлигандными в крови могут стать не только пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП; ими могут быть и олеиновые ЛПОНП при наличии афизиологичного фенотипа апоЕ — Е2/Е2. При этом аффинность апоЕ2/В-100-лиганда и одноименно рецептора на мембране инсулинозависимых клеток составляет не более 2—3% активности физиологичного фенотипа Е3/Е3 [30].

Несмотря на то что монослой эндотелия и гладкомышечные клетки имеют разные фенотипы в аорте, в сонных и бедренных артериях, исходно, мы полагаем, все клетки мезотелия реализуют биологическую реакцию воспаления при сборе и утилизации эндогенных флогогенов по единому алгоритму. Если в крови безлигандными становятся олеиновые апоЕ2/апоВ-100, формируется воспалительное, деструктивное поражение интимы по типу атеротромбоза. При этом в интима оседлые макрофаги формируют из ТГ мягкие бляшки; они склонны к разрыву и формированию атеротром-

боза коронарных артерий. Безлигандные же пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП формируют в интима атероматоз [31].

Когда же на ступенях филогенеза при большем потреблении травоядными животной пищи оседлых макрофагов в интима стало недостаточно для утилизации безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП? В этих условиях оседлые макрофаги стали синтезировать и секретировать гуморальные медиаторы — хемоаттрактанты. Хемокины (хемотаксические цитокины) — провоспалительные цитокины, инициируют перемещение моноцитов в тканях по градиенту концентрации. Секретируя хемоаттрактанты, оседлые макрофаги завлекают в интиму из сосудистого русла «рекрутов», моноцитов гематогенного происхождения.

Моноциты, привлеченные действием хемокинов, per diapedesis выходят из внутрисосудистого русла в межклеточную среду интимы. В течение нескольких дней они, проходя первоначальную специализацию, становятся моноцитами → макрофагами и начинают утилизировать *in situ* безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП. Создается впечатление, что за столь краткий период первичной специализации *in situ* (несколько дней) моноциты → макрофаги овладевают не всеми специфичными функциями; в частности, они не экспрессируют в лизосомах гидролазу поли-ЭХС, не могут освободить ПНЖК из неполярной формы поли-ЭХС, гидролизовать поли-ЭХС [32]. В полной мере функциональная несостоятельность филогенетически поздних моноцитов → макрофагов по сравнению с филогенетически ранними оседлыми макрофагами — это 3-й этиологический фактор атероматоза — формирования пенных клеток (лаброцитов) [33]. Наполнены они главным образом поли-ЭХС; гибель их по типу некроза и формирует поражение интимы по типу атероматоза и атеротромбоза.

Согласно филогенетической теории общей патологии, афизиологичное влияние факторов внешней среды, избыточное содержание в пище травоядных животных плотоядных ХС и пальмитиновой НЖК — основные факторы в патогенезе атеросклероза и атероматоза. Действуют оба фактора односторонне и в одном месте, инициируя образование в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП. При высоком содержании в пище ХС и пальмитиновой НЖК: а) монослой полярных липидов (фосфатидилхолин + ХС) с высоким содержанием ХС, который в ЛПОНП покрывает ТГ, по сути разобщает фермент в гидрофильной среде кровотока и субстрат — гидрофобные ТГ в ЛПОНП; б) наличие между ними малопроницаемого монослоя с высоким содержанием ХС блокирует биодоступность ТГ для гидролиза его липазой.

И даже при физиологичном содержании полярного ХС в монослое фосфатидилхолин + ХС в ЛПОНП пальмитиновые ТГ — явно не оптимальный субстрат для гидролиза при действии посепариновой ЛПЛ и кофактора апоС-II [34]. Результатом нарушения липолиза становится непринятие апоВ-100 специфичной конформации и невыставление на поверхность пальмитиновых ЛПОНП апоЕ/В-100-лиганда. Результатом нарушения утилизации пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП в биологической функции воспаления и становится атероматоз интимы артерий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5—9, 11, 13—21, 25—34 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н., Осипов Г.А., Тарарак Э.М., Годков М.А. Жирные кислоты ткани сонных артерий в области атером и липидных пятен. Единение патогенеза синдрома атеросклероза и его симптома — атероматоза интимы артерий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(3): 4—17.

2. Домбровский А.Л., Сергиенко И.В., Рвачева А.В., Аншелес А.А., Семенова А.Е., Кухарчук В.В. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015; (2): 56—68.
3. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
4. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
10. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин*. М.: ИНФРА-М; 2016.
12. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. *Физическая химия, биология и медицина*. Москва—Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2006.
22. Абрамов В.В., Ершов О.В., Филатенков Е.В. Закономерности миграции и циркуляции иммунокомпетентных клеток: фундаментальные и прикладные аспекты. *Успехи современной биологии*. 2007; 127(3): 257—66.
23. Душкин М.И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль. *Биохимия*. 2012; 77(4): 419—32.
24. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Колпакова Т.А., Меньщикова Е.Б. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(6): 554—74.

REFERENCES

1. Titov V.N., Osipov G.A., Tararak E.M., Godkov M.A. Fatty acids tissue in the carotid arteries and atheroma lipid stains. Unity of the pathogenesis of atherosclerosis syndrome and its symptoms — atheromatosis of the intima of the arteries. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59(3): 4—17. (in Russian)
2. Dombrovskiy A.L., Sergienko I.V., Rvacheva A.V., Anshel's A.A., Semenova A.E., Kukharchuk V.V. Effect of atorvastatin therapy at different doses on endothelial progenitor cells and angiogenesis factors in patients with coronary heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2015; (2): 56—68. (in Russian)
3. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. *The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
4. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. *The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabet]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
5. Musunuru K., Kathiresan S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ. Res*. 2016; 118(4): 579—85.
6. Nurnberg S.T., Zhang H., Hand N.J., Bauer R.C., Saleheen D., Reilly M.P. et al. From loci to biology: functional genomics of genome-wide association for coronary disease. *Circ. Res*. 2016; 118(4): 586—606.
7. Whitman S.C., Hazen S.L., Miller D.B., Hegele R.A., Heinecke J.W., Huff M.W. Modification of type III VLDL, their remnants, and VLDL from ApoE-knockout mice by p-hydroxyphenylacetaldehyde, a product of myeloperoxidase activity, causes marked cholesteryl ester accumulation in macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999; 19(5): 1238—49.
8. Stachowicz A., Olszanecki R., Suski M., Wiśniewska A., Totoń-Zurańska J., Madej J. et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase activation by Alda-1 inhibits atherosclerosis and attenuates hepatic steatosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J. Am. Heart Assoc*. 2014; 3(6): e001329.
9. Lopez S., Bermudez B., Pacheco Y.M., López-Lluch G., Moreda W., Villar J. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr*. 2007; 137(9): 1999—2005.
10. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. *Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, and insulin [Zhirnye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperqlikemiya i insulin]*. Moscow: INFRA-M; 2016. (in Russian)

11. Sanders T., Berry S., Miller G.J. Influence of triacylglycerol structure on the postprandial response of factor VII to stearic acid-rich fats. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77(4): 777—82.
12. Titov V.N., Lisitsyn D.M. *Fatty Acid. Physical Chemistry, Biology and Medicine [Zhirnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsina]*. Moscow—Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2006. (in Russian)
13. Anand S.S., Hawkes C., de Souza R.J., Mente A., Dehghan M., Nugent R. et al. Food consumption and its impact on cardiovascular disease: importance of solutions focused on the globalized food system: a report from the workshop convened by the world heart federation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(14): 1590—614.
14. Nielsen S., Karpe F. Determinants of VLDL-triglycerides production. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012; 23(4): 321—6.
15. Wildgruber M., Swirski F.K., Zernecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics.* 2013; 3(11): 865—84.
16. Gentek R., Molawi K., Sieweke M.H. Tissue macrophage identity and self-renewal. *Immunol. Rev.* 2014; 262(1): 56—73.
17. Riccioni G., Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J. Geriatr. Cardiol.* 2012; 9(3): 305—17.
18. Goode G.K., Garcia S., Heagerty A.M. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation.* 1997; 96(9): 2802—7.
19. Libby P., Bornfeldt K.E., Tall A.R. Atherosclerosis: successes, surprises, and future challenges. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 531—4.
20. Shaikh S.R., Kinnun J.J., Leng X., Williams J.A., Wassall S.R. How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: insight from NMR studies of model systems. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1848(1 Pt. B): 211—9.
21. Qi K., Seo T., Jiang Z., Carpentier Y.A., Deckelbaum R.J. Triglycerides in fish oil affect the blood clearance of lipid emulsions containing long- and medium-chain triglycerides in mice. *J. Nutr.* 2006; 136(11): 2766—72.
22. Abramov V.V., Ershov O.V., Filatenkov E.V. Patterns of migration and recirculation of immunocompetent cells: fundamental and applied aspects. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2007; 127(3): 257—66. (in Russian)
23. Dushkin M.I. Macrophage/foam cells as an attribute of inflammation: mechanisms of formation and functional role. *Biokhimiya.* 2012; 77(4): 419—32. (in Russian)
24. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M., Kolpakova T.A., Men'shchikova E.B. Macrophage and mycobacterium: war without beginning or end. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2015; 135(6): 554—74. (in Russian)
25. Shapiro M.D., Fazio S. From lipids to inflammation: new approaches to reducing atherosclerotic risk. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 732—49.
26. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 653—67.
27. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 547—63.
28. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function. *J. Enzymol. Metab.* 2015; 1(1): 101—15.
29. Knolle P.A., Wöhlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell. Mol. Immunol.* 2016; 13(3): 347—53.
30. Sorci-Thomas M.G., Thomas M.J. Microdomains, inflammation, and atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 679—91.
31. Maeda S., Nakanishi S., Yoneda M., Awaya T., Yamane K., Hirano T. et al. Associations between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19(5): 444—52.
32. Bie J., Zhao B., Marqueen K.E., Wang J., Szomju B., Ghosh S. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase attenuates hepatic lipid accumulation and also improves glucose tolerance in ob/ob mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012; 302(10): E1283—91.
33. Yuan Q., Bie J., Wang J., Ghosh S.S., Ghosh S. Cooperation between hepatic cholesteryl ester hydrolase and scavenger receptor BI for hydrolysis of HDL-CE. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(11): 3078—84.
34. Pedersen T.R. The success story of LDL cholesterol lowering. *Circ. Res.* 2016; 118(4): 721—31.

Поступила 15.10.16

Принята к печати 29.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.13-004.6-092:612.123

Рожкова Т.А.¹, Ариповский А.В.², Яровая Е.Б.³, Каминная В.И.¹, Кухарчук В.В.¹, Титов В.Н.¹

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СУБСТРАТОВ, ПАРАМЕТРЫ КОЛИЧЕСТВА И КАЧЕСТВА, ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И АТЕРОМАТОЗА

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия;

²Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Госсанэпиднадзора РФ, Оболенск Московской области, Россия;

³МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра теории вероятностей механико-математического факультета. Москва, Россия

С позиций филогенетической теории общей патологии, атеросклероз и атероматоз, мы полагаем, — два разных по этиологии афизиологических процесса; объединяет их общность патогенеза. Атеросклероз — нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в ответ на дефицит в клетках ω -3 и ω -6 полиеновых жирных кислот (ПНЖК). При дефиците в клетках ПНЖК, при синтезе эйкозаноидов 1-й группы из ненасыщенной эндогенной ω -6 C20: 3 дигомо- γ -линоленовой ПНЖК, формируется атеросклероз, комплексное нарушение метаболизма in vivo. Атероматоз — нарушение биологической функции эндоэкологии, биологических реакций воспаления и врожденного иммунитета. Это неполная утилизация в интима артерий безлигандных, пальмитиновых липопротеинов очень низкой → низкой плотности (ЛПОНП → ЛПНП) при действии не полифункциональных оседлых макрофагов интимы, а моноцитов гематогенного происхождения, у которых не экспрессирована кислая гидролаза полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС). В интима, в месте сбора эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) из пула внутрисосудистой среды, накапливаются ПНЖК, которые не поглощают клетки в составе лигандных ЛПНП путем apoB-100-эндоцитоза. Патогенетический фактор атеросклероза — нарушение биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии при алиментарном дефиците in vivo ω -3 и ω -6 ПНЖК при физиологических параметрах питания. Патогенетический фактор атероматоза — злоупотребление филогенетически травоядного (плодоядного) человека животной (мясной) пищей, пальмитиновой ПНЖК, формирование гепатоцитами большого количества пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Поздние в филогенезе инсулинозависимые ЛПОНП переносят к клеткам пальмитиновые ЛПОНП медленно, а клетки столь же медленно их поглощают. Накопление в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП конкурентно блокирует физиологичное поглощение клетками ПНЖК в составе физиологических ЛПНП. Атеросклероз происходит в кровотоке, атероматоз — в интима артерий эластического типа.

Ключевые слова: атеросклероз; атероматоз; интима; полиеновые; насыщенные жирные кислоты.

Для цитирования: 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): 655-665. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-655-665>

Rozhkova T.A.¹, Aripovsky A.V.², Yarovaya E.B.³, Kaminnaya V.I.¹, Kukharchuk V.V.¹, Titov V.N.¹

THE INDIVIDUAL FATTY ACIDS OF BLOOD PLASMA: BIOLOGICAL ROLE OF SUBSTRATES, PARAMETERS OF QUANTITY AND QUALITY, DIAGNOSTIC OF ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMOTOSIS

¹The Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex" of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

²The Federal Budget Institution of Science "The state research center of applied microbiology and biotechnology" of Gossanepidnadzor of Russia, Obolensk, Russia

³The Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia

The atherosclerosis and atheromotosis are supposed to be, according to phylogenetic theory of general pathology, two etiologically different aphysiological processes, unified by community of pathogenesis. The atherosclerosis is a derangement of biological function of trophology (feeding), biological reaction of exotrophy (external feeding) and biological function of adaptation, biological reaction of compensation in response to deficiency of ω -3 and ω -6 polyenoic fatty acids. In case of deficiency of polyenoic fatty acids in cells and during synthesis of eicosanoids of group I from unsaturated endogenous ω -6 C20: 3 digomo- γ -linoleic unsaturated fatty acid, atherosclerosis is developed, a complex metabolism disorder in vivo. The atheromotosis is a derangement of biological function of endoecology, biological reactions of inflammation and inherent immunity. This incomplete utilization in intima of arteries of non-ligand palmitic lipoproteins of very low → low density under effect not of polyfunctional resident macrophage but monocytes of hematogenic origin without expression of acid hydrolase of polyenoic ethers of cholesterol. In intima, in area of cumulation of endogenous phlogogens (initiator of inflammation) from the pool of intra-vascular medium, polyenoic unsaturated fatty acids are cumulated that were not absorbed by cells in structure of ligand low density palmitic lipoproteins using apoB-100- endocytosis. The pathogenic factor of atherosclerosis - derangement of biological function of trophology. biological function of exotrophy under alimentary deficiency of in vivo of ω -3 and ω -6 polyenoic fatty acids with physiological parameters of feeding. The pathogenic factor of atheromotosis - phylogenetically herbivorous (carnivorous) human misusing of animal (meat) food, palmitic unsaturated fatty acids, development by hepatocytes of a large number of palmitic

triglycerides and lipoproteins of very low density of the same name. The late in phylogenesis insulin-dependent lipoproteins of very low density transfer palmitic lipoproteins of very low density to cells slowly. The cells absorb them also slowly. The cumulation of non-ligand palmitic lipoproteins of very low density → low density in blood competitively blocks physiological absorption of polyenoic unsaturated fatty acids by cells in structure of physiological palmitic lipoproteins of low density. The atherosclerosis occurs blood flow and atheromotosis in intima of arteries of elastic type.

Key words: *atherosclerosis; atheromotosis; intima; polyenoic; saturated fatty acids.*

For citation: *Rozhkova T.A., Aripovsky A.V., Yarovaya E.B., Kaminnaya V.I., Kukharchuk V.V., Titov V.N. The individual fatty acids of blood plasma: biological role of substrates, parameters of quantity and quality, diagnostic of atherosclerosis and atheromotosis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (11): 655-665. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-655-665>*

For correspondence: *Rozhkova T.A.*, candidate of medical sciences, researcher of the Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex". e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

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

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 18.04.2017
Accepted 11.05.2017

Новые времена, новые теории, иные воззрения специалистов разных профессий на медицину как на часть общей биологии, на этиологию и патогенез заболеваний, нередко сопровождают предложения использовать в диагностике новые методические способы, биохимические методы определения концентрации аналитов, активность новых энзимов, кинетические параметры реакций. В большей мере это относится к метаболическим пандемиям, болезням цивилизации, которые столь широко распространены в популяции развитых стран мира. Авторы предлагают выделять 7 метаболических пандемий: 1) атеросклероз и атероматоз; 2) метаболическая артериальная гипертензия; 3) резистентность к инсулину (ИР); 4) метаболический синдром [1]; 5) ожирение; 6) неалкогольная жировая болезнь печени [2] и 7) эндогенная гиперурикемия [3]. Принципиальные различия их определены спецификой этиологических факторов, которые сформировались на разных ступенях филогенеза при общности патогенеза афизиологичных процессов.

Клиническая биохимия, как специальность клиническая, часто доминирует в диагностике, достоверно объективизируя процесс лечения, выздоровления; она достаточно консервативна. Если два органоспецифичных диагностических теста между собой позитивно, высокозначимо коррелируют и методы определения их являются кинетическими, один из тестов в диагностике не нужен. Поэтому клинические биохимики нередко критично относятся к предложениям, которые обоснованно исходят от химиков, биохимиков и биофизиков.

Практика показывает, что не все большие ожидания прогресса в диагностике оказываются оправданными. Так произошло с определением генома, диагностическое значение которого не вышло за пределы врожденной патологии, а в соматической патологии — выражено зависимо от условий эпигенетического воздействия в онтогенезе [4]. То же произошло и с диагностическим значением полиморфизма генов; объективным методом диагностики соматической патологии они так и не стали. Сомнительно ожидать больших возможностей и от применения метода протеомики: такое определение трудноосуществимо, дорого и пока в диагностике неопределенно. В то же время выяснения биологической роли органоспецифичных протеинов (субстратов, ферментов, транспортных белков) с позиций диагностики может быть реально значимыми.

Цель работы — у пациентов с ИБС, вне зависимо-

сти от пола, возраста, выраженности атеросклероза и атероматоза, проследить физико-химические, биологические коррелятивные взаимоотношения между индивидуальными ЖК в плазме крови в составе неполярных липидов, разных классов ЛП и в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). Прояснить: а) особенности превращений ЖК в процессах их метаболизма; б) диагностические аспекты количественного содержания в плазме крови; в) коррелятивные взаимоотношения между количеством ЖК; г) диагностическую роль индивидуальных ЖК.

Материал и методы. Содержание спирта ХС, ТГ и спектр индивидуальных ЖК в плазме крови методом газовой хроматографии определены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), мужчин и женщин; ($n = 871$, возраст $57,2 \pm 7,4$ года). При диагностике ИБС у пациентов придерживались критериев ВОЗ. В исследование включены пациенты со стенокардией функционального класса 1-2. Определение ЖК провели на аналитическом газовом хроматографе Varian, модель 3900 (фирма Varian, США) с кварцевой капиллярной колонкой ($15 \text{ м} \times 0,25 \text{ мм} \times 0,3 \text{ мкм}$) и неподвижной фазой Supelcowax10, (фирма Supelco, США) [5]. Температурная программа анализа — от 90°C (0,5 мин) до 240°C (5 мин) со скоростью 6°C в мин. Детектор — пламенно-ионизационный (260°C , регистрация сигнала компьютерная при использовании программы Мультихром-1,5х (ЗАО Амперсенд, РФ). Для количественного определения ЖК применён внутренний стандартный образец — С15: 0 пентадекановая насыщенная ЖК (НЖК). Построение калибровочного графика проводили для каждой ЖК по результатам газовой хроматографии официальной смеси стандартных образцов индивидуальных ЖК (фирма Supelco, США). Статистический анализ проведён для всех ЖК, которые содержал газохроматографический спектр; значимы для диагностики, естественно, не все ЖК плазмы крови.

Результаты и обсуждение. Химики, биофизики и часть клинических биохимиков разделяют ЖК плазмы крови на: а) НЖК — ДС не имеют (НЖК), моноеновые — имеют одну ДС в цепи атомов углерода (МЖК) и полиеновые ЖК (ПНЖК) — содержат более одной ДС. Мы же, согласно филогенетической теории общей патологии [6], классифицируем ЖК на основании их функциональных свойств и того, с какими целями клетки используют ЖК *in vivo*. Мы также выделяем НЖК и МЖК,

но ЖК с 2—3 ДС рассматриваем как ненасыщенные ЖК (ННЖК), а с 4—6 ДС — как ПНЖК. Это обусловлено функциональными различиями ННЖК и ПНЖК: из ННЖК, в отличие от ПНЖК, клетки не синтезируют биологически активные гуморальные медиаторы - эйкозаноиды; ННЖК, как правило, этерифицированы в фосфатидилхолинах; ПНЖК же — компоненты аминокислотных фосфолипидов. Короткоцепочечными считают ЖК, которые имеют длину равную С4—С8 атомам углерода; среднецепочечные — С10—С14; длинноцепочечные С16—С22 и очень длинноцепочечные — С22—С26 [7].

Количественные различия содержания ЖК в плазме крови. Обращает на себя внимание большое различие количества индивидуальных ЖК. Наибольшее диагностическое, прогностическое значение имеет содержание в плазме крови С16: 0 пальмитиновой и ω -9 С18: 1 олеиновой МЖК; это основные субстраты *in vivo* для построения мембран, окисления в митохондриях и синтеза макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ) клетками *in vivo*. Если мы определяем концентрацию ЖК в плазме крови после химического гидролиза всех липидов, мы измеряем суммарное содержание ЖК в составе: а) полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) ассоциированных с белком переносчиком альбумином и б) в составе всех классов ЛП в форме эфиров с трехатомным спиртом глицерином (неполярные ТГ, полярные фосфолипиды, ФЛ, ди- и моноглицериды) и в) эфиров со спиртом ХС (моно- и полиеновые эфиры ХС, моно-ЭХС и поли-ЭХС).

С16: 0 пальмитиновая НЖК. Среди НЖК, которые не имеют ДС, в плазме крови доминирует С16: 0 пальмитиновая НЖК; содержание её может превысить 3000 мг/л, составляя в среднем более 700 мг/л (см. таблицу).

Пальмитиновую НЖК синтезирует *in situ de novo* каждая животная клетка; синтез пальмитиновой НЖК происходит *in situ de novo* из С2 уксусной кислоты (ацетата) без образования промежуточных по длине ЖК. Пальмитиновая НЖК первая на ступенях филогенеза стала исполнять структурную функцию; она при температуре первого мирового океана (36—42°C) сформировала раннюю, термостабильную клеточную мембрану. И в настоящее время в каждой молекуле фосфатидилхолинов (ФХ), из которых сформированы бислоиные мембраны, в позиции sn-1 этерифицирована пальмитиновая НЖК.

Когда мировой океан начал остывать и тугоплавкой С16: 0 пальмитиновой НЖК в мембране стало избыточно, а синтез продолжался в прежнем количестве, клетки принялись использовать НЖК и как субстрат для наработки энергии при окислении пальмитиновой НЖК в митохондриях. Однако при физико-химических параметрах, свойственных структурной пальмитиновой НЖК, она так и не стала оптимальным субстратом для митохондрий, для наработки энергии. В цикле Кноппа—Линена одновременно происходит синтез С2 (ацетил-КоА)→С16: 0; образования промежуточных ЖК (С12 лауриновой НЖК и С14 миристиновой НЖК) при синтезе пальмитиновой НЖК не происходит. Эти НЖК образуются в ходе β -окисления, укорочения пальмитиновой НЖК на одну и две молекулы С2 ацетата; образуется они в количестве на порядок ниже, чем клетки синтезируют пальмитиновую НЖК. ЖК короче С16, в силу физико-химических условий ДС не имеют.

Особенность пальмитиновой, структурной НЖК: а) в составе пальмитиновых ЛПОНП постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) с низкой скоростью гидролизует ТГ, в которых этерифицированы две пальмити-

Статистические данные определения жирных кислот (среднее значение, медиана, квартили 25 и 75%, максимум и минимум) у пациентов с ИБС (n = 871)

Жирные кислоты	Значения показателей (мг/дл)					
	Среднее	Медиана	25%	75%	Минимум	Максимум
С14:0	32,3	28	18	40	1,1	253
С15:0	7,99	7,7	5,4	9,8	1,8	32
С16:0	728,3	690	538	885	29	3159
Сумма (ПНЖК): С14:0, С15:0, С16:0, С18:0	939,2	897,7	43	88	107	4533
С16:1	70,9	61	150	238	1	407
С18:0	202,9	193	478	721	5,2	1089
Сумма: С16:1, 18:1	701,3	662	697	1118	17	3229
С18:1	609,9	596	4,4	11	16	1084
С18:2 *	910,4	904	6,8	16	12	2815
С18:3 (α) **	9,1	7,85	22	48	0,62	56
С18:3 (γ) **	11,6	10	122	239	0,6	84
С20:3 **	37,3	35	11	35	2,6	245
Сумма: С18:3, С20:3	61,6	60,5	9,9	19	6,3	219
С20:4 **	184,4	178	41,5	93	0,5	656
20:5	26,5	19			1,3	211
22:5*	15,6	14			1,6	76
22:6*	72,4	67			4,1	252

Примечание. ЖК: С14: 0 — миристиновая; С15: 0 — пентадекановая; С16: 0 — пальмитиновая; С16: 1 — пальмитолеиновая; С18: 0 — стеариновая; С18: 1 — олеиновая; С18: 2 — линолевая; С18: 3 — α - и γ -линоленовая; С20: 3 — дигомо- γ -линоленовая (эйкозатриеновая); С20: 4 — арахидоновая (эйкозатетраеновая); С20: 5 — эйкозопентаеновая; С22: 6 — докозагексаеновая. * — омега-3; ** — омега-6.

новые НЖК; б) пальмитиновые ЛПОИП, длительно циркулируя в крови, не формируют лиганд; клетки же не могут поглотить безлигандные ЛПОИП→ЛПИИ; в) при афизиологично длительной циркуляции в кровотоке ЛП обуславливают гиперлипопротеинемию (ГЛП) и высокое содержание ХС в полярном монослое липидов в пальмитиновых ЛПИИ. Высокий уровень ХС-ЛПИИ обусловлен присутствием в крови пальмитиновой НЖК, пальмитиновыми ТГ и одноименными ЛПОИП→ЛПИИ; поступление происходит из: а) съеденной плотоядной пищи или синтезированной эндогенно НЖК в условиях синдрома ИР. При этом блокировано превращение пальмитиновой НЖК по позднему в филогенезе, наиболее эффективному пути метаболизма: пальмитиновая НЖК→стеариновая НЖК→олеиновая МЖК.

Пальмитиновую НЖК медленно поглощают митохондрии; при окислении её органеллы не могут реализовать все потенциальные возможности синтеза макроэргического АТФ. При доминировании в гепатоцитах пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОИП→ЛПИИ *in vivo* формируется физиологичный, но неоптимальный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и обеспечения клеток АТФ. Он много ниже потенциально возможностей митохондрий нарабатывать АТФ из оптимального субстрата, из олеиновой МЖК.

Омега-9 С18: 1 олеиновая МЖК. В отличие от ранней в филогенезе первоначальной структурной по функции С16: 0 пальмитиновой НЖК, поздняя в филогенезе олеиновая МЖК изначально, при действии инсулина, синтезирована *in vivo* как: а) субстрат для депонирования в инсулинозависимых подкожных адипоцитах и для б) окисления в митохондриях с целью выработки энергии, синтеза АТФ. Для олеиновой МЖК характерно следующее: а) в олеиновых ЛПОИП постгепариновая ЛПИИ с высокой скоростью гидролизует олеиновые ТГ; б) все олеиновые ЛПОИП быстро формируют апоЕ/В-100-лиганд; далее их в) поглощают зависимые от инсулина клетки, не формируя г) ГЛП, сохраняя физиологичным уровень ХС-ЛПИИ. Олеиновую МЖК активно поглощают митохондрии, формируя при этом олеиновый вариант обеспечения клеток энергией; митохондрии при этом нарабатывают максимальное количество АТФ.

Обращает на себя внимание большой разброс содержания в липидах плазмы крови как пальмитиновой НЖК, так и олеиновой МЖК; и всё-таки содержание пальмитиновой НЖК в плазме крови в мг/л выше, чем олеиновой. При этом концентрация в плазме крови пальмитиновой и олеиновой МЖК позитивно коррелируют. Вне сомнения, концентрация, отношение в плазме крови пальмитиновая НЖК/олеиновая МЖК, определены субъективными и объективными факторами; они действуют как *in vivo*, так и *in vitro*. Это: а) субъективный фактор — поступления НЖК с пищей, «с тарелки» при поедании пациентами преимущественно «мясной», С16: 0 пальмитиновой НЖК, ННЖК и олеиновой МЖК при преобладании растительной пищи и растительных масел; б) объективный фактор — синтез гепатоцитами из глюкозы только пальмитиновой НЖК вне действия инсулина и только олеиновой МЖК при действии гормона; при синдроме ИР не происходит физиологичное превращение ЖК по пути С16: 0 пальмитиновая НЖК→С18: 0 стеариновая НЖК→С18: 1 олеиновая МЖК; митохондрии клеток нарабатывают количество АТФ меньше оптимального; в) объективный фактор — эндогенный синтез гепатоцитами из глюкозы только

олеиновой НЖК при физиологичном действии инсулина, реализация олеинового варианта метаболизма ЖК и высокоэффективная выработка митохондриями всех клеток энергии — АТФ.

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина в первую очередь состоит в регуляции *in vivo* синтеза и метаболизма ЖК олеиновой С18: 1 и только во вторую очередь ЖК регулируют метаболизм глюкозы. Мы полагаем, что синдром ИР, во-первых, является патологией ЖК; проблемой при синдроме ИР служит постоянный дефицит *in vivo* энергии. Сниженная (неоптимальная) выработка митохондриями АТФ в условиях пальмитинового варианта метаболизма НЖК при синдроме ИР определена главным образом тем, что митохондрии вынуждены поглощать и окислять С16: 0 пальмитиновую НЖК вместо оптимальной С18: 1 олеиновой МЖК.

С18: 0 стеариновая НЖК. С концентрацией более чем в 3 раза ниже, чем С16: 0 пальмитиновая НЖК, циркулирует в плазме крови более длинноцепочечная С18: 0 стеариновая НЖК. Стеариновая НЖК может быть экзогенной и эндогенной; её много в бараньем жире; температура плавления +73°C. Вместе с тем уже энтероциты тонкого кишечника превращают экзогенную стеариновую НЖК в оптимальную *in vivo* олеиновую МЖК. Большая же часть стеариновой НЖК образуется из пальмитиновой НЖК при увеличении длины её при присоединении С2 ацетил-КоА. С15: 0 — афизиологичная ЖК; синтезирует её микробиота (анаэробные бактерии) толстого кишечника *in vivo* [8].

Среди МЖК в плазме крови высоко содержание С18: 1 олеиновой НЖК; оно выше концентрации стеариновой НЖК, но ниже содержания пальмитиновой НЖК. Заметим, что параметры метаболизма олеиновой МЖК много выше, чем стеариновой и пальмитиновой НЖК. Высокий уровень катаболизма постоянно сопровождается большим расходом олеиновой НЖК; митохондрии всех клеток окисляют МЖК наиболее эффективно, нарабатывая оптимальное количество АТФ.

С18: 1 пальмитолеиновая МЖК. Примерно 10% синтезированной клетками С16: 0 пальмитиновой НЖК превращается в ω-9 С16: 1 пальмитолеиновую МЖК; ω-9 означает, что ДС расположена в цепи у девятого атома С, считая от метильного конца молекулы. В обеспечении клеток *in vivo* энергией пальмитолеиновая МЖК участия не принимает [9]. Более вероятно, что синтез С16: 1 МЖК — это «следы времен, давно минувших» в филогенезе; возможно, это активность бактерий микробиоты *in vivo*. Метаболизм пальмитолеиновой МЖК, происходит при α-, β- и ω-окислении в пероксисомах всех клеток, в цитоплазме оседлых макрофагов интимы при реализации ими биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления.

С18: 2 линолевая ННЖК. Все ННЖК, которые имеют в цепи атомов углерода 2—3 ДС, исполняют *in vivo* структурные функции; как субстраты для выработки энергии клетки их не используют. И если в фосфатидилхолинах, которые формируют бислоиные клеточные мембраны, в sn-1 всегда этерифицирована С16: 0 пальмитиновая НЖК, то в sn-2 наиболее часто располагается С18: 2 линолевая ННЖК. Это вторая ЖК, содержание которой может приближаться к 3000 мг/л. Ни одна клетка животных не синтезирует С16: 2 линолевую ННЖК; это удел только растений.

Для человека линолевая ННЖК является эссенци-

альной, незаменимой; поступает она с пищей; С18: 2 ННЖК доминирует во всех растительных маслах, за исключением оливкового и пальмового; это олеиновые масла. Правда, в пальмовом масле более высоко содержание пальмитиновой НЖК; поэтому его именуют «экваториальным» оливковым маслом. Однако во всех позиционных формах ТГ пальмового масла в sn-2 спирта глицерина всегда этерифицирована олеиновая НЖК; большое же количество (48%) пальмитиновой НЖК локализованы в sn-1 и в sn-3; всасывание её энтероцитами проходит в малой мере [10].

Линолевая ННЖК этерифицирована в sn-2 большинства полярных ФХ — глицерофосфолипидов, эфиров спирта глицерина: это глицерин + НЖК + ННЖК + основание холин. ФХ формируют все плазматические мембраны животных клеток. И только в симметричных ФЛ семян бобовых культур (сои) С18: 2 линолевая ННЖК занимает две позиции: sn-1 и sn-2 глицерина. В плазме крови линоленовую ННЖК в форме ФЛ от энтероцитов к клеткам переносят ЛП высокой плотности (ЛПВП). Высокая концентрация линолевой ННЖК может быть следствием и поедания большого количества мясной пищи; происходит это одновременно с повышением содержания в ЛПНП С16: 0 пальмитиновой НЖК. При всех современных вариантах кулинарной обработки мясной пищи в домашних условиях выраженных изменений в составе ЖК в рыбе, мясе, в растительных (животных) маслах не происходит [11].

Особенность С18: 2 линолевой НЖК — наличие «конъюгированных» ЖК. В структуре этих ЖК две ДС могут быть расположены при разных атомах углерода. Возможно с этим связаны особенности биологической активности конъюгированных ННЖК. Они являются субстратами в синтез *in vivo* более длинноцепочечных и более ненасыщенных ЖК [12].

Омега-3 С18:3 α -линоленовая и ω -6 С18:3 γ -линоленовая ННЖК. Эти ННЖК — минорные компоненты растительных масел из семян растений, которые вызревают в средней полосе России и более северных широтах. И α - и γ -линоленовая ННЖК — компоненты, в частности, льняного масла. Однако ω -3 α -линоленовая ННЖК, хотя это и ω -3 ЖК, предшественником ПНЖК у человека не является. Для человека она не может быть предшественником синтеза биологически активных эйкозаноидов: простагландинов, простогландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и резольвинов. Одновременно синтезировать из ω -3 С18:3 α -линоленовой ННЖК биологически активную арахидоновую ПНЖК могут плотоядные крысы; человеку это не дано [13].

Омега-6 С20: 3 дигамма- γ -линоленовая (мидовая) ННЖК. Это эндогенно синтезированная ЖК; биологическая роль её состоит в том, что при дефиците (отсутствии в клетках эйкозапентаеновой и арахидоновой ПНЖК), при активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации мидовая

ННЖК становится субстратом (предшественником) для синтеза, к сожалению, только афизиологичных эйкозаноидов первой группы [14]. Блокада поглощения клетками эссенциальных ПНЖК, афизиологичное действие гуморальных медиаторов — эйкозаноидов 1-й группы и выраженное нарушение многих сторон метаболизма *in vivo*, в том числе и НЖК, формирует симптомокомплекс, который именуют атеросклерозом. Далее он инициирует формирование атероматоза — активацию биологической функции эндоекологии, поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*.

Омега-6 С20: 4 арахидоновая ПНЖК. Является у всех животных на суше физиологичным предшественником (субстратом) синтеза биологически активных эйкозаноидов 2-й группы. Синтез её в тканях произошёл поздно при жизни животных на суше; растения ни на суше, ни в океане не синтезируют С20: 4 арахидоновую кислоту; растительные масла содержат С20: 0 арахидоновую НЖК, но не ω -6 С20: 4 арахидоновую ПНЖК. Арахидоновую ПНЖК из растительных и животных предшественников пищи синтезируют только клетки животных. Наиболее высоко содержание арахидоновой ПНЖК в яйцах птиц (яйцеклетках), в свином подкожном салe; *in vivo* у свиней сало является депо длинноцепочечных С16—С20 ЖК. Свиной жир сальника — это практически С14: 0 миристиновая НЖК. Концентрация в липидах плазмы крови арахидоновой ПНЖК много выше, чем эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК [15].

Поскольку активность эйкозаноидов 3-й группы (из рыбьего жира) является существенно более высокой, чем гуморальных медиаторов 2-й группы, которые синтезируются из арахидоновой ПНЖК, предложено рассчитывать такой тест ЖК как омега-3 индекс [16]. Тестом недостаточности ω -3 ПНЖК служит и ω -3-индекс. Рассчитывают его как сумму процентного содержания С20: 5 эйкозапентаеновой + С22: 6 докозагексаеновой ПНЖК в мембране эритроцитов по отношению к общему содержанию ЖК в клетках. Физиологично для человека отношение ω -3/ ω -6 в пище и в плазме крови как 1: 4—6 [17] (рис. 1).

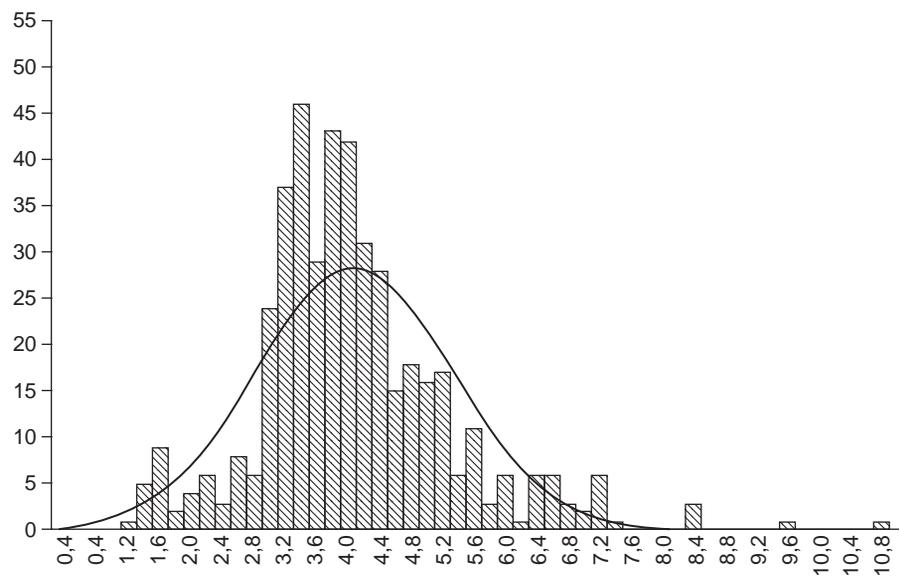


Рис. 1. Гистограмма величины отношения ω -3/ ω -6 у пациентов с ишемической болезнью сердца.

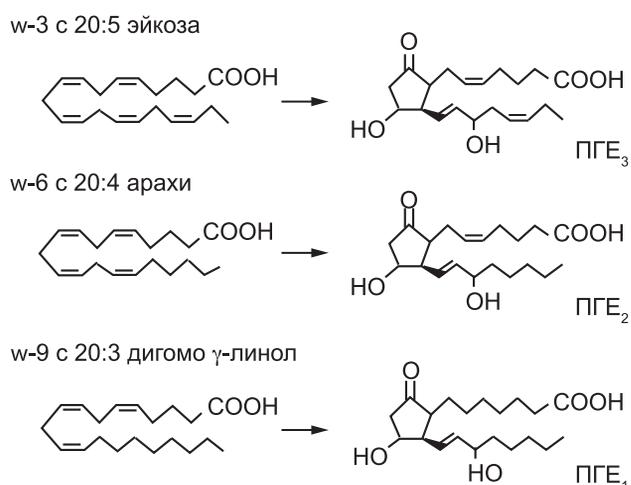


Рис. 2. Структурные формулы ЖК-субстратов и синтезированные из них высокоактивные простагландины PGE₃, менее активные PGE₂ и в полной мере афизиологичные PGE₁.

В клинических протоколах в США и Японии показано, что при проведении вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний, формировании стойкого, длительного отношения ω -3/ ω -6 в пище как 1: 4 приводит к 70% снижению уровня общей смертности. Доказано, что дефицит ω -3 ПНЖК в рационе ассоциирован с повышенным риском сердечнососудистых заболеваний, в том числе внезапной сердечной смерти [18]. Снижение отношения ω -6/ ω -3 оказывает позитивное действие при увеличении массы тела и параметры развития детей в возрасте до года [19]. При высоком отношении ω -6/ ω -3 в молоке матери у ребенка при грудном вскармливании формируются симптомы ИР; происходит это вне зависимости от массы тела [20].

Омега-3 С20: 5 эйкозапентаеновая и С22: 6 докозагексаеновая ПНЖК. Биологически активными компонентами рыбьего жира, субстратами синтеза ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов у человека являются только эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК, их и «величают» — Омега-3. С22: 5 — метаболит ПНЖК биологической активностью не обладает. Концентрация в плазме крови докозагексаеновой НЖК в несколько раз больше, чем эйкозапентаеновой; первая из них — это форма ПНЖК; в которой они депонированы в ФЛ мембран внутриклеточных органелл [21]. Биологически активным предшественником синтеза эйкозаноидов группы 3 является только ω -3 С20: 5 эйкозапентаеновая ПНЖК; по-гречески эйкоза — «двадцать» (рис. 2).

Диагностическая оценка количества в липидах плазмы крови ПНЖК затруднена: когда пациент потребляет с пищей количество ω -3 ПНЖК больше физиологичного, содержание их в плазме крови возрастает. Когда же при атеросклерозе и избыточном содержании в гепатоцитах пальмитиновой НЖК пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП блокируют поглощение клетками ПНЖК, содержание их в плазме крови увеличивается. Мы полагаем, при повышении содержания в плазме крови ПНЖК рационально принимать во внимание содержание ХС-ЛПНП, ХС в составе пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП.

ХС-ЛПНП это: а) незатерифицированный ХС полярного монослоя ФХ + ХС в пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП

и б) ХС тех поли-ЭХС, которые переносят в составе ЛПНП физиологичные линолевые и линоленовые ЛПНП. Повышение ХС-ЛПНП происходит главным образом за счёт содержания незатерифицированного ХС в полярном монослое пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Только в неполярной форме поли-ЭХС, клетки активно поглощают ЛПНП при апоВ-100-эндоцитозе; блокирует эндоцитоз ПНЖК избыточный синтез и секреция гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП.

Из С20: 5 ПНЖК клетки ещё в океане начали синтез ранних в филогенезе, высокоактивных простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов, лейкотриенов 3-й группы; в молекуле они имеют 3 ДС. При жизни на суше животные стали синтезировать менее активные гуморальные медиаторы из С20: 4 арахидонової ПНЖК; в молекуле эти эйкозаноиды имеют 2 ДС. И если при атеросклерозе, при дефиците в клетках как С20: 5 эйкозапентаеновой, так и С20: 4 арахидонової ПНЖК, клетки в порядке компенсации синтезируют эйкозаноиды не из ПНЖК, а из эндогенно синтезированной С20: 3 дигомо- γ -линоленової ННЖК, из мидовой ННЖК; афизиологичные, эти эйкозаноиды имеют в молекуле одну ДС [22] (см. рис. 2).

С14: 0 миристинової НЖК. Она не является предшественником в синтезе пальмитиновой НЖК. В цикле Кноппа—Линена синтез происходит одновременно по пути С2 ацетил-КоА→С16: 0. Миристинової НЖК образуется в пероксисомах при метаболизме избыточного количества пальмитиновой НЖК, при действии активаторов рецепторов пролиферации пероксисом — глицеринов. И если для говядины характерно высокое содержание С16: 0 пальмитиновой НЖК и С16: 1 пальмитолеиновой МЖК, баранина содержит повышенное количество С18: 0 стеариновой НЖК, то в свинине увеличено содержание С14: 0 миристинової НЖК. И если в свином сале длинноцепочечные ЖК содержат и С20: 4 арахидонової ПНЖК, то свиной жир сальника — почти чистая миристинової НЖК.

Мы приводим параметры содержания в плазме крови суммы: НЖК — 897,7 мг/л (среднее значение); всех МЖК — 701,7 мг/л; всех ННЖК с 2—3 ДС — 910,6 мг/л; арахидонової (эйкозатетраенової) ПНЖК — 184,4 мг/л и ω -3 эйкозапентаенової и докозагексаенової ПНЖК — 96,9 мг/л.

Коррелятивные связи между индивидуальными ЖК в липидах плазмы крови. Казалось бы, у пациентов «мясоедов», которые потребляют с пищей много плотной пищи, в ТГ в составе ЛП в крови реально видеть более высокое содержание пальмитиновой НЖК. В то же время у пациентов, которые предпочитают растительную (травоядную) пищу, овощи и фрукты, логично выявить более высокое содержание олеиновой МЖК. Нами же при статистическом анализе выявлена достоверная позитивная коррелятивная зависимость между содержанием в ЛП плазмы крови пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК у пациентов с ИБС (рис. 3). Это указывает на то, что функциональная зависимость между ранней в филогенезе, структурной пальмитиновой НЖК и на миллионы лет более поздней, инсулинозависимой, энергетической (субстратной) олеиновой МЖК, не столь проста.

Наличие позитивной коррелятивной зависимости между содержанием структурной пальмитиновой НЖК и энергетической олеиновой МЖК сочетаются одновременно с тем, что их физико-химические свойства и

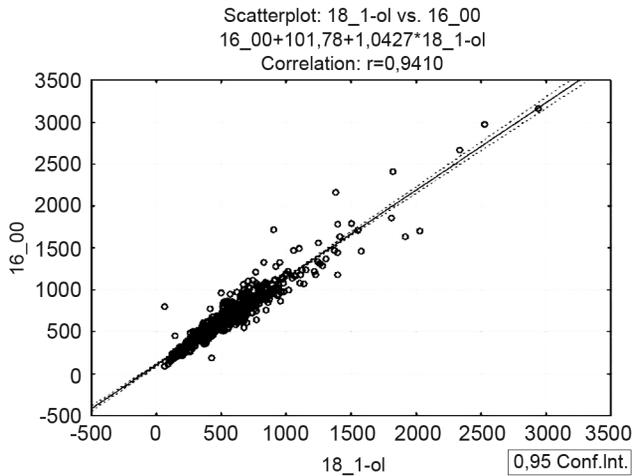


Рис. 3. Коррелятивная зависимость между содержанием в плазме крови С16: 0 пальмитиновой НЖК и ω -9 С18: 1 олеиновой НЖК.

функция выражено разные; динамические взаимоотношения между НЖК и МЖК в филогенезе не столь однозначны.

В первом океане клеточные мембраны были тугоплавкими; температура в первом мировом океане была высока, 36—42°C; это соответствует изоволюметрическому температурному интервалу воды. Когда океан постепенно становился более холодным, клетки осваивали синтез менее тугоплавких НЖК, позже ННЖК и далее низкотемпературных ПНЖК. Митохондрии ни ННЖК, ни ПНЖК не поглощают и не окисляют; ННЖК являются в клетках структурными компонентами. ПНЖК — предшественники, субстраты синтеза гуморальных медиаторов эйкозаноидов.

Не с ранних ступеней филогенеза инсулин специфично экспрессирует эндогенный синтез С18: 1 олеиновой МЖК; она покрывает все потребности клеток в энергии. Олеиновую МЖК с более высокой скоростью реакции поглощают и окисляют митохондрии архей — самых ранних одноклеточных. Поглощение же пальмитиновой НЖК потребовало формирования в мембране митохондрий специфичного, филогенетически позднего транспортера — карнитинпальмитоил-ацилтрансферазы [23]. Освобождение НЭЖК из жировых клеток, из ТГ, в которых этерифицирована преимущественно олеиновая МЖК, с высокой скоростью осуществляет гормонозависимая липаза, освобождая ЖК в форме полярных НЭЖК в кровотоке, где их связывает и переносит липидпереносящий белок альбумин. Можно быть уверенным, что активация *in vivo* каждой из 7 биологических функций требует одновременно усиления метаболизма субстратов для построения структур и окисления энергетической олеиновой НЖК в митохондриях с целью обеспечения клеток энергией. Афизиологичной, неметаболизируемой *in vivo* формой ω -9 С18: 1 МЖК является экзогенная транс-элаидиновая МЖК; содержание её в организме всегда низкое.

Пальмитиновая НЖК плотоядной (мясной) пищи поступает в гепатоциты от энтероцитов в форме пальмитиновых ТГ в составе хиломикронов по лимфатическим путям и с кровотоком. Если нет синтеза инсулина, при

синдроме ИР синтезировать из неё олеиновую МЖК гепатоциты не могут. Определено это тем, что биохимическое и физико-химическое окисление пальмитиновой НЖК в митохондриях сформировали на ступенях филогенеза на миллионы лет ранее, чем β -клетки островков стали синтезировать инсулин. Только инсулин экспрессирует синтез ферментов, используя которые гепатоциты всю эндогенно синтезированную из глюкозы пальмитиновую С16: 0 НЖК превращают в С18: 1 олеиновую МЖК.

Все клетки *in vivo* с ранних ступеней филогенеза из укусовой кислоты, из активированного ацетил-КоА синтезируют только пальмитиновую НЖК.

Большую часть глюкозы, которая образована при поедании травоядной пищи, гепатоциты превращают в пальмитиновую НЖК. Однако тут же поздний в филогенезе инсулин экспрессирует два фермента — пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу. Они *in situ* превращает всю *de novo* синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК по пути: С16: 0 пальмитиновая НЖК → С18: 0 стеариновая НЖК → С18: 1 олеиновая МЖК. Если действие инсулина *in vivo* активно, вся синтезированная из глюкозы пальмитиновая НЖК превращается в олеиновую МЖК. Так, травоядные животные формируют наиболее эффективный *in vivo* олеиновый вариант энергообеспечения всех клеток энергией.

Если синтез инсулина β -клетками и действие гормона поджелудочной железы нарушены, гепатоциты не могут всю синтезированную из глюкозы пальмитиновую НЖК превратить в олеиновую МЖК. При синдроме ИР формируется пальмитиновый, физиологичный, но неэффективный вариант наработки клетками АТФ. При пальмитиновом варианте метаболизма НЖК все клетки функционируют в условиях постоянного дефицита АТФ; энергии постоянно не хватает. Для митохондрий пальмитиновая НЖК оптимальным субстратом не является; митохондрии «предпочитают» окислять олеиновую МЖК.

Пока все животные в глубинах океана были плотоядными (рыбоядными), перенос экзогенных ЖК проходил по пути: тонкий кишечник → энтероциты, пальмитиновые ТГ → апоВ-48 ХМ, лимфоток → кровоток → апоЕ/В-48 эндоцитоз, гепатоциты → гидролиз ТГ, окисление афизиологичных ЖК → ресинтез пальмитиновых ТГ → апоВ-100 ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз → клетка.

Когда на суше плотоядные животные через миллионы лет стали травоядными, к ранее сформированным путям переноса ЖК у плотоядных, они добавили экспрессированные инсулином этапы. Они включают следующие этапы: гепатоциты синтезируют из глюкозы олеиновую МЖК → олеиновые ТГ → олеиновые ЛПОНП → формирование в крови лигандных, олеиновых ЛПОНП → апоВ/В-100-эндоцитоз и поглощение инсулинозависимыми клетками олеиновых ЛПОНП, без превращения в ЛПНП. Гидратированную плотность равную ЛПНП приобретают только пальмитиновые ЛПОНП. Отправной точкой переноса ЖК у травоядных животных являются гепатоциты; в плазме крови этих животных и вида *Homo sapiens* натошак преобладают более поздние в филогенезе β -ЛП. Физиологично это — линолевые и линоленовые ЛПНП; к клеткам они переносят, а клетки рецепторно поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС.

Позитивную корреляционную зависимости между

C16: 0 пальмитиновой НЖК и ее метаболитом $\dot{\phi}$ -7 C16: 1 пальмитолеиновой МЖК можно объяснить как зависимость между субстратом и продуктом реакции, образование которого активирует фермент пальмитоил-КоА-десатураза и который медленно гидролизуют гидролазы позвоночных животных [24]. Какова же роль пальмитолеиновой МЖК, окончательно не ясно: а) возможно, на ранних ступенях филогенеза это стремление уменьшить содержание C16: 0 НЖК с высокой температурой плавления; б) возможно, это следы от незавершенных в филогенезе этапов метаболизма; в) она может быть и продуктом синтеза бактерий сообщества микробиоты в толстом кишечнике [25]. В говядине содержание пальмитолеиновой МЖК составляет $\approx 8\%$ всего количества ЖК.

С позиций профилактики атеросклероза у травоядного человека желательнее, чтобы: а) из плотоядной (мясной) пищей поступало как можно меньше пальмитиновой НЖК; б) гепатоциты синтезировали из глюкозы оптимальное количество пальмитиновой НЖК; в) её гепатоциты при действии инсулина сразу превращали в олеиновую МЖК; г) синтезировали из неё олеиновые ТГ, которые бы гепатоциты быстро секретировали в кровоток в составе инсулинозависимых апоЕ/В-100 олеиновых ЛПОНП.

Филогенез и биологические основы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза. Согласно филогенетической теории общей патологии [26], в течение миллионов лет жизни животных в мировом океане: а) все они были плотоядными, питались себе подобными (морепродуктами, рыбной пищей); б) основной ЖК, которую клетки окисляли в митохондриях вначале в анаэробных условиях, была пальмитиновая НЖК и в) реализация пальмитинового варианта метаболизма ЖК при наработке клетками энергии. Миллионами лет в анаэробных условиях, в темноте глубин океана: а) клетки глюкозу не синтезировали, б) не было секреции ни глюкогона, ни инсулина. Океан был теплым, поперечнополосатых миоцитов ещё длительное время не было; клеткам требовалось не столь много энергии в форме АТФ; пальмитинового варианта метаболизма ЖК с целью наработки митохондриями энергии было достаточно.

Выраженные изменения метаболизма произошли в пермском и триасовом периодах; океан отступил, и многие животные оказались на суше; плотоядной, животной пищи стало мало, растительной же было много. Большинство животных погибли от голода, меньшая часть погибала от атеросклероза и атероматоза; растения на суше не синтезировали столь необходимые *in vivo* ПНЖК; остановился синтез гуморальных медиаторов — эйкозаноидов. При продолжении эволюции в новых условиях, при жизни на суше большинство животные в течение многих миллионов лет из плотоядных стали травоядными.

Решающим условием эволюции, превращения плотоядных \rightarrow травоядные явилась биологическое действие инсулина; экспрессия на ступенях филогенеза синтеза вначале инсулиноподобного фактора роста [27], позже глюкогона и в финале гуморального медиатора инсулина [28]. И если в филогенезе до инсулина каждая из клеток из ацетил-КоА синтезировала только пальмитиновую НЖК, при действии инсулина синтез ЖК продлен на две биохимические реакции, на два ацетил-КоА — C16: 0 пальмитиновая НЖК \rightarrow C18: 0 стеариновая НЖК \rightarrow $\dot{\phi}$ -9 C18: 1 олеиновая МЖК [29]. Так, на суше и в океане сформировались травоядные животные; травоядным,

точнее плодоядным, при жизни на суше стал и *Homo sapiens*.

Инсулин инициировал образование *in vivo* функционально новых зависимых от инсулина клеток. Ими стали: 1) поперечнополосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) пул подкожных адипоцитов; 4) перипортальные гепатоциты и 5) высокоспециализированные оседлые макрофаги печени — клетки Купфера и 6) В-клетки островков Лангерганса в поджелудочной железе. Поскольку отправной точкой переноса *in vivo* ЖК у травоядных животных стали не энтероциты, а гепатоциты, инсулин сформировал поздний в филогенезе специализированный путь переноса, преимущественно олеиновой МЖК, в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОНП. Инсулинозависимые клетки стали поглощать лигандные, олеиновые ЛПОНП путем активного, апоЕ/В-100-эндоцитоза; образование олеиновых ЛПНП при этом не происходит.

Одновременно формируемые из экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновые ТГ гепатоциты структурируют в пальмитиновые ЛПОНП, секретировав их в кровоток. Выраженное различие физико-химических свойств олеиновой МЖК и пальмитиновой НЖК является основой того, что большинство сформированных и секретированных гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП в крови становятся одноименными ЛПНП. Пальмитиновые ЛПОНП в крови: а) медленно формируют апоЕ/В-100-лиганд; б) длительно циркулируют в кровотоке; в) инициируют гиперлиппротеинемию (ГЛП) и высокий уровень холестерина (ХС) в составе пальмитиновых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП (ХС-ЛПНП). Они блокируют поглощение клетками эссенциальных ПНЖК в форме поли-ЭХС, формируя этиологическую основу как атеросклероза, так и атероматоза.

Различия переноса ЖК к клеткам в составе ЛПОНП у плотоядных и травоядных животных. У плотоядных животных ранний в филогенезе перенос *in vivo* к клеткам ЖК, в частности экзогенной пальмитиновой НЖК происходит по-разному; различие это инициирует поздний в филогенезе инсулин. Началом переноса экзогенных ЖК у плотоядных животных являются энтероциты тонкого кишечника; в переносе задействованы ранние в филогенезе ЛПВП для полярных липидов (ФЛ) и хиломикроны для переноса ТГ к печени, пальмитиновые ЛПОНП и одноименные апоВ-100 ЛПОНП \rightarrow ЛПНП для переноса после печени. В плазме крови плотоядных животных (мыши, крысы, собаки) натошак преобладают самые ранние в филогенезе ЛПВП и $\dot{\phi}$ -ЛП при электрофорезе.

У травоядных животных гепатоциты *in situ de novo* из глюкозы, как и миллионами лет ранее, синтезируют пальмитиновую НЖК и тут же превращают её в олеиновую МЖК. Клетки при активной функции инсулина синтезируют олеиновые ТГ и включают их в состав олеиновых ЛПОНП. Физиологично в крови олеиновые ЛПОНП быстро формируют апоЕ/В-100-лиганд. Все лигандные олеиновые ЛПОНП быстро поглощают зависимые от инсулина клетки. Олеиновые ЛПОНП в кровотоке олеиновыми ЛПНП не становятся. У всех травоядных животных при доминировании в крови β -ЛП, ХС-ЛПНП всегда низкий. У травоядных животных (кролики, морские свинки, человек) в плазме крови натошак преобладают инсулинозависимые β -ЛП.

Отказ пациентов от поедания плотоядной (рыбоядной пищи) афизиологичен. Миллионами лет при жизни в океане прародители человека были плотоядными. В

наследство от того времени человеку досталось то, что: а) каждая животная клетка из ацетил-КоА синтезирует пальмитиновую НЖК; б) биологические функции и реакции *in vivo* регулируют высокоактивные гуморальные медиаторы, которые клетки синтезируют только из эссенциальных ПНЖК, компонентов рыбьего жира; в) многие травоядные животные вскармливают новорожденных плотоядной пищей — материнским молоком, в котором преобладает пальмитиновый, насыщенный, животный жир; называем мы его без оснований сливочным маслом.

Отказ от поедания рыбы, алиментарный дефицит в пище эссенциальных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК неотвратимо приведёт к формированию атеросклероза при менее выраженном формировании атероматоза. Можно утверждать, что *in vivo* атеросклероз развивается независимо от дефицита в клетках ω -3 ПНЖК. Атероматоз же *in vivo* формируется параллельно избыточному количеству в пище травоядных мяса с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, спирта ХС в пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП (ХС-ЛПНП) и пальмитиновых ТГ.

Экзогенная гиперхолестеринемия в экспериментах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова является частным случаем реализации общебиологической реакции: травоядное животное — кролик, избыток плотоядной пищи — экзогенный ХС. Воспроизвести на модели экзогенной гиперхолестеринемии атероматоз аорты у плотоядных крыс не удастся [30]. Травоядному (плодоядному) в филогенезе человеку можно посоветовать сверять свое питание с данными, которые исторически закреплены в Библии, в притче Святого Петра.

При каждом из инцидентов злоупотребления травоядным человеком (животными) плотоядной пищей и С16: 0 пальмитиновой НЖК, на уровне инсулинозависимых, поздних в филогенезе ЛПОИП формируется *locus minoris resistentia*. Пальмитиновые apoE/B-100 ЛПОИП не формируют одноименный лиганд; в крови ретенционным способом накапливаются безлигандные, пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП; в них-то и повышено содержание ХС-ЛПНП. Безлигандные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП рецепторным путём не могут поглотить клетки, эндотелий проксимального отдела артериального русла реализует биологическую реакцию трансцитоза и переносит всё ЛП в пул сбора и утилизации «биологического мусора» — в интиму артерий. Поскольку утилизацию пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП в интиму осуществляют не полифункциональные оседлые макрофаги интимы, а функционально зауженные моноциты гематогенного происхождения, при реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления формируется атероматоз интимы в проксимальном отделе артериального русла [31].

Атеросклероз и атероматоз — патология двух биологических функций — трофологии и эндоэкологии. В проспективных клинических протоколах показано, что сумма насыщенных ЖК, в первую очередь пальмитиновая НЖК, но не ННЖК и не углеводы, определяют риск ИБС [32]. Олеиновая же МЖК предотвращает действие избытка пальмитиновой НЖК, нарушение функции митохондрий при формировании синдрома ИР [33]. Показано также, что и пальмитолеиновая МЖК может оказать влияние на функцию оседлых макрофагов и выраженность синдрома ИР [34].

Атеросклероз мы воспринимаем как функциональное нарушение — перенос в крови травоядных животных в

составе поздних в филогенезе ЛП — ЛПОИП не синтезированной из глюкозы олеиновой МЖК, а экзогенной пальмитиновой НЖК, что характерно для плотоядных животных, для мясоедов [35]. Физико-химические свойства эндогенной олеиновой МЖК, олеиновых ТГ, одноименных ЛПОИП существенно отличаются от параметров экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОИП. Этиологическими факторами атеросклероза являются: а) избыточное, афизиологичное потребление травоядным видом *Homo sapiens* плотоядной (животной) пищи и б) существенно более низкие кинетические параметры участия С16: 0 пальмитиновой НЖК во всех биохимических реакциях *in vivo*, по сравнению с высокими параметрами метаболизма, которыми обладает С18: 1 олеиновая МЖК.

Атероматоз — катаболизм (утилизация) *in vivo* тех ПНЖК, которые из крови не смогли поглотить клетки в составе пальмитиновых ЛПНП; это ПНЖК в неполярной форме эфиров с одноатомным, циклическим, вторичным спиртом ХС — поли-ЭХС. Сбор и утилизация ПНЖК в составе ЛПНП проходит в интиму артерий; неполный катаболизм поли-ЭХС при действии моноцитов гематогенного происхождения формирует атероматозные отложения липидов (бляшки), стенозирование артерий эластического типа, с клинической картиной ИБС и ишемией ткани мозга.

Этиологические факторы атероматоза: а) локализация в филогенезе пула сбора и утилизации эндогенных флогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) из локального пула внутрисосудистой межклеточной среды в интиму филогенетически поздних артерий эластического типа и б) отсутствие у моноцитов гематогенного происхождения экспрессии кислых гидролаз поли-ЭХС; это и обуславливает формирование атероматозных масс (бляшек) — только частично гидролизованных поли-ЭХС, неполярных катаболитов ПНЖК. Сколь высоко количество в кровотоке пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП, сколь высок в плазме крови ХС-ЛПНП, сколь выражен дефицит в клетках ПНЖК, столь велико количество атероматозных масс, которые годами накапливаются в интиму.

С позиций филогенетической теории общей патологии, атеросклероз и атероматоз — это два разных этиологически обусловленных афизиологичных процесса; объединяет их только общность патогенеза и последовательное становление в онтогенезе. Выраженное различие этиологии двух патологических процессов обусловлено, в первую очередь тем, что это нарушение *in vivo* разных биологических функций.

Атеросклероз — это нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в ответ на выраженный дефицит в клетках ω -3 и ω -6 ПНЖК. При алиментарном дефиците в организме и в каждой из клеток ω -3 и ω -6 ПНЖК, при синтезе эйкозаноидов 1-й группы из афизиологичного предшественника эндогенной С20: 3 дигомо- γ -линоленовой ННЖК формируется выраженный атеросклероз, нарушение всех сторон метаболизма, включая и биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция. При этом атероматоз интимы артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла выражен в малой степени.

Атероматоз — нарушение биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления

и биологической реакции врожденного иммунитета. Атероматоз — процесс утилизации локально *in vivo* в интимах всей массы безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Они содержат все ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не смогли поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза в составе физиологических линолевых и линоленовых ЛПНП путём апоВ-100-эндоцитоза.

Патогенетический фактор атеросклероза — нарушение биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии — алиментарный дефицит в пище ω -3 и ω -6 ПНЖК при соблюдении физиологических параметров питания травоядного (плодоядного) человека. При этом атероматоз в интимах артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла может быть выражен умеренно, в то время как многие стороны метаболизма *in vivo* нарушены.

Патогенетический фактор атероматоза — злоупотребление травоядного человека животной (мясной) пищей, большим количеством пальмитиновой НЖК, формированием в гепатоцитах большого количества пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Поздние в филогенезе инсулин-зависимые ЛПОНП переносить их к клеткам не могут, как и клетки не в состоянии их поглощать. Накопление в кровотоке безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП блокирует поглощение клетками ЛПНЖК в форме поли-ЭХС в составе физиологических линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

Пройдет время, мы разберемся в различии этиологии и патогенетической общности атеросклероза и атероматоза; однако уже пора формировать представление, что *in vivo* существуют два разных по этиологии, патогенетически связанных патологических процесса — атеросклероз и атероматоз. Мы уверены; эти представления, с позиций филогенетической теории общей патологии, помогут клиницистам разобраться в диагностике, профилактике и лечении, когда при выраженной ГЛП явления атероматоза выражены в малой мере и распространённое поражение коронарных артерий происходит в условиях почти что нормолипидемии. А вот филогенетически обоснованные пути профилактики афиологических процессов атеросклероза и атероматоза будут во многом едиными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2—3; 7—23; 25: 28—29; 32—34 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Метаболический синдром — переизбыток физиологической пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты*. М.: ИНФРА-М; 2017.
4. Керри Н. *Эпигенетика: как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2012.
5. Титов В.Н., Ариповский А.В., Каба С.И., Колесник П.О., Веждел М.И., Ширяева Ю.К. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 7: 3—8.
6. Титов В.Н., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдож Е.В., Якимович И.Ю., Гришанова А.Ю., Аксюткина И.В. Модель экзогенной гиперхолестеринемии у крыс и жирные кислоты плазмы крови; видовые особенности липопротеинов, статины и ω -3 полиеновые кислоты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 28—36.

24. Титов В.Н., Рожкова Т.И., Самоходская Л.М. Нарушение единения сопряженных биохимических реакций в синтезе эндогенной ω -9 олеиновой кислоты. Резистентность к инсулину, Стеариновые триглицериды и патогенез эруптивных ксантом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(2): 68—77.
26. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
27. Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. СПб: Наука; 2008.
30. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот — субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 22—42.
31. Титов В.Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище — основная причина липоидоза инсулинзависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β -клеток поджелудочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(2): 68—77.
35. Титов В.Н. Единая этиология, раздельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4(12): 26—43.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Metabolic syndrome - overeating of physiological food. Visceral fat cells, unesterified and free fatty acids [Metabolicheskiy sindrom - pereedanie fiziologicheskoy pishchi. Vistseral'nye zhirnyye kletki, neeterifitsirovannye i svobodnye zhirnye kisloty]*. INFRA-M; 2017. (in Russian)
2. Serviddio G., Bellanti F., Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free. Radic. Biol. Med.* 2013; 65: 952—68.
3. Cardoso A.S., Gozaga N.C., Medeiros C.C., Carvalho D.F. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2013; 89(4): 412—8.
4. Kerri N. Epigenetics: how modern biology rewrites our ideas about genetics, diseases and heredity. [*Epigenetika: kak sovremennaya biologiya perepisyvaet nashi predstavleniya o genetike, zabolevaniyakh i nasledstvennosti*.] Rostov- na- Donu: Feniks; 2012. (in Russian)
5. Titov V.N., Aripovskiy A.V., Kaba S.I., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Shiryayeva Yu.K. Individual fatty acids in blood plasma, erythrocytes and lipoproteins. Comparison of the results of patients with ischemic heart disease and volunteers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 7: 3—8. (in Russian)
6. Titov V.N., Kotlovskiy M.Yu., Yakimenko A.V., Kurdojok E.V., Yakimovich I.Yu., Grishanova A.Yu., Aksyutina I.V. Model of exogenous hypercholesterolemia in rats and fatty acids of blood plasma; Specific features of lipoproteins, statins and ω -3 polyenoic acids. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya biologiya*. 2017; 61(1): 28—36. (in Russian)
7. Turner N., Cooney G., Kraegen E.W., Bruce C.R. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *J. Endocrinol.* 2014; 220(2): T61—79.
8. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535(7610): 56—64.
9. McZaffarian D., Cao H., King I.B., Lemaitre R.N., Song X., Siscovick D.S., Hotamisligil G.S. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. *Am. J Clin. Nutr.* 2010; 92(6): 1350—8.
10. Beppu F., Kawamatsu T., Yamatani Y., Nagai T., Yoshinaga K., Mizobe H., Yoshida A. Comparison of catabolic rates of sn-1, sn-2,

- and sn-3 fatty acids in triacylglycerols using ^{13}C breath test in mice. *J. Oleo. Sci.* 2017; 66(1): 85—91.
11. Moradi Y., Bakar J., Motalebi A.A., Muhamad S., Chen Man Y. A review of fish lipid: composition and changes during cooking methods. *J. Aquatic food product technology.* 2011; 20(4): 379—90.
 12. Smink W., Gerrits W.J., Gloaguen M., Ruiter A., van Baal J. Linoleic and α -linolenic acid as precursor and inhibitor for the synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in liver and brain of growing pigs. *Animal.* 2012; 6(2): 262—70.
 13. Holub D.J., Holub B.J. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 263(1—2): 217—25.
 14. Yary Yary T., Tolmunen T., Lehto S.M., Tuomainen T.P., Nurmi T., Kauhanen J., Voutilainen S., Ruusunen A. Serum dihomo- γ -linolenic acid level is inversely associated with the risk of depression. A 21-year follow-up study in general population men. *J. Affect. Disord.* 2017; 213: 151—5.
 15. Bazinet R.P., Chu M. Omega-6 polyunsaturated fatty acids: is a broad cholesterol-lowering health claim appropriate? *CMAJ.* 2014; 186(6): 434—9.
 16. Harris W.S., von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.* 2004; 39(1): 212—20.
 17. El-Badry A.M., Grat R., Clavien P.A. Omega 3 — Omega 6: what is right for the liver? *J Hepatol.* 2007; 47(5): 718—25.
 18. Hagi A., Nakayama M., Shinzaki W., Haji S., Ohyanagi H. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2010; 34(3): 263—70.
 19. Much D., Brunner S., Vollhardt C., Schmid D., Sedlmeier E.M., Brüderl M. Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67(3): 282—8.
 20. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., Palmer C.E., Hernandez T.L., Barbour L.A. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41(4): 510—7.
 21. Nyantika, Voutilainen S., Virtanen J.A.N., Tuomainen T.P., Kauhanen J.K. Serum long-chain omega-3 polyunsaturated Fatty acids and future blood pressure in an ageing population. *J. Nutr. Health_Aging.* 2015; 19(5): 498—503.
 22. Umemoto N., Ishii H., Kamoi D., Aoyama T., Sakakibara T., Takahashi H., Tanaka A. Reverse association of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acids ratios with carotid atherosclerosis in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2016; 249: 65—9.
 23. Topku Y., Bayram M.Y., Bayram E., Karaoglu P., Yiş U., Kurul S.H. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency in an adolescent presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Pediatr. Emerg. Care.* 2014; 30(5): 343—4.
 24. Titov V.N., Rozhkova T.A., Samokhodskaya L.M. Disturbance of the unification of conjugated biochemical reactions in the synthesis of endogenous ω -9 oleic acid. Insulin resistance, Stearin triglycerides and pathogenesis of eruptive xanthomas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 62(2): 68—77. (in Russian)
 25. Cani P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(13): 1546—58.
 26. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Atheroscleroz.]* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 27. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. *[Molekulyarnye i fiziologicheskiye mekhanizmy stareniya]*. Sankt-Petersburg: Nauka; 2008. (in Russian)
 28. Ma W., Wu J., Wang Q., Lemaitre R.N., Mukamal K.J., Djousse L., King I.B. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the cardiovascular health study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(1): 153—63.
 29. Cho J.S., Baek S.H., Kim J.Y., Lee J.H., Kim O.Y. Serum phospholipid monounsaturated fatty acid composition and Δ -9-desaturase activity are associated with early alteration of fasting glycemic status. *Nutr. Res.* 2014; 34(9): 733—41.
 30. 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—42. (in Russian)
 31. Titov V.N. Excess palmitic fatty acid in food is the main cause of lipoidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardiomyocytes, periportal hepatocytes, macrophages of the Kupffer and β -cells of the pancreas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61(2): 68—77. (in Russian)
 32. Li Y., Hruby A., Bernstein A.M., Ley S.H., Wang D.D., Chiuve 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.
 33. Know B., Lee H.K., Querfurth H.W. Oleate prevents palmitate-induced mitochondrial dysfunction, insulin resistance and inflammatory signaling in neuronal cells. *Biochim. Biophys Acta.* 2014; 1843(7): 1402—13.
 34. Talbot N.A., Wheeler-Jones C.P., Cleasby M.E. Palmitoleic acid prevents palmitic acid-induced macrophage activation and consequent p38 MAPK-mediated skeletal muscle insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 393(1—2): 129—42.
 35. Titov V.N. Unified etiology, separate pathogenesis and the basis for the prevention of atherosclerosis and atheromatosis. Expressed differences in the transfer of fatty acids in lipoproteins in the blood of herbivores and carnivores. *Meghdunarodny zhurnal serdca i sosudistyh zabolevaniy.* 2016; 4(12): 26—43. (in Russian)

Поступила 18.04.17

Принята к печати 11.05.17

Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Кухарчук В.В.

КАКИМ ОБРАЗОМ ИЗБЫТОК В ПИЩЕ ПАЛЬМИТИНОВОЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ ИНИЦИИРУЕТ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЮ, ПОВЫШАЕТ ХОЛЕСТЕРИН ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, ЗАПУСКАЕТ АТЕРОСКЛЕРОЗ И ФОРМИРУЕТ АТЕРОМАТОЗ

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

В филогенезе первыми перенос к клеткам всех жирных кислот (ЖК) реализуют липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Позже ненасыщенные и полиеновые ЖК (ПНЖК) к клетке переносят ЛП низкой плотности (ЛПНП). Инсулин-независимые клетки поглощают пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК), олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) и одноименные триглицериды (ТГ) в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Гепатоциты отдельно секретируют пальмитиновые, олеиновые и линолевые ЛПОНП. В крови при гидролизе ТГ клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; в ЛПНП они не превращаются. В линолевые ЛПОНП из ЛПВП при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина, переходят ПНЖК в форме полиэфиров холестерина (ХС). Они превращают ЛПОНП в одноименные ЛПНП; клетки поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза. Физиологично количество олеиновых ЛПОНП всегда больше пальмитиновых ЛПОНП. При синдроме инсулинорезистентности (ИР) синтезированная из глюкозы de novo пальмитиновая НЖК в олеиновую МЖК не превращается. Гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, количество которых превосходит олеиновые ЛПОНП. При медленном гидролизе в крови основная масса пальмитиновых ЛПОНП становится пальмитиновыми ЛПНП. Это они инициируют гиперлипидемию, повышают содержание ХС-ЛПНП, понижают ХС-ЛПВП, уменьшают биодоступность для клеток ПНЖК, запускают развитие атеросклероза и формирование атероматоза в интима артерий. Афизиологичное влияние избытка in vivo пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ не может быть устранено при увеличении содержания в пище ω-3 ПНЖК и действии статинов. Все это рационально использовать при профилактике ГЛП, атеросклероза, атероматоза коронарных артерий, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Ключевые слова: липопротеины очень низкой плотности; пальмитиновая жирная кислота; белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина; инсулинорезистентность.

Для цитирования: Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Кухарчук В.В. Каким образом избыток в пище пальмитиновой жирной кислоты инициирует гипертриглицеридемию, повышает холестерин липопротеинов низкой плотности, запускает атеросклероз и формирует атероматоз. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (6): 330-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-330-338>

Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kuharchuk V.V.

HOW SURPLUS OF PALMITIC FATTY ACID IN FOOD INITIATES HYPERTRIGLYCERIDEMIA, INCREASES CHOLESTEROL OF LOW DENSITY LIPOPROTEINS, TRIGGERS ATHEROSCLEROSIS AND DEVELOPS ATHEROMATOSIS

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

In phylogenesis, the first transfer of all fatty acids to cells is implemented by high density lipoproteins. Later, unsaturated and polyene fatty acids are transferred to cell by low density lipoproteins. The insulin-depended cells absorb palmitic saturated fatty acid, oleic mono-unsaturated fatty acid and of the same name triglycerides in very low density lipoproteins. The hepatocytes secrete palmitic, oleic and linoleic very low density lipoproteins separately. In blood, under hydrolysis of triglycerides, cells absorb ligand palmitic and oleic very low density lipoproteins by force of apoE/B-100 endocytosis; they are not transformed into low density lipoproteins. The palmitic saturated fatty acids in the form of polyether of cholesterol turn into linoleic very low density lipoproteins from high density lipoproteins at impact of protein transferring polyene ethers of cholesterol. They transform very low density lipoproteins into low density lipoproteins of the same name; the cells absorb them by force of apoE/B-100 endocytosis. In physiological sense, amount of oleic very low density lipoproteins are always more than palmitic of very low density lipoproteins. Under syndrome of insulin-resistance there is no transformation of palmitic saturated fatty acid synthesized from glucose in vivo into oleic mono-saturated fatty acid. The hepatocytes secrete into blood mainly palmitic very low density lipoproteins which amount exceeds oleic very low density lipoproteins. Under slow hydrolysis in blood, main mass of palmitic very low density lipoproteins becomes palmitic low density lipoproteins. These very lipoproteins initiate hyperlipidemia, increase content of cholesterol of cholesterol-low density lipoproteins, lower cholesterol-high density lipoproteins, decrease bio-availability of polyene fatty acids for cells, trigger development of atherosclerosis and formation of atheromatosis in intima of arteries. The aphysiologic effect of surplus of palmitic saturated fatty acid in vivo and triglycerides of the same name can't be eliminated under increasing of content of ω-3 polyene fatty acids in food and effect of statines. All this is to be rationally applied in prevention of hypertriglyceridemia, atherosclerosis, atheromatosis of coronary arteries, ischemic heart disease and myocardium infarction.

Key words: very low density lipoproteins; palmitic fatty acid; protein transferring polyene ethers of cholesterol; insulin-resistance.

For citation: Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kuharchuk V.V. How surplus of palmitic fatty acid in food initiates hypertriglyceridemia, increases cholesterol of low density lipoproteins, triggers atherosclerosis and develops atheromatosis *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (6): 330-338. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-330-338>*

For correspondence: Rozhkova T.A., candidate of medical sciences, researcher of the department of age problems of cardiovascular diseases. e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 01.06.2016
Accepted 15.06.2016

Введение. Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, болезнь – состояние организма, при котором нет возможности физиологично реализовать *in vivo* биологические функции и реакции. Нарушения, которые *in vivo* инициируют болезнь, это: 1) афизиологичная реализация биологической функции трофологии, питания; 2) нарушение биологической функции гомеостаза, в первую очередь дефицит *in vivo* энергии для реализации всех процессов метаболизма; 3) патология биологической функции эндэкологии; 4) неоптимально низкая активность биологической функции адаптации, включая противостояние действию афизиологичных факторов внешней среды; 5) невозможность реализовать биологическую функцию продолжения вида; 6) афизиологичное осуществление биологической функции локомоции и 7) патология когнитивной функции, функции интеллекта [1].

Независимо от этиологических факторов в патогенезе болезни, особенно при метаболических пандемиях, болезнях цивилизации, всегда в первую очередь формируются недостаток *in vivo* энергии, наработка АТФ [2]. Это реализовано в снижении способности организма противостоять действию этиологических факторов, экзогенных патогенов и эндогенных флогогенов – активаторов биологической функции эндэкологии, биологической реакции воспаления. Наиболее часто эндогенными флогогенами *in vivo* становятся продукты деструкции клеток и макромолекул белка. Можно согласиться с тем, что наиболее часто болезнь становится результатом нарушения взаимоотношения биохимических и физиологичных процессов *in vivo* (нарушения метаболизма) и *in vitro* – взаимоотношения организма с внешней средой [3, 4].

Согласно филогенетической теории общей патологии, этиологические основы эндогенных афизиологичных процессов миллионами лет формируются на ступенях филогенеза параллельно со становлением каждой из биологических функций и реакций. Формирование патологии происходит и в процессе совершенствования биологических функций и реакций на более поздних ступенях филогенеза при регуляции метаболизма на разных уровнях: аутокринном (клеточном) уровне; в паракринно регулируемых сообществах клеток, в органах; на уровне организма в целом. На каждом этапе механизмы регуляции метаболизма и физиологичных функций различны и не всегда между собой функционально в полной мере сочетаются [5].

Избыточное содержание в пище пальмитиновой насыщенной ЖК – афизиологичное воздействие внешней среды. Согласно филогенетической теории общей патологии, если неинфекционное заболевание распространено в популяции с частотой более 5–7%, основой этиологии его служит афизиологичное воздействие

факторов внешней среды. В последние годы все большее число авторов в развитии гиперлиппротеинемии (ГЛП), высокого содержания спирта холестерина (ХС) в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП), в патогенезе атеросклероза и формировании атероматоза интимы артерий особое значение придают избытку в пище насыщенных жирных кислот (НЖК), в первую очередь С16:0 пальмитиновой НЖК [6–8].

Каждая животная клетка с уровня самых ранних предшественников бактерий архей может из уксусной кислоты (С2), из активированной ее формы, ацетил-КоА без промежуточных продуктов синтезировать пальмитиновую НЖК; температура плавления ее 63°C. Для архей, которые жили миллионами лет ранее в воде при температуре изоволюметрического интервала воды (36–42°C), пальмитиновая НЖК обеспечивала стабильность плазматической мембраны клеток. В течение последующих миллионов лет температура мирового океана снизилась; высокое содержание пальмитиновой НЖК *in vivo* стало не оптимальным. Клетки начали превращать пальмитиновую НЖК в более длинные, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с более низкой температурой плавления. Однако изменить что-либо в цикле Линнена, в синтезе С2 ацетат → С16:0 пальмитиновая НЖК, согласно методологическим приемам биологической преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, практически невозможно.

От самых ранних предшественников клеток – от архей, более поздние клетки присвоили: митохондрии с их геномом; гидрофобные рафты плазматической мембраны клеток с CD36-рецепторами – механизмами эффективного поглощения неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК); семейство белков цитоплазмы, которые быстро активно переносят НЭЖК от рафтов клеточной мембраны к митохондриям. Все животные клетки из экзогенной глюкозы способны синтезировать только пальмитиновую НЖК; во всех глицерофосфолипидах (ФЛ) в позиции sn-1 этерифицирована пальмитиновая НЖК. Трудности поглощения митохондриями пальмитиновой НЖК привели к формированию во внутренней мембране специфического транспортера карнитин-пальмитоил-ацилтрансфераза [9, 10].

Несмотря на важное физиологичное значение пальмитиновой НЖК, содержание ее в тканях морских теплокровных животных и холоднокровных рыб не превышает 13% общего количества ЖК. При питании в учреждениях типа *fast food* содержание пальмитиновой НЖК в пище составляет ≈ 40%; доходя порой до 60% всего количества ЖК, при нулевой концентрации ω-6 С20:4 арахидоновой (арахи) и ω-3 С20:5 эйкозапентаеновой (эйкоза) полиеновых жирных кислот (ПНЖК). Содержание пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ наиболее высоко в мясе говядины и продуктах из жир-

ного коровьего молока. В твердых сортах маргарина высоко содержание афизиологичных транс-форм МЖК и ННЖК; транс-формы ЖК столь же афизиологичны в реакциях метаболизма, как и пальмитиновая НЖК [11].

Липиды – это ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. ХС – не липид: это циклический, одноатомный, вторичный спирт. Однако, когда он формирует эфирную связь с ЖК, ХС становится компонентом липидов. Согласно физической химии, все эфиры называют по имени спирта; поэтому все эфиры ЖК – это эфиры холестерина (ЭХС). При этом моноеновый ЭХС (моно-ЭХС) как холестерололеат – это неполярная форма спирта ХС, а холестероларахидонат – неполярная форма арахид-ПНЖК. Функционально моно-ЭХС и поли-ЭХС выражены разные.

ХС синтезирует каждая животная клетка *quantum sates*; ни одной из них экзогенный ХС не нужен. ХС в ЛП – это ЖК в неполярной форме со спиртом ХС. Содержание ХС-ЛПНП равно концентрации в плазме крови ПНЖК. Чем выше ХС-ЛПНП, тем больше ПНЖК в форме поли-ЭХС не могут поглотить клетки путем апоВ-100 эндоцитоза; тем в большей мере выражен дефицит в клетках ПНЖК. Это и составляет основу патогенеза атеросклероза и формирования атероматоза артерий эластического типа.

Становление в филогенезе переноса ЖК последовательно в липопротеинах высокой, низкой и очень низкой плотности. Становление в филогенезе *in vivo* системы липопротеинов (ЛП) претерпело несколько этапов. На первом этапе миллионы лет ЖК в межклеточной среде паракринных сообществ (ПС) к клеткам доставлял один аполипопротеин (апоА-I), точнее – сформированные им ЛП высокой плотности (ЛПВП). Филогенетически ранний, неспециализированный апоА-I способен связать небольшое количество и только полярных липидов (ФЛ и диглицериды). ЛПВП одновременно переносят экзогенные и эндогенные ЖК, включая НЖК + МЖК + ННЖК + ПНЖК; клетки всех ПС поглощают ЖК пассивно путем переэтерификации между ФЛ. Со временем переноса и пассивного поглощения клетками ЖК стало недостаточно. Первым в филогенезе произошло формирование переноса к клеткам НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных липидов при активном поглощении их клетками [12].

При последующем становлении системы ЛП клетки стали синтезировать иные апо – апоВ; они связывают и переносят ЖК в неполярных липидах, в форме эфиров со спиртом глицерином (ТГ) и эфиров со спиртом ХС (ЭХС). От энтероцитов ко всем клеткам апоА-I в ЛПВП продолжает переносить ПНЖК и часть ННЖК в полярных ФЛ. Одновременно новый апоВ-48 в ХМ стал переносить основную массу НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ к гепатоцитам, а далее – в апоВ-100 ЛП в ЛПНП ко всем клеткам. При этом клетки стали поглощать неполярные ТГ активно путем апоВ-100 эндоцитоза. Так в филогенезе сформировалось активное поглощение клетки НЖК + МЖК + ННЖК; поглощение ПНЖК еще долго оставалось пассивным путем переэтерификации ЖК по пулу ФЛ ЛПВП ↔ ФЛ клетки. Позже на ступенях филогенеза клетки сформировали и активное поглощение ПНЖК.

Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, активное поглощение клетками ПНЖК произошло по образу ранее сформированного активного поглощения ЖК путем апоВ-100-

эндоцитоза. Этим путем клетки поглощают НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ; ЛПВП переносят ПНЖК в полярных ФЛ. Для активного поглощения клетками ПНЖК их требуется переэтерифицировать из полярных эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС.

Для этого гепатоциты стали синтезировать фермент аминоксанолипид-холестерин-ацилтрансферазу. При действии фермента в ЛПВП происходит образование поли-ЭХС – неполярной формы арахид и эйкоза ПНЖК. Второй синтезированный и секретированный гепатоцитами белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ); в крови он стал образовывать тройственный ассоциат ЛПВП + БППЭХ + ЛПОНП. В этом комплексе ПНЖК как поли-ЭХС стали переходить из ЛПВП в линолевые ЛПОНП → ЛПНП. При этом клетки стали активно поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Так в филогенезе сформировалось активное поглощение клетками НЖК + МЖК + ННЖК в форме ТГ, а ПНЖК в поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. *In vivo* функция спиртов глицерина и ХС одинакова; они образуют ТГ для активного поглощения клетками НЖК + МЖК + ННЖК и поли-ЭХС для поглощения ПНЖК.

Через миллионы лет при становлении биологической функции локомоции – движения за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов – *in vivo* стали происходить существенные анатомические, морфологические и функциональные изменения. Сформировался костный скелет, стала замкнутой система кровообращения. В систему миллионов артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов в каждом из ПС клеток – к дистальному отделу артериального русла добавлен центральный насос – сердце и проксимальный отдел артериол эластического типа. На этих же ступенях филогенеза из раннего инсулиноподобного фактора роста сформировался гуморальный медиатор инсулин и образовались пулы зависимых от инсулина клеток, система инсулина. Биологическая роль инсулина – обеспечение субстратами энергии биологической функции локомоции. Это означает: а) формирование *in vivo* запаса субстратов для наработки поперечнополосатыми миоцитами достаточного для функции локомоции количества энергии; б) увеличение наработки митохондриями АТФ в единицу времени – повышение производительности митохондрий и энергообеспечения клеток.

При становлении биологической функции локомоции инсулинозависимыми клетками стали: а) поперечнополосатые скелетные миоциты; б) кардиомиоциты синцития миокарда; в) перипортальные гепатоциты; г) подкожные адипоциты; д) функциональные макрофаги – клетки Купфера. Клетки, которые зависимы от инсулина, на клеточной мембране имеют рецепторы к инсулину и глюкозные транспортеры ГЛЮТ4. Не зависят от инсулина, не имеют рецепторов и ГЛЮТ4 филогенетически ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и брюшинной клетчатки [13].

Инсулин в филогенезе начал функционировать поздно, когда регуляция глюкозы миллионами лет ранее была завершена; для инсулина в метаболизме глюкозы места не осталось. Тем более инсулин не может прямо повлиять на функцию митохондрий, которые в клетках оказываются ранними в филогенезе органеллами. И все-таки инсулин стал гормоном, который регулирует не только биологическую функцию локомоции, но оказывает влия-

яние на все биологические функции и реакции *in vivo*. Инсулин стал регулировать метаболические превращения субстратов, в первую очередь НЖК и МЖК; инициировать использование экзогенной глюкозы в синтезе гепатоцитами олеиновой МЖК; переносить к клеткам НЖК + МЖК в новых ЛП – в ЛПОНП.

Перенос НЖК + МЖК в ЛПОНП и активное поглощение зависимыми от инсулина клетками путем apoE/B-100-эндоцитоза. При формировании *in vivo* скелетной мускулатуры, функции локомоции, количество поглощаемых с пищей углеводов, экзогенных и эндогенных НЖК + МЖК, субстратов для наработки АТФ, существенно возросло. Содержание в пище НЖК + МЖК:ННЖК:ПНЖК чаще соотносится как 100:10:1. Это определено характером пищи, в которой существенно изменяется только отношение НЖК/МЖК в пуле субстратов. Несмотря на количественные различия при физиологичном и афизиологичном отношении НЖК:МЖК, вместе они всегда составляют более 80% всех ЖК. Существенно возросший пул НЖК + МЖК необходимо донести до инсулинозависимых клеток.

Для этого инсулин инициировал формирование новых ЛП – ЛПОНП. Отдельно от филогенетически ранних ЛПНП, от переноса к клеткам ПНЖК, ЛПОНП стали направленно (векторно) переносить только НЖК + МЖК к инсулинозависимым клеткам. Клетки стали поглощать их путем нового apoE/B-100-эндоцитоза. Как же *in vivo* сформировалось различие функции ранних в филогенезе ЛПНП и поздних ЛПОНП и как происходит в крови нарушенное превращение ЛПОНП → ЛПНП?

Гепатоциты поглощают экзогенные НЖК + МЖК + ННЖК в ХМ путем активного apoE/B-48-эндоцитоза [14]. Далее следует гидролиз (липолиз) экзогенных ТГ на три части, две НЭЖК из крайних sn-1 и sn-3 позиций и образование 2-моноацилглицерола (рис. 1). В зависимости от того, какая ЖК остается в составе 2-моноацилглицерола, все ТГ, а далее и ЛПОНП мы разделяем на миристиновые, пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Каждая из ЖК имеет разную стерическую пространственную форму [15].

После поглощения всех ЖК в составе ХМ гепатоциты реализуют процедуру оптимизации; они в специализированных органеллах клеток – в пероксисомах – при активности α -, β - и ω -гидролаз утилизируют афизиологичные ЖК пищи: короткоцепочечные С2–С10 ЖК; очень длинноцепочечные С24–С26; дикарбоновые ЖК; транс-формы МЖК и ННЖК; ЖК с нечетным числом атомов углерода; ЖК с разветвленными цепями углерода и ЖК с пятичленными и шестичленными кольцами в цепи.

После утилизации афизиологичных ЖК в пероксисомах без образования АТФ при наработке только калорий тепла гепатоциты этерифицируют все ЖК в состав ТГ. Локализация пальмитиновой НЖК в 2-моноацилглицериде, что характерно для продуктов из жирного коровьего молока, служит условием того, что все пальмитиновые ТГ в пальмитиновых ЛПОНП будут секретированы в кровотоки, их поглотят клетки и депонируют в липидных каплях ВЖК и адипоцитов [16, 17]. В гепатоцитах при метаболизме экзогенных ЖК происходит экспрессия только одного фермента – пальмитоил-КоА-дестуразы. Энзим превращает экзогенную С16:0 пальмитиновую НЖК в ω -7

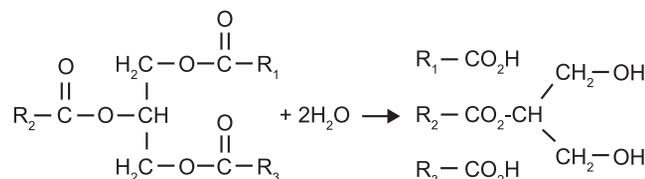


Рис. 1. Гидролиз в гепатоцитах экзогенных ТГ на три части: две НЭЖК из sn-1, sn-3 позиций и 2-моноацилглицерола.

С16:1 пальмитолеиновую МЖК; для приматов и человека она афизиологична. Сколь много пальмитиновой НЖК поступит с пищей, столько же будет депонировано в липидных каплях ВЖК и в адипоцитах [18]. Реакции, которые бы оптимизировали (понижали) в гепатоцитах содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, в филогенезе не сформировались.

Далее пропорционально содержанию ЖК в sn-2 триглицеридов происходит ресинтез экзогенных ТГ, смешение с эндогенно синтезированными ТГ из экзогенной глюкозы. Далее apoB-100 своими разными гидрофобными доменами связывает экзогенные и эндогенные ТГ с разной пространственной формой и формирует при этом отдельно пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП (рис. 2). Количество пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП и линолевых + линоленовых ЛПОНП соотносится, как $\approx 10:1$. Поскольку линоленовых ЛПОНП \approx в 10 раз меньше, чем линолевых, мы далее рассмотрим превращения в крови только пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП.

Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП не превращаются в ЛПНП; инсулинозависимые клетки поглощают их apoE/B-100-эндоцитозом. Гепатоциты секретируют в кровотоки ЛПОНП в неактивной безлигандной форме; в каждом ЛПОНП apoB-100 связал больше, чем оптимальное количество ТГ. Первым этапом превращения в крови пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится удаление (липолиз) физиологично избыточного количества ТГ [19, 20]. Происходит это при действии филогенетически поздней постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) и ее кофактора apoC-II. Постгепариновая ЛПЛ гидролизует только одну эфирную связь в ТГ в sn-1 или sn-3 глицерина с образованием диглицеридов и НЭЖК.

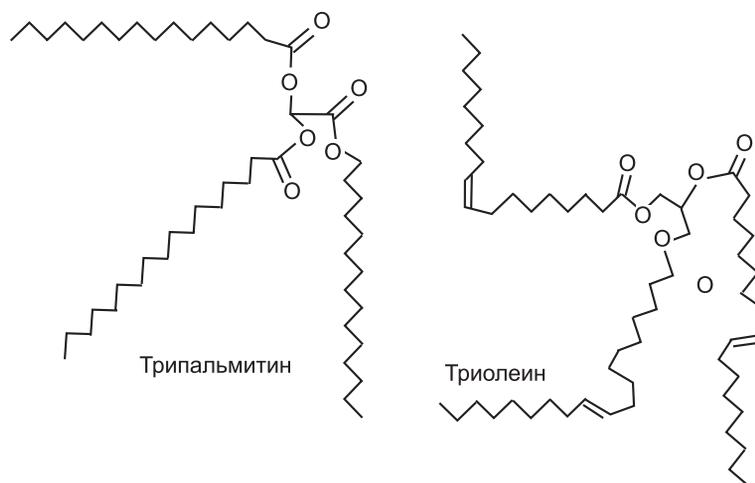


Рис. 2. Пространственная структура пальмитиновых и олеиновых ТГ, из которых apoB-100 формирует пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП.

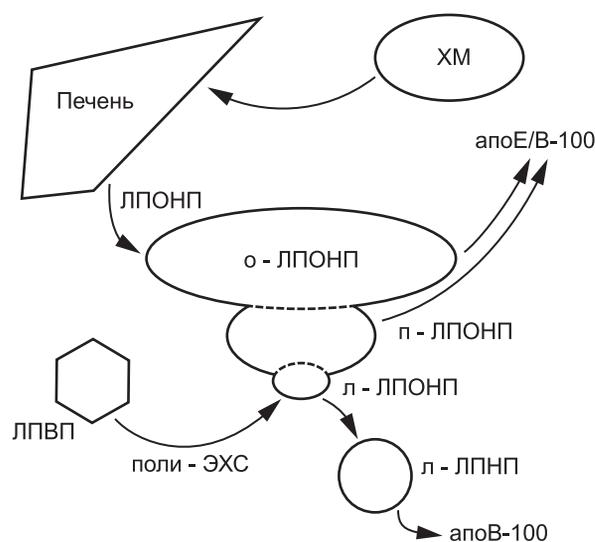


Рис. 3. Физиологичное поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП клетками apoE/B-100-эндоцитозом; переход поли-ЭХС из ЛПВП в линоленовые ЛПОНП, образование линолевых ЛПНП и поглощение путем apoB-100-эндоцитоза.

Полярные дигицириды покидают ЛПОНП, переходя в ЛПВП; освобожденные НЭЖК связывает альбумин.

Когда количество ТГ в связи с apoB-100 в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится оптимальным, apoB-100 быстро меняет конформацию, стерическую, пространственную форму, и на поверхности ЛПОНП «выходит» и формируется кооперативный apoE/B-100-лиганд. Происходит это при кооперации доменов apoB-100 и доменов apoE; только apoE имеет в составе домен-лиганд, который связывается с рецепторами. Все инсулинозависимые клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП и НЖК + МЖК. Поглотив один ЛПОНП, клетка получает ≈ 3000 ТГ, ≈ 9000 ЖК. В физиологичных условиях пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в ЛПНП по гидратированной плотности не превращаются; все зависимые от инсулина клетки физиологично поглощают ЛПОНП путем apoE/B-100-эндоцитоза (рис. 3).

Физиологично после завершения периода постпрандиальной ГЛП в крови остаются в основном линолевые ЛПОНП. Гидролиз ТГ в линоленовых ЛПОНП осуществляет филогенетически более ранний фермент – печеночная глицеролгидролаза (ПГГ) + кофактор apoC-III. Гидролиз линолевых ТГ происходит медленно; активирует его действие БППЭХ и переход полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые ЛПОНП. В крови в ассоциате линолевые ЛПОНП + БППЭХ + ЛПВП, поли-ЭХС из ЛПВП переходят в линолевые ЛПОНП. Более гидрофобные и меньшие по объему поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с apoB-100, активируют их липолиз и превращение линолевых ЛПОНП в одноименные ЛПНП.

Когда apoB-100 в линолевых ЛПНП связывает оптимальное количество поли-ЭХС, apoB-100 изменяет конформацию, стерическую форму, выставляя на поверхность apoB-100 лиганд. Клетки в лигандных, линолевых ЛПНП поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС. Содержание ХС-ЛПНП равно концентрации в ЛПНП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС: ПНЖК + ХС. Чем ниже ХС-ЛПНП в плазме крови, тем более активно клетки

поглощают ПНЖК. Клетки поддерживают в цитоплазме физиологичный уровень ПНЖК. После поглощения линолевых ЛПНП клетки гидролизуют поли-ЭХС, депонируют ПНЖК в форме ФЛ внутриклеточных мембран; спирт ХС «за ненадобностью» выводят в межклеточную среду. В среде и в плазме крови полярный ХС связывают ЛПВП. Поэтому чем ниже в плазме крови ХС-ЛПНП, чем активнее клетки поглощают ЛПНП, тем больше ХС оказывается в межклеточной среде и накапливается в составе ЛПВП, повышая ХС-ЛПВП.

Физиологично гепатоциты секретируют олеиновых ЛПОНП существенно больше, чем пальмитиновых. Все это происходит при условии, что гепатоциты секретируют олеиновых ЛПОНП больше, чем пальмитиновых, и определено тем, что для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ филогенетически ранние пальмитиновые ТГ неоптимальный субстрат. Если мы выстроим пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза (липолиза) при действии постгепариновой ЛПЛ + apoC-II, получится функциональная последовательность:

ППП → ОПП → ППО → ПОП → ООП → ООО.

С наибольшей константой скорости реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО), температура плавления ООО – -15°C . Фермент ни *in vivo*, ни *in vitro* не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), температура плавления ППП – 49°C . Константа скорости гидролиза индивидуальных ТГ уменьшается справа налево [21].

Когда гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, в которых apoB-100 связан ТГ как ОПП, ППО и ПОП, гидролиз физиологично избыточного количества ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП происходит с разной скоростью. Постгепариновая ЛПЛ + apoC-II быстро гидролизует олеиновые ТГ в одноименных ЛПОНП, превращая их в лигандные ЛПОНП. Последние поглощают инсулинозависимые клетки путем apoE/B-100-эндоцитоза. Однако у части пациентов олеиновых ЛПОНП в крови содержится много меньше, чем пальмитиновых, при схожем уровне линолевых ЛПОНП.

Преобладание в крови пальмитиновых ЛПОНП и есть основная причина длительной постпрандиальной ГЛП. Только малая доля пальмитиновых ЛПОНП формирует apoE/B-100-лиганд; только небольшую часть пальмитиновых ЛПОНП поглощают инсулинозависимые клетки путем apoE/B-100-эндоцитоза (рис. 4). Большинство пальмитиновых ЛПОНП при медленном гидролизе ТГ лиганд не выставляют; при электрофорезе ЛП они формируют промежуточные ЛПОНП между пре- β - и β -фракциями. Они и обуславливают постпрандиальную ГЛП; часто она становится постоянной. Содержание в крови пальмитиновых ЛПОНП всегда в несколько раз больше, чем линолевых. В процессе гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ + apoC-II пальмитиновые ЛПОНП медленно превращаются в безлигандные, пальмитиновые ЛПНП; apoE/B-100-лиганд они не формируют [22].

Пальмитиновые ЛПНП служат афизиологичным субстратом для печеночной глицеролгидролазы (ПГГ) + кофактор apoC-III; гидролизовать пальмитиновые ТГ в ЛПНП печеночная липаза не может [23]. Как результат этого, афизиологичные безлигандные пальмитиновые ЛПНП клетки не могут поглощать путем apoB-100-эндоцитоза. Ошибочно мнение авторов, которые полага-

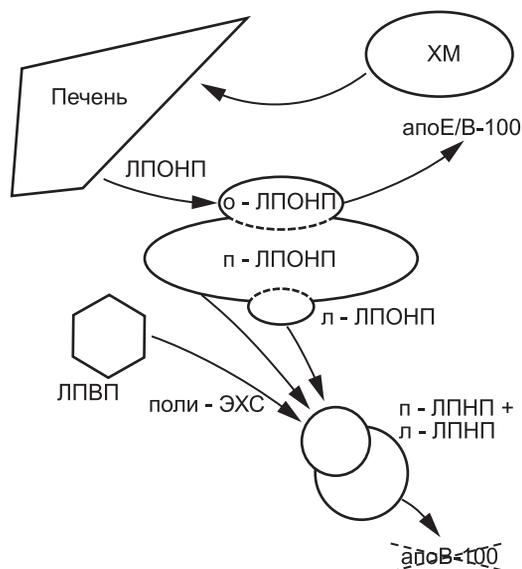


Рис. 4. Формирование пула пальмитиновых + линолевых ЛПНП, в который из ЛПВП переходят поли-ЭХС; снижение биодоступности для клеток ПНЖК в пальмитиновых ЛПНП; по сути – "блокада" apoB-100-эндоцитоза.

ют, что apoC-III – ингибитор гидролиза ТГ в ЛПОНП [24]. На пути поглощения ЖК у животных экзотрофов с позиций общей биологии ингибиторов быть не может. Повышение в плазме крови содержания apoC-III – компенсаторная, избытком субстрата инициированная реакция в ответ на увеличение в плазме крови содержания пальмитиновых ЛПНП, которые необходимо гидролизовать. Содержание apoC-III в плазме крови возрастает как реакция компенсации, и происходит это пропорционально накоплению в крови пальмитиновых ЛПНП, которые в принципе служат субстратом для ПГГ. В физиологических условиях образования пальмитиновых ЛПНП не происходит.

Формирование в крови линолевых ЛПНП; поглощение клетками ПНЖК путем apoB-100-эндоцитоза. В условиях избытка пальмитиновых ЛПНП при действии БПЭХ ПНЖК в форме поли-ЭХС переходят из ЛПВП не в физиологичный малый пул линолевых ЛПОНП → ЛПНП, а в несколько раз больший пул афизиологичных, пальмитиновых + линолевых ЛПНП. При переходе поли-ЭХС «теряются» в массе афизиологичных пальмитиновых ЛПНП; в этих условиях линолевые ЛПНП лиганды формировать не могут. Однако ПНЖК в форме поли-ЭХС повышают ХС-ЛПНП. Чем больше ПНЖК накапливается в афизиологичном пуле пальмитиновых + линолевых ЛПНП, тем выше ХС-ЛПНП.

Можно полагать, что оптимальным субстратом для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ + apoC-II служат в первую очередь олеиновые ТГ; оптимальным субстратом для филогенетически более ранней ПГГ + apoC-III являются линолевые ТГ в одноименных ЛПОНП → ЛПНП. Липазы для оптимального гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в филогенезе не создано. Вероятно, это определено тем, что миллионы лет на ступенях филогенеза количество пальмитиновой ЖК в пуле ЖК в плазме крови было не более 15%.

Поскольку самыми малыми по размеру оказываются ТГ как ППО и ОПП, при афизиологичном липолизе

пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПНП формируют малые плотные атерогенные пальмитиновые ЛПНП. Можно ожидать позитивную корреляционную зависимость между содержанием в плазме крови малых плотных пальмитиновых ЛПНП и концентрацией apoC-III [25]. Все безлигандные, пальмитиновые ЛПНП, которые не могут активно поглотить клетки, превращаются в крови в большие эндогенные флогены. Они «замусоривают» межклеточную среду и, согласно биологической функции эндоэкологии, утилизировать их *in vivo* призваны неспецифичные фагоциты, оседлые макрофаги, которые реализуют последние этапы биологической реакции воспаления.

Однако функционально специализированные макрофаги в крови не циркулируют. Поэтому все безлигандные пальмитиновые ЛПНП будут выведены из кровотока в интиму артерий эластического типа, в пул сбора и утилизации эндогенных флогенов (биологического «мусора») из пула внутрисосудистой межклеточной среды. Однако афизиологичные пальмитиновые ЛПНП остаются «своими» молекулами. Чтобы Толл-подобные рецепторы моноцитов признали их как «не свои», нейтрофилы физиологично денатурируют пальмитиновые ЛПНП путем перекисного окисления АФК. В реакции «респираторного взрыва» АФК формируют в ЛПНП афизиологичные антигенные эпитопы. Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток распознают афизиологичные эпитопы ЛПНП как «не свои» и инициируют удаление их из внутрисосудистой среды при действии системы комплемента, реализации биологической реакции опсонизации. Клетки эндотелия, реализующая позднюю в филогенезе биологическую реакцию транцитоза, выводят опсонизированные пальмитиновые ЛПНП в интиму артерий. Протеоглики матрикса интимы связывают пальмитиновые ЛПНП, не позволяя им возвратиться в кровь.

Секретируя в интиму металлопротеиназы и реализуя раннюю в филогенезе биологическую реакцию внеклеточного пищеварения, оседлые макрофаги поглощают ЛПНП вместе со всеми деградированными компонентами матрикса. Оседлые макрофаги воспринимают ЛПНП как макромолекулы белка, поглощая их путем неспецифичного фагоцитоза «скевнджер»-рецепторами, рецепторами-мусорщиками. При протеолизе в лизосомах в макромолекулах белка выявляются поли-ЭХС; гидролизовать их лизосомы не могут. Определено это тем, что оседлые макрофаги интимы артерий эластического типа филогенетически ранние. Сформировались они, когда ЖК к клеткам переносили только ЛПВП в форме полярных ФЛ. В лизосомах филогенетически ранних оседлых макрофагов нет кислых гидролиз; гидролиз поли-ЭХС происходить не может. Одновременно часть гладкомышечных клеток меди меняют свой фенотип, из сократительных они становятся секреторными и синтезируют *de novo* протеоглики матрикса интимы.

Макрофаги накапливают поли-ЭХС в липидных каплях цитоплазмы, формируя «пенистые» клетки (лаброциты). Далее при формировании эндоплазматического стресса нарушения синтеза клетками белков пенистые клетки погибают по типу некроза. Особенностью гибели клеток по типу некроза служит то, что начинается процесс с разрыва плазматической мембраны. При этом содержимое цитоплазмы оказывается в межклеточной среде интимы, формируя очаг эндогенного воспаления. Соседние макрофаги, используя биологическую реак-

цию хемотаксиса, привлекают из крови в очаг воспаления макрофаги гематогенного происхождения. Они, реализуя биологическую реакцию *per diapédesis*, преодолевают монослой эндотелия, выходят в интиму, фагоцитируют содержимое погибших «пенистых» клеток.

Моноциты гематогенного происхождения – филогенетически более поздние и совершенные, чем оседлые макрофаги. Они гидролизуют поли-ЭХС и освобождают спирт ХС и ПНЖК; моноциты, которые функционально становятся макрофагами *in situ*, превращают ХС в холестерол-моногидрат, формируя кристаллы ХС. Атероматозная масса липидов в интима артерий состоит из частично катаболизированных ЖК с длиной С18. Если же рассмотреть расположение в них двойных связей по длине цепи, оказывается, что это частично катаболизированные эйкоза и докоза ПНЖК.

В этом суть патогенеза атеросклероза. Вместо того чтобы все экзогенные ПНЖК были использованы при синтезе активных, филогенетически ранних гуморальных медиаторов ПС клеток, их катаболизируют макрофаги. Определено это тем, что избыток в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в гепатоцитах, одноименных ЛПОИП в крови выражено понижает биодоступность для клеток ПНЖК. Вместо синтеза из них биологически активных эйкозаноидов: простагландинов, простациклинов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и резольвинов – большинство ПНЖК катаболизируют макрофаги, формируя атероматозные массы в интима артерий.

Если в межклеточной среде накапливаются афизиологичные безлигандные пальмитиновые ЛПНП или иные безлигандные линолевые ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии, в артериях формируется воспалительно-деструктивное поражение интимы по типу атероматоза. Если же в плазме крови повышается концентрация апоЕ-ЛПОИП, поражение интимы артерий происходит по типу атеротромбоза при формировании мягких, богатых ТГ, склонных к разрыву бляшек. ГЛП в крови пациентов может продолжаться десятки лет при постоянном избытке в пище пальмитиновой НЖК; при этом количество образованных афизиологичных ЛПНП может быть большим. Невозможно, чтобы все физиологично денатурированные нейтрофилами, опсонизированные компонентами комплемента, афизиологичные пальмитиновые ЛПНП утилизировали оседлые макрофаги интимы артерий. Оседлые макрофаги – участники филогенетически ранних функциональных систем. На более поздних ступенях филогенеза они стали локальными сенсорами функции более позднего, более совершенного пула клеток моноцитарного ростка кроветворения.

Филогенетически ранние оседлые макрофаги служат по сути сенсорами активации *in vivo* биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления. Используя синтез хемоаттрактантов, оседлые макрофаги активно «зывают» моноциты из крови в очаг биологической функции воспаления. Моноциты гепатогенного происхождения *in situ* при действии факторов роста приобретают специфичные свойства функциональных макрофагов. Они запускают деструкцию («утилизации») эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. Можно понять авторов, которые полагают, что гибель *in vivo* клеток по типу некроза, как и гибель апоптозом, является функционально запрограммированной и структурно обеспеченной. При превращении

моноцитов в макрофаги *in situ* при действии факторов роста резидентных макрофагов они становятся специализированными клетками.

Формирование в филогенезе биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления и атероматоз. При становлении биологической функции локомоции, необходимости потреблять больше пищи, потреблении животной пищи, при действии инсулина в формировании пулов инсулинозависимых клеток, в биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления произошли существенные инновации. Иницированы они и тем, что на ступенях филогенеза так и не сформировались биохимические реакции, которые призваны «контролировать» количество поступающей с пищей пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и пальмитиновых ЛПОИП. Можно полагать, что для этого в пуле инсулинозависимых клеток сформировались поздние в филогенезе, функционально совершенные фагоциты. Поскольку пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОИП формируют гепатоциты, пул филогенетически поздних фагоцитов локализован тоже в печени.

Продолжением функции резидентных макрофагов, циркулирующих моноцитов в биологической реакции воспаления стали специализированные инсулинозависимые фагоциты, клетки Купфера. На ступенях филогенеза выстраивается реализация биологической функции воспаления в форме: 1) циркулирующие нейтрофилы + 2) резидентные локальные макрофаги + 3) циркулирующие моноциты – гемопоэтические клетки + 4) инсулинозависимые клетки Купфера. Основную массу формируемых в крови безлигандных ЛПНП поглощают и утилизируют фагоциты Купфера. Структурные и функциональные особенности клеток Купфера изложены нами ранее [26]. В то же время клетки Купфера удаляют из плазмы крови пальмитиновые ТГ не во время оптимизации в гепатоцитах экзогенных ЖК, а существенно позднее, в составе безлигандных пальмитиновых ЛПНП.

Инсулин и превращение синтезированной инсулинозависимыми клетками пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Биологическое предназначение филогенетически позднего гуморального, гормонального медиатора инсулина – повышение образования в митохондриях АТФ в единицу времени [27, 28]. Ранее мы показали, что *in vitro* константа скорости окисления озоном (O₃) олеиновой МЖК – на несколько порядков выше, чем пальмитиновой НЖК [29]. Согласно физико-химической зависимости, инсулин инициирует превращение *in vivo* всей экзогенной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Филогенетически поздний инсулин не может повлиять на ранние превращения *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК, как и на метаболические превращения глюкозы, кроме поглощения ее клетками [30].

Инсулин активирует превращение в олеиновую НЖК всей пальмитиновой ЖК, которую инсулинозависимые клетки синтезируют из глюкозы пищи. Инсулин усиливает поглощение клетками глюкозы через GLUT4 с намерением превратить ее в олеиновую МЖК, депонировать далее МЖК как субстрат для наработки энергии, образования АТФ. В инсулинозависимых клетках гормон экспрессирует синтез двух ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Синтезированную *in situ de novo* из глюкозы пальмитиновую НЖК пальмитоил-КоА-элонгаза превращает в С18:0 стеариновую НЖК. Далее стеарил-КоА-десатураза в цепи атомов углерода формирует

двойную связь, превращая стеариновую НЖК в ω -9 C18:1 олеиновую НЖК.

Чем активнее функция инсулина, тем выше отношение эндогенных пальмитиновой НЖК/олеиновой МЖК, тем больше олеиновой ТГ гепатоциты этерифицируют в олеиновые ТГ и секретируют в кровь олеиновых ЛПОНП. В постпрандиальной ГЛП при высокой активности инсулина количество секретированных гепатоцитами олеиновых ЛПОНП существенно превышает пальмитиновые ЛПОНП. Все ЛПОНП поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. После этого в крови остаются линолевые и линоленовые ЛПОНП; последние при переходе из ЛПВП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС превращаются в одноименные ЛПНП; клетки поглощают ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

При синдроме инсулинорезистентности (ИР) пальмитиновая НЖК, синтезированная из глюкозы *in situ de novo*, в олеиновую МЖК не превращается. Гепатоциты синтезируют пальмитиновые ТГ, секретируют в кровь пальмитиновые ЛПОНП, количество которых существенно выше, чем олеиновых ЛПОНП. Что в этих условиях происходит, изложено выше. Высокое содержание в гепатоцитах экзогенной или эндогенной пальмитиновой НЖК инициирует ГЛП, повышает содержание ХС-ЛПНП, запускает развитие синдрома атеросклероза и формирование атероматоза. Заметим, что потребление с пищей избытка олеиновой МЖК тоже сформирует эндоплазматический стресс и способно сформировать ИР. Афизиологичное влияние высокого содержания *in vivo* пальмитиновой НЖК не может быть устранено ни при увеличении содержания в пище олеиновой МЖК, при менении ω -3 ПНЖК [31], а также и при действии статинов.

Для того чтобы привести в норму перенос ЖК в поздних в филогенезе ЛПОНП, важно в первую очередь устранить афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК, нормализовать количество пищи, в том числе и углеводов. Представления о переносе в инсулинозависимых ЛПОНП пальмитиновой НЖК, олеиновой МЖК и поглощение их клетками, которые изложены выше, можно использовать при формировании биологических основ профилактики ГЛП, атеросклероза, атероматоза коронарных артерий, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и нарушения кровообращения в артериях головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 2, 7–8, 11, 14–18, 20, 22–25, 28, 31 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. *Общая патология человека*. М.: Медицина; 1995.
4. Давыдовский И.В. *Проблемы причинности в медицине (этиология)*. М.: Медицина; 1962.
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Артериальная гипертензия*. М.: ИНФРА-М; 2015.
6. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; (3): 48–57.

9. Титов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе. Эволюционные аспекты атеросклероза. *Успехи современной биологии*. 2012; 132 (2): 181–99.
10. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2006; 26 (2): 6–14.
12. Титов В.Н. Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов. *Успехи современной биологии*. 2012; 132 (5): 506–26.
13. Титов В.Н. Инсулин: инициирование пула инсулинозависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (4): 27–40.
19. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация апоВ-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипопротеинемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (1): 27–38.
21. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. *Патогенез*. 2013; 11 (1): 16–26.
26. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции эндозоологии. Поддержание «чистоты» межклеточной среды в паракринных сообществах клеток, органах и в организме (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (10): 27–37.
27. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
29. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9.
30. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии, олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (11): 16–26.

REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. *The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Nakamura M.T., Yudell B.E., Loor J.J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 2014; 53: 124–44.
3. Sarkisov D.S., Pal'tsev M.A., Khitrov N.K. *General Human Pathology [Obshchaya patologiya cheloveka]*. Moscow: Meditsina; 1995. (in Russian)
4. Davydovskiy I.V. *The Problem of Causality in Medicine (etiology) [Problemy prichinnosti v meditsine (etiologiya)]*. Moscow: Meditsina; 1962. (in Russian)
5. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis metabelicheskikh pandemics. Arterial hypertension [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya]. Moscow: INFRA-M; 2015. (in Russian)
6. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acid in the diet – the main reason for the increase of low density lipoprotein and atherosclerosis intima of the arteries. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012; (3): 48–57. (in Russian)
7. Varela L.M., Ortega-Gomez A., Lopez S., Abia R., Muriana F.J., Bermudez B. The effects of dietary fatty acids on the postprandial triglyceride-rich lipoprotein/apoB48 receptor axis in human monocyte/macrophage cells. *J. Nur. Biochem.* 2013; 24 (12): 2031–9.
8. Lamarche B., Couture P. Dietary fatty acids, dietary patterns, and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015; 26 (1): 42–7.
9. Titov V.N. Synthesis of saturated monoenoic, unsaturated and polyene

- fatty acids in the phylogeny. Evolutionary aspects of atherosclerosis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (2): 181–99. (in Russian)
10. Nikitin Yu.P. New fundamental and applied principles of atherogenesis. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2006; 26 (2): 6–14. (in Russian)
 11. Cheon H.G., Cho Y.S. Protection of palmitic acid-mediated lipotoxicity by arachidonic acid via channeling of palmitic acid into triglycerides in C2C12. *J. Biomed. Sci.* 2014; 21: 13–24.
 12. Titov V.N. Becoming phylogeny lipoprotein, very low density of insulin. Lipotoxicity fatty acids and lipids. Positional isomers of triglycerides. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (5): 506–26. (in Russian)
 13. Titov V.N. Insulin: insulin-dependent initiation of a pool of cells, targeting of triglycerides and increase the kinetic parameters of oxidation of fatty acids (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (4): 27–40. (in Russian)
 14. Savorani F., Kristensen M., Larsen F.H., Astrup A., Engelsen S.B. High throughput prediction of chylomicron triglycerides in human plasma by nuclear magnetic resonance and chemometrics. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2010; 7: 43.
 15. Nagy K., Sandoz L., Destaillets F., Schafer O. Mapping the regioisomeric distribution of fatty acids in triacylglycerols by hybrid mass spectrometry. *J. Lipid. Res.* 2013; 54 (1): 290–305.
 16. Hall W.L., Brito M.F., Huang J., Wood L.V., Filippou A., Sanders T.A. et al. An interesterified palm olein test meal decreases early-phase postprandial lipemia compared to palm olein: a randomized controlled trial. *Lipids*. 2014; 49 (9): 895–904.
 17. Filippou A., Teng K.T., 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.
 18. Tholstrup T., Hjerpsted J., Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1426–32.
 19. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. The conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoprotein and very low density. The algorithm for generating phenotypes hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (1): 27–38. (in Russian)
 20. Segrest J.P., Jones M.K., de Loof H., Dashti M. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J. Lipid. Res.* 2001; 42 (9): 1346–67.
 21. Titov V.N. Clinical biochemistry lipid-lowering therapy and the mechanisms of action of statins. *Patogenez*. 2013; 11 (1): 16–26. (in Russian)
 22. Shirakawa T., Nakajima K., Shimomura Y., Kobayashi J., Stanhope K., Havel P. et al. Comparison of the effect of post-heparin and pre-heparin lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase on remnant lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta*. 2014; 440: 193–200.
 23. Peng G., Li L., Liu Y., Pu J., Zhang S., Yu J. et al. Oleate blocks palmitate-induced abnormal lipid distribution, endoplasmic reticulum expansion and stress, and insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2011; 152 (6): 2206–18.
 24. Larsson M., Carabalo R., Ericsson M., Lookene A., Enquist P.A., Elofsson M. et al. Identification of a small molecule that stabilizes lipoprotein lipase in vitro and lowers triglycerides in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 450 (2): 1063–9.
 25. Sacks F.M. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015; 26 (1): 56–63.
 26. Titov V.N. Formation in the phylogeny of the biological function of endoecology. Maintaining the “purity” of the intercellular environment in communities paracrine cells and organs in the body (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (10): 27–37. (in Russian)
 27. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. *Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharный diabet*]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 28. Yuzefovych L., Wilson G., Rachek L. Different effects of oleate vs. palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299 (6): E1096–105.
 29. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138 (11): 517–9. (in Russian)
 30. Titov V.N. Isozymes stearyl-Coenzyme A desaturase and insulin action in the light of the theory of phylogenetic atologii oleic fatty acid in the implementation of biological functions trophology and locomotion. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (11): 16–26. (in Russian)
 31. Adamson V., Cederholm T., Vessby B., Riserus U. Influence of a healthy Nordic diet on serum fatty acid composition and associations with blood lipoproteins – results from the NORDIET study. *Food Nutr. Res.* 2014; 58: 24 114.

Поступила 01.06.16

Принята к печати 15.06.16

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 547.295:613.268

Титов В.Н.¹, Ариповский А.В.², Щекотов В.В.³, Щекотова А.П.³, Кухарчук В.В.¹

ОЛЕИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА И ПАЛЬМИТИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ СЛИВОЧНОГО ЖИРА. РЕАКЦИЯ ПАЛЬМИТИРОВАНИЯ, ПАЛЬМИТАТ КАЛЬЦИЯ, МАГНИЯ, ВСАСЫВАНИЕ ЭНТЕРОЦИТАМИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И МИКРОБИОТА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва; ²ФГУ «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Россанэпиднадзора РФ, Оболensk, Московская обл.; ³ГБОУВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь

Уменьшение в оптимальной по количеству пище взрослых содержания животного, пальмитинового молочного жира (сливочного масла) путем замены его растительным, олеиновым, пальмовым физико-химически и биологически обосновано. В олеиновом пальмовом масле более высокое содержание олеиновой мононенасыщенной жирной кислоты (МЖК) и олеиновых триглицеридов (ТГ), чем в сливочном жире; снижена биодоступность пальмитиновой НЖК в форме свободной жирной кислоты (СЖК) при всасывании ее энтероцитами тонкого кишечника; в пальмовом масле в отличие от гидрогенизированных маргаринов не бывает транс-форм МЖК. В пальмовом, олеиновом масле мало короткоцепочечных ЖК (С4—С6), оно не обладает вкусовыми качествами, в нем мало ННЖК и практически нет ω-6 ПНЖК. Однако при наличии в пище рыбы и продуктов моря взрослому человеку это можно компенсировать. Если взрослые, особенно пожилые, откажутся от потребления сливочного жира и уменьшат потребление продуктов с высоким содержанием пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ (говядины, сметаны, жирных сыров), это явно позитивно скажется на их состоянии здоровья. Отказ от подобных продуктов — реальный шаг в профилактике метаболических пандемий (атеросклероз и атероматоз, метаболический синдром, резистентность к инсулину, ожирение). Еще велика популяция людей, которые при оптимальном количестве пищи сохраняют in vivo повышенное количество экзогенной, эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в форме незатерифицированных жирных кислот ЖК (синдром резистентности к инсулину) и повышенное содержание пальмитиновых ТГ.

Ключевые слова: пальмовое масло; сливочный жир; пальмитиновые и олеиновые триглицериды; панкреатическая липаза; 2-моноацилглицерин; микробиота.

Для цитирования: Титов В.Н., Ариповский А.В., Щекотов В.В., Щекотова А.П., Кухарчук В.В. Олеиновые триглицериды пальмового масла и пальмитиновые триглицериды сливочного жира. Реакция пальмитирования, пальмитат кальция, магния, всасывание энтероцитами жирных кислот и микробиота толстого кишечника. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (8): 452-461

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-452-461

Titov V.N.¹, Aripovskii A.V.², Schekotov V.V.³, Schekotova A.P.³, Kukharchuk V.V.¹

THE OLEIC TRIGLYCERIDES OF PALM OIL AND PALMITIC TRIGLYCERIDES OF CREAMY FAT. THE REACTION OF PALMITOYLATION, POTASSIUM AND MAGNESIUM PALMITATE, ABSORPTION OF FATTY ACIDS BY ENTEROCYTES AND MICROBIOTA OF LARGE INTESTINE

¹The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia; ²The state research center of applied microbiology and biotechnology of Rossanepidnadzor of the Russian Federation, Obolensk, Russia;

³The E.A. Wagner Permskii state medical academy of Minzdrav of Russia, 614990 Perm, Russia

The decreasing of content of animal, palmitic milk fat (butter) by means of its substitution with vegetable, oleic, palmy oil in food of adults optimal by its quantity is physically chemically and biologically substantiated. In oleic palmy oil higher content of oleic mono unsaturated fatty acid and oleic triglycerides than in creamy fat is established. The biologic availability of palmitic unsaturated palmitic acid in the form of free fatty acid is decreased at its absorption by enterocytes of small intestines is detected. There are no transforms of mono unsaturated acids in palmy oil in contrast with hydrogenated margarines. In palmy, oleic oil there is not enough of short-chained fatty acids (C4-C6) and it has no taste quality and it has low level of unsaturated fatty acids and factually it is lacking of ω-6 polyunsaturated fatty acids. However, it is compensated in case of availability of fish and sea products in food. If adults, especially older ones, will refuse to consume creamy fat and decrease intake of products with high content of palmitic unsaturated fatty acid and palmitic triglycerides (beef, sour cream, fatty cheeses) it'll positively impact their health. The refusal from these products is a real step in prevention of metabolic pandemic (atherosclerosis and atheromatosis, metabolic syndrome, resistance to insulin, obesity). There are still large number of people who at optimal amount of food retain

in vivo increased amount of exogenous, endogenously synthesized from glucose palmitic unsaturated fatty acid in the form of unesterified fatty acids (syndrome of resistance to insulin) and increased content of palmitic triglycerides.

Key words: *palmy oil; creamy fat; palmitic and oleic triglycerides; pancreatic lipase; 2-monoacylglycerin; microbiota.*

For citation: Titov V.N., Aripovskii A.V., Schekotov V.V., Schekotova A.P., Kukharchuk V.V. The oleic triglycerides of palm oil and palmitic triglycerides of creamy fat. The reaction of palmitoylation, potassium and magnesium palmitate, absorption of fatty acids by enterocytes and microbiota of large intestine. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (8): 452-461 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-452-461

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of the institute of clinical cardiology. e-mail: vn_titov@mail.ru

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

Financing. The study had no sponsor support.

Received 02.03.2016
Accepted 15.03.2016

Согласно филогенетической теории общей патологии [1] среди семи биологических функций *in vivo* афизиологичному влиянию факторов внешней среды в настоящем в большей мере подвержена биологическая функция трофологии, функция питания. Это также относится к двум ее биологическим реакциям: экзотрофии (внешнего питания) и биологической реакции эндотрофии (внутреннего питания) при отсутствии приема пищи. Нарушение биологической функции трофологии — часть патогенеза метаболических пандемий. Они включают: атеросклероз, метаболическую артериальную гипертонию — биологическую реакцию «метаболизм ↔ микроциркуляция», метаболический синдром, резистентность к инсулину, ожирение и неалкогольную жировую болезнь печени.

Афизиологичные факторы действия внешней среды на биологическую функцию трофологии.

1. Наиболее часто — избыточное количество принимаемой пищи, пусть и физиологичной по всем параметрам.

2. Афизиологично высокое содержание в липидах пищи насыщенных жирных кислот (НЖК). Наиболее афизиологичное действие оказывает избыток С16: 0 физиологичной пальмитиновой НЖК, если содержание ее превышает филогенетически обусловленные 15% общего количества ЖК в пище. Двойных связей (—С6=С—, ДС) в цепи НЖК нет. Основная причина высокого содержания НЖК (С12: 0 лауриновая, С14: 0 миристиновая, С16: 0 пальмитиновая и С18: 0 стеариновая) — избыточное количество в пище продуктов животного происхождения, включая молочный сливочный жир — сливочное масло.

3. Высокое содержание в липидах пищи транс-форм мононенасыщенных ЖК (МЖК) с одной ДС. Формирование транс-формы происходит на предприятиях пищевой промышленности, при химической гидрогенизации ненасыщенных ЖК (ННЖК) с 2—3 ДС в растительных маслах с целью уменьшить число ДС в ННЖК, увеличить сроки хранения и органолептические свойства маргаринов, повысить температуру их «горения» при приготовлении пищи.

4. Блокада *in vivo* биодоступности для клеток полиеновых ЖК (ПНЖК) при физиологичном содержании их в пище и в липидах (глицеридах плазмы крови, в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)). Поглощение ЛПНП всеми клетками нарушается при блокаде апоВ-100 эндоцитоза ЛПНП, которые не формируют лиганд. ПНЖК содержат в цепи атомов углерода 4—6 ДС; это ω-6 С20: 4 арахидоновая, ω-3 С20: 5 эйкозапентаеновая и ω-3 С22: 6 докозагексаеновая ЖК.

5. Алиментарный дефицит в пище ω-6 и ω-9 ПНЖК. При обсуждении афизиологичного действия факторов внешней среды мы временно не рассматриваем варианты врожденных нарушений метаболизма ЖК, липидов и переноса НЖК, МЖК, ННЖК и ПНЖК в составе ЛП разной плотности. На ступенях филогенеза перенос ЖК происходил последова-

тельно в форме полярных и неполярных липидов. Вначале это были полярные липиды и перенос только в ЛП высокой плотности (ЛПВП), далее к ним присоединились неполярные липиды (триглицериды, ТГ) в составе хиломикронов (ХМ). Позже неполярные ТГ стали переносить ЛПНП; последними в филогенезе сформировались ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП).

1-й фактор обуславливает развитие метаболического синдрома; это афизиологичное состояние только одного — филогенетически раннего пула висцеральных жировых клеток (ВЖК). Располагаются ВЖК в брюшной полости в жировых клетках сальника и забрюшинной жировой клетчатке; количество их ограничено. После 11—13 лет ВЖК перестают реализовать биологическую реакцию пролиферации; количество их *in vivo* становится постоянным. ВЖК: а) депонируют НЖК + МЖК в форме эфиров с трехатомным спиртом глицерином в форме неполярных ТГ и б) обеспечивают субстратами для наработки энергии (синтеза АТФ при β-окислении ЖК в митохондриях), реализацию всех биологических функций и биологических реакций во время отсутствия приема пищи.

2-й фактор — наиболее распространенная причина формирования функциональной гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии и высокого содержания ХС-ЛПНП с развитием чаще гиперлипопротеинемии (ГЛП) типа IIб, по классификации ВОЗ.

3-й фактор иллюстрирует то, как в недрах пищевой промышленности формируются факторы, которые приходится рассматривать в качестве афизиологичного влияния внешней среды, столь значительным становится их действие в популяции.

4-й фактор позволяет понять, каким образом избыточное содержание в пище НЖК, главным образом пальмитиновой НЖК, формирует *in vivo* низкую биодоступность для клеток ПНЖК, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание ПНЖК в плазме крови. Избыточное количество пальмитиновой НЖК (более 15% всего количества ЖК в пище) фактически блокирует поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПОНП → ЛПН путем апоВ-100 эндоцитоза. Все ПНЖК в форме поли-ЭХС остаются в безлигандных, пальмитиновых ЛПНП. Клетки не могут связать их своими апоВ-100 рецепторами и поглотить все переносимые ПНЖК в форме поли-ЭХС. Мы полагаем, что атеросклероз — это синдром внутриклеточного дефицита ПНЖК; атероматоз же — результат сбора и утилизация биологического мусора — безлигандных пальмитиновых ЛПНП оседлыми макрофагами в интимае филогенетически поздних артерий эластического типа. Данный процесс происходит при афизиологичной реализации биологической функции эндоэкологии («чистота» межклеточной среды), биологической реакции воспаления.

5-й фактор обращает внимание на не столь часто выявляемое на практике, но возможное алиментарное, недостаточное поступление с пищей ПНЖК. При длительном преобладании в рационе продуктов животного происхождения медленно, длительно, неотвратимо формируется синдром атеросклероза и его симптом — атероматоз интимы артерий эластического типа с клинической картиной ишемической болезни сердца и инфарктом миокарда.

Пальмовое масло в питании популяции вида *Homo sapiens*. Среди всех жиров и масел, производимых мировой пищевой промышленностью 32%, составляет пальмовое масло (более 50 млн тонн в год). Применяют его в чистом виде для приготовления пищи, а также заменяют им животные жиры (сливочный жир (масло)) свиной внутренний жир, гидрогенизированный и изомеризованный маргарин) в молочных продуктах, кондитерских изделиях, пищевых полуфабрикатах. В последние годы пальмовым маслом стали заменять наиболее высоко функционально ценное соевое масло. Пальмовое масло — это олеиновое масло, в то время как соевое — линолевое масло с высоким содержанием симметричных фосфолипидов (ФЛ).

Пальмовое дерево (*Elaeisguineensis*) веками растет в странах Восточной Африки; и все это время население употребляет пальмовое масло в пищу. В большом количестве произрастают пальмы и в Юго-Восточной Азии, Малайзии и Индонезии. Эти страны производят более 85% пальмового масла. Остальное количество производится в Нигерии, Колумбии, Индии и Бразилии. Из плодов пальмы вырабатывают два вида масла: а) масло из пальмовых орехов — кокосовое масло; и б) масло из семян пальм — пальмовое масло. Выделение масел проводят разными методами, путем экстракции и высушивания. Пальмовое масло из незрелых плодов известно как красное масло; кроме высокой доли ТГ, оно содержит витамин Е (токоферол), окрашенные каротиноиды фитостеролы, небольшое количество ФЛ, незатерифицированных ЖК (НЭЖК). Это все удаляют в процессе промышленного рафинирования. Очищают масло путем центрифугирования и высушивания. Полагают, что высокое содержание токоферола способствует *in vivo* профилактике новообразований; кроме того, высокие концентрации витамина Е, возможно, ингибируют *in vivo* синтез холестерина (ХС) клетками спирта. Кокосовое и пальмовое масло имеют неодинаковые

Состав жирных кислот в красном пальмовом масле и в масле ядер орехов (кокосовом масле)

Жирная кислота	Пальмовое масло	Пальмоядровое масло
Капроновая (6: 0)	—	0,2
Каприловая (8: 0)	—	3,3
Каприновая (10: 0)	—	3,5
Лауриновая (12: 0)	0,2	47,8
Миристиновая (14: 0)	1,1	16,3
Пальмитиновая (16: 0)	34,0	8,5
Стеариновая (18: 0)	4,5	2,4
Олеиновая (18: 1)	49,2	15,4
Линолевая (18: 2)	10,1	2,4
Линоленовая (18: 3)	0,4	—
Арахидовая (20: 0)	0,1	0,1
Всего НЖК	39,9	82,1
Всего МЖК	49,2	15,4
Всего ПНЖК	10,5	2,4

физико-химические параметры, и используют их в пищевой промышленности по-разному.

В таблице показано, что кокосовое масло орехов пальмы содержит 82% НЖК, преимущественно среднецепочечные С12: 0 лауриновую и С14: 0 миристиновую НЭЖК. Содержание ω -6 С18: 1 олеиновой МЖК в пальмовом масле превышает 50%; более 40% составляет С16: 0 пальмитиновая НЖК; в небольшом количестве пальмовое масло содержит С18: 0 стеариновую НЖК и менее 10% — ω -6 С18: 2 линолевую ННЖК. Пальмовое масло по составу ЖК отчасти сходно с растительными маслами, отчасти — с жирами животного происхождения, частично — с материнским молоком и сливочным жиром (маслом). В последние десятилетия использование пальмового масла в пищевой промышленности растет по экспоненте; органолептические качества конечного продукта нейтральны.

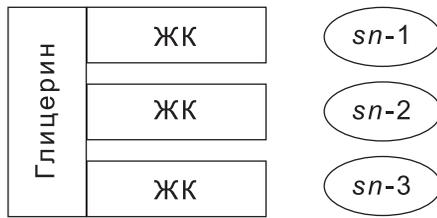
Технологически пальмовое масло, исходя из температуры плавления, разделяют на две фракции: а) низкотемпературную жидкую фракцию (пальмовый олеин), в которой олеиновая МЖК составляет 65—75%, и б) фракцию с высокой температурой плавления; это 30—35% пальмового масла, именуют ее — пальмовый стеарин. Две фракции используют в пищевой промышленности с разными целями. Пальмовый олеин применяют для жарки и приготовления продуктов во фритюре; он начинает «гореть», пахнуть при температуре 230°C. Используют пальмовый олеин и при изготовлении спредов (наливных маргаринов) путем ферментативной изомеризации ЖК. Пальмовый стеарин применяют также во многих странах после химического укорочения ЖК и гидрогенизации. Дважды фракционированное пальмовое масло используют при изготовлении майонезов. Количество готовых продуктов, содержащих пальмовое масло, с трудом поддается перечислению.

Пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые триглицериды и ЛПОИП. Разделение ТГ на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые, линоленовые проведено нами на основании различий в том, какая ЖК этерифицирована с трехатомным, гидрофильным спиртом глицерином в позиции sn-2 с вторичной спиртовой группой. Определено это тем, что ни панкреатическая липаза в тонком кишечнике, ни постгепариновая ЛППЛ в крови, в составе ХМ и ЛПОИП, ни печеночная глицеролгидролаза в кровотоке не гидролизуют 2-моноацилглицерол и не освобождают ЖК из sn-2 [2]. Все указанные липазы (гидролазы эфиров глицерина, ТГ) гидролизуют лишь эфиры ЖК с первичными спиртовыми группами в sn-1 и sn-3 трехатомного глицерина. Эфирную связь с вторичной спиртовой группой гидролизуют липазы только в цитоплазме, после того как клетки активно, рецепторно, поглощают ТГ в составе ЛПОИП, ЛПНП или ЛПВП.

В силу специфичной стерической, пространственной формы индивидуальных ТГ, мы полагаем, apoB-100 в гепатоцитах разделяет связывает индивидуальные ТГ, секретировав в кровотоке олеиновые, пальмитиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые ЛПОИП с разными физико-химическими свойствами, в частности с разными параметрами гидратированной плотности и размерами, [3]. Наиболее малые — физиологичные пальмитиновые ЛПОИП и афизиологичные, безлигандные пальмитиновые ЛПНП. Да и параметры функциональных превращений индивидуальных ЛПОИП в кровотоке, как и поглощение их клетками, бывают разными.

1. Наиболее поздние в филогенезе инсулинозависимые олеиновые и пальмитиновые ЛПОИП физиологично в одноименные ЛПНП не превращаются. В сумме пальмитиновые ЛПОИП + олеиновые ЛПОИП составляют более 80% всего количества ЛПОИП (см. рисунок).

Наиболее поздние в филогенезе ЛПОИП переносят только



Структура ТГ — эфиров трехатомного спирта глицерина и трех индивидуальных ЖК. Sn-1 и sn-3 позиции этерификации ЖК с первичными спиртовыми группами и sn-2 — со вторичной.

НЖК + МЖК — субстраты для наработки клетками энергии путем β -окисления в митохондриях при реализации биологической функции локомоции. Поэтому все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, после того как они в крови сформировали апоЕ/В-100 лиганд, поглощают поздние в филогенезе, зависящие от инсулина клетки путем специфичного, позднего апоЕ/В-100 эндоцитоза. Инсулинозависимыми клетками *in vivo* являются: 1) поперечнополосатые, скелетные миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) адипоциты подкожной жировой клетчатки; 4) перипортальные гепатоциты и 5) специализированные макрофаги Купфера в печени. Физиологично количество секретированных гепатоцитами олеиновых ЛПОНП превышает число пальмитиновых ЛПОНП; происходит это при условии, что содержание в пище пальмитиновой НЖК не превышает 15% всего количества ЖК. Все инсулинозависимые клетки поглощают лигандные олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза.

2. Содержание в плазме крови олеиновых + пальмитиновых ЛПОНП, линолевых ЛПОНП и линоленовых ЛПОНП соотносится как 90: 10: 1. При этом количество олеиновых ЛПОНП превышает число пальмитиновых ЛПОНП. Через несколько часов постпрандиальной ГЛП, после поглощения клетками всех олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП, в крови остаются линолевые и линоленовые ЛПОНП. В них при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ), спонтанно из ЛПВП переходят ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС. Поли-ЭХС более гидрофобны, чем ТГ, и на треть меньше даже пальмитиновых ТГ. При активации гидрофобными поли-ЭХС печеночной липопротеинлигазы (ГЛГ) и гидролиза части линолевых и линоленовых ТГ в одноименных ЛПОНП происходит формирование лигандных ЛПНП. Их поглощают все клетки путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза со всеми переносимыми ими ω -6 и ω -3 ПНЖК.

3. Когда количество пальмитиновой НЖК в пище афизиологично велико (более 40% всех ЖК), содержание пальмитиновых изоформ ТГ, таких как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО), олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП), в пальмитиновых ЛПОНП тоже выше физиологичного уровня. В секретированных в кровоток ЛПОНП индивидуальные ТГ, такие как ППО и ОПП, являются неоптимальным субстратом для постгепариновой ЛПЛ, гидролиз этих ТГ происходит крайне медленно и пальмитиновые ЛПОНП практически не формируют апоЕ/В-100 лиганд. Клетки не могут поглощать безлигандные пальмитиновые ЛПОНП, и они длительно циркулируют в кровотоке, формируя ГЛП типа IIb.

В этих афизиологичных условиях ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП при действии БППЭХ переходят не в физиологичные линолевые и линоленовые ЛПОНП, а в безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП. Не сформировав лиганд, они являются в крови эндогенными флогогенами, по сути биологическим мусором. Происходит так, что ПНЖК в

форме поли-ЭХС физиологично не поглощают все клетки в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Вместо этого монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза, переносит безлигандные пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛПНП в интиму артерий эластического типа с целью утилизации их *in situ* оседлыми макрофагами. Ранние в филогенезе макрофаги и более поздние моноциты → макрофаги превращают все ПНЖК в атероматозные массы липидов с формированием бляшек. Когда мы определяем ХС-ЛПНП, мы измеряем суммарное содержание спирта ХС + поли-ЭХС, в первую очередь в составе афизиологичных пальмитиновых ЛПНП; они являются самыми малыми и имеют наиболее высокую гидратированную плотность [4].

Индивидуальные ТГ, оптимальность их как субстратов для гидролаз и активность липолиза. Если мы раставим индивидуальные ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза при действии постгепариновой ЛПЛ и ее кофактора апоС-II, получится следующая последовательность, спектр индивидуальных ТГ:

ППП → ППО → ОПП → ОПО → ПОП → ООП → ПОО → ООО.

Он включает большое количество пальмитиновых и олеиновых индивидуальных изоформ ТГ. Переносят их к клеткам одноименные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП. В эту последовательность не включены количественно малые стеариновые ТГ в ЛПОНП, линолевые и линоленовые ТГ в ЛПНП. Используя метод жидкостной хроматографии и масс спектрометрии, в плазме крови добровольцев можно определить 40—45 индивидуальных ТГ. В составе линоленовых ТГ отчасти этерифицирована и арахидоновая ПНЖК. В плане диагностики при рассмотрении спектра индивидуальных ТГ можно, мы полагаем, использовать и такой прием, как «сдвиг» влево или вправо.

Сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ТГ, происходит при: а) употреблении преимущественно животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, в которых высоко содержание пальмитиновой ЖК и одноименных ТГ; оно может намного превышать физиологичный уровень (15% всех ЖК в пище), составляя 40—60% всего количества ЖК в пище и б) формировании *in vivo* синдрома ИР, при котором основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в пальмитиновую НЖК, синтезируя далее пальмитиновые ТГ и формируя одноименные ЛПОНП. Превращение же пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК по пути С16: 0 пальмитиновая НЖК → С18: 0 стеариновая НЖК → ω -9 С18: 1 олеиновая МЖК не происходит. В крови преобладают пальмитиновые ЛПОНП, формируются длительная, выраженная гипертриглицеридемия, высокий ХС-ЛПНП и низкие цифры ХС-ЛПВП. В сыворотке крови высоко содержание апоЕ и апоС-III; функционально *in vivo* сдвиг спектра индивидуальных ТГ влево нежелателен.

Желательный сдвиг вправо с преобладанием олеиновых ТГ происходит при: а) соблюдении средиземноморской диеты, малом содержании в пище говядины и жирных молочных продуктов, поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, оптимальном потреблении углеводов; б) активном действии инсулина и в) высокой физической активности, биологической функции локомоции. При этом физиологичный уровень ТГ сопровождают низкие значения ХС-ЛПНП и высокий ХС-ЛПВП, невысокое содержание в плазме крови апоЕ и апоС-III. Заметим, что температура плавления ТГ как трипальмитата (ППП) составляет 66,4°C, а ТГ как ООО — 5°C; различие составляет более 60°C. Таким образом, точка плавления ТГ — важный физико-химический параметр субстрата; она определяет константу скорости гидролиза индивидуальных ТГ при действии панкреатической липазы, пост-

гепариновой ЛПЛ, печеночной ГЛГ и даже гормонзависимой липазы. Происходит это в жировых клетках: а) филогенетически ранних, не чувствительных к инсулину ВЖК сальника и б) поздних на ступенях филогенеза, зависимых от инсулина подкожных адипоцитов.

Позиционная специфичность триглицеридов в пальмовом масле и в молоке. Homo sapiens употребляют в пищу масла, которые получают при отжиме фруктов (оливковое), из злаков (кукурузное), масличных культур (подсолнечное), из бобовых растений (соевое, арахисовое), из горчичных культур (рапсовое линолевое масло, сапола oil) и из семян льна (льняное, линоленовое масло). Все растительные масла — жидкие; в ТГ преобладают МЖК и ННЖК. Жиры животного происхождения твердые: сливочный жир из коровьего молока и свиной жир из ВЖК сальника. Их также можно охарактеризовать по составу ТГ; в них этерифицированы главным образом миристиновая, пальмитиновая НЖК с температурой плавления +63°C и стеариновая ЖК с точкой плавления +73°C, в форме вплоть до афизиологичных ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), трипальмитат, и стеарил-стеарил-стеарат (ССС), тристеарат. Это ТГ с высокой точкой плавления и низкой скоростью всех реакций метаболизма, в том числе и освобождения их из состава ТГ в форме свободных ЖК (СЖК). Пальмитиновые, стеариновые и миристиновые ТГ (миристоил-миристоил-пальмитоил) (ММПо) придают жирам твердую консистенцию; твердым является говяжий, бараний, жир морских животных — китовый. Жидкую фракцию липидов содержит гусиный жир; обусловлено это высокой мерой ненасыщенности ЖК в линолевых и линоленовых ТГ.

Несмотря на то, что в ТГ пальмового масла этерифицировано около 40% пальмитиновой НЖК, оно по сути является олеиновым, сходным с оливковым. Ни оливковое, ни пальмовое масло не содержат пальмитиновых ТГ как ОПО, ППО и ОПП; все ТГ в пальмовом масле — олеиновые. Если в оливковом масле доминируют олеиновые ТГ как ООО и мало ООП, то в пальмовом масле в каждом из олеиновых ТГ этерифицирована пальмитиновая НЖК в sn-1 или sn-3. В пальмовом масле доминируют олеиновые ТГ как ПОО, ООП и ПОП. В пальмовом масле вся пальмитиновая НЖК этерифицирована с первичными спиртовыми группами глицерина в sn-1 или sn-3; в sn-2, со вторичной спиртовой группой глицерина, этерифицирована олеиновая МЖК [5]. При гидролизе пальмового масла в тонком кишечнике панкреатическая липаза освобождает пальмитиновую НЖК из sn-1 и sn-3 ТГ в форме СЖК. Важно понять: а) в каком количестве и б) как энтероциты всасывают пальмитиновую НЖК в форме СЖК при гидролизе в тонком кишечнике ТГ пальмового масла.

В двенадцатиперстной кишке ТГ и соляная кислота желудка гуморальным путем инициируют секрецию холецистокинина и секретина; гуморальные медиаторы активируют выделение желчи гепатоцитами и панкреатической липазы эпителиальными клетками поджелудочной железы. Желчные кислоты в форме мицелл обеспечивают всасывание энтероцитами и СЖК и 2-моноацилглицерида. Гепатоциты синтезируют желчные кислоты из спирта ХС; клетки поглощают ХС из состава ЛПВП при действии кассетных АВС-транспортёров путем сквенджер-эндоцитоза. Гепатоциты извлекают ХС из ЛПВП в форме холестерололеата (неполярная форма спирта ХС), в форме моно-ЭХС — холестерололеата. Далее происходит гидролиз моно-ЭХС и гепатоциты секретуют желчные кислоты в 12-перстную кишку в форме конъюгатов с глицином и таурином, колевой и хенодезоксихолевой желчных кислот.

В подвздошной кишке желчные кислоты действуют как активные, эндогенные детергенты (эмульгаторы), инициируя

формирование мицеллы из пальмитиновой СЖК. Так, энтероциты всасывают большую часть пальмитиновой ЖК, освобожденной из пальмового масла. При резекции подвздошной кишки всасывание СЖК нарушается, увеличивая потерю пальмитиновой ЖК с калом. Подобным действием обладает и связывание желчных кислот анионообменными смолами (холестирамин) при ингибировании панкреатической липазы действием фармпрепаратов, таких как эзетимиб. Негидролизованная в кишечнике остаются ≈ 5% ТГ при этерификации с глицерином афизиологичных ЖК; в толстом кишечнике не поглощенные энтероцитами ЖК метаболизируют микроорганизмы микробиоты в анаэробных условиях [6]. Напомним, что липидами, мы полагаем, являются все ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят.

В составе смешанных мицелл 2-глицеромоноолеат и пальмитиновые СЖК пальмового масла достигают мембраны энтероцитов; далее полярные липиды диффундируют в более гидрофобный наружный монослой плазматической мембраны, далее — во внутренний монослой ФЛ и в цитоплазму энтероцитов. В цитоплазме их связывают белки, переносящие ЖК. 2-глицеромоноолеат и С16: 0 и С18: 0 НЖК пальмового масла энтероциты реэтерифицируют в олеиновые ТГ. Далее микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБПТ), в канальцах эндоплазматического ретикула формирует из ТГ комплексы наподобие «капель липидов» в цитоплазме, образуя на их поверхности полярный монослой из фосфатидилхолина (ФХ) и ХС. В аппарате Гольджи энтероцитов, филогенетически ранний апополипротеин (апо) — апоВ-48 ассоциирует (связывает) «липидные капли» ТГ, формируя ХМ; далее энтероциты секретуют их в лимфоток. Среднецепочечные же ЖК (С8—С12) сразу из энтероцитов переходят в v. porta в форме СЖК; в крови их связывает альбумин, формируя фракцию НЭЖК; в состав ТГ происходит этерификация лишь небольшого их количества. ВЖК сальника депонируют ЖК в форме лауриновых и миристиновых ТГ с ω-9 С16: 1 пальмитолеиновой МЖК в форме среднецепочечных ТГ. Системы для поглощения ХС в энтероцитах нет, но при высоком содержании стерола в животной пище энтероциты поглощают его пассивно, по градиенту концентрации. Далее энтероциты включают ХС в полярный монослой ФХ + ХС на поверхности «липидных капель» ТГ и секретуют его в лимфоток в составе апоВ-48 ХМ.

В поглощении энтероцитами длинноцепочечных НЖК и МЖК задействована и неспецифичная CD36 транслоказа ЖК. CD36 — гликированный, трансмембранный протеин, который содержит 472 остатка аминокислот. Обладая относительной специфичностью, CD36 связывает длинноцепочечные СЖК, денатурированные ЛПОИП и ЛПНП, липополисахариды, гликированные протеины, волокна коллагена, цепи амилоида В и тромбоспондин-1. CD-36 рассматривают и как рецептор поглощения клетками из межклеточной среды физиологично денатурированных нейтрофилами (активными формами O₂) ЛПОИП и ЛПНП, которые в крови не сформировали лиганд. Полярные, незаряженные СЖК могут, по градиенту гидрофобности, пассивно встраиваться в наружный монослой ФЛ плазматической мембраны энтероцитов. Далее по механизму «флип—флоп» они переходят во внутренний слой аминокислотных липидов; из него уже белки, переносящие ЖК, втягивают их в клетку.

Трудности всасывания энтероцитами пальмитиновой НЖК в форме СЖК. При высоком содержании пальмитиновой НЖК (≈40%) в растительном, олеиновом, пальмовом масле добавление его в пищу повышает содержание ХС в плазме крови и ХС-ЛПНП у добровольцев в четыре раза менее выражено (лишь на четверть, на 27%), чем потребление животных липидов коровьего молока — сливочного жира (масла) [7]. Важно понять причины незначительного повы-

шения ХС-ЛПНП в крови при добавлении в пищу пальмитиновой НЖК в составе олеиновых ТГ пальмового масла, в котором ее больше, чем в пальмитиновых ТГ сливочного жира. На основании столь невыраженного повышения ХС-ЛПНП потребление с пищей пальмового масла не рассматривают как фактор риска патологии сердечно-сосудистой системы, атеросклероза и атероматоза — ни на основании клинических наблюдений [8], ни по результатам экспериментов [9].

Столь выраженное различие содержания в плазме крови ХС-ЛПНП при добавлении в пищу равного количества сливочного и пальмового масла зависят, мы полагаем, от двух факторов: а) физико-химического различия структуры ТГ в растительном пальмовом масле и в животном жире молока (сливочное масло) и б) особенностей стерической (позиционной) специфичности фермента, в нашей биологической ситуации — панкреатической липазы и ее кофактора — желчных кислот, активных эндогенных детергентов. Физико-химическими особенностями пальмового масла является то, что все ТГ в нем олеиновые и в sn-2 этерифицирована только олеиновая МЖК. Вся же пальмитиновая НЖК находится в sn-1 и sn-3 глицерина. Физико-химическими особенностями «конечных» ТГ молока, которые не предназначены для метаболизма *in vivo* у матери, являются пальмитиновые. Вся пальмитиновая НЖК в ТГ молока находится в sn-2, а большее количество олеиновой МЖК, немного ННЖК и ПНЖК, этерифицированы в sn-1 и sn-3 [10].

Панкреатическая липаза, гидролизует экзогенные ТГ пищи, обладает стерео-позиционной специфичностью. Она гидролизует эфирную связь только в sn-1 и sn-3 и не гидролизует — в sn-2. При гидролизе ТГ пальмового масла в тонком кишечнике вся пальмитиновая НЖК освобождается из ТГ в форме СЖК, а всю олеиновую МЖК энтероциты поглощают в форме 2-глицеромоноолеата. Гидролизованная из sn-1 и sn-3 ТГ молока олеиновая МЖК, небольшие количества ННЖК и ПНЖК в физико-химические реакции с содержимым тонкого кишечника в отличие от пальмитиновой НЖК не вступают. Энтероциты из гетерогенных мицелл поглощают пальмитиновую НЖК молока в форме 2-глицеромоноолеата; они ретерифицируют пальмитиновую НЖК в одноименные ТГ и включают в ХМ.

ХМ с пальмитиновыми ТГ молока в потоке лимфы, крови достигают печени. Далее гепатоциты после оптимизации экзогенных ЖК структурируют пальмитиновые ТГ в одноименные ЛПОНП; в них экзогенную пальмитиновую НЖК поглощают клетки, главным образом зависимые от инсулина путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Получается, сколь много пальмитиновой НЖК содержит жирное коровье молоко, жирные молочные продукты (сметана и сыры), сливочный жир, столь же много согласно их биологическим и физико-химическим закономерностям будет поглощено клетками.

В отличие от ТГ молока [11] при гидролизе ТГ пальмового масла вся пальмитиновая НЖК (половина всего количества ЖК) из sn-1 и sn-3 панкреатическая липаза освобождает в форме СЖК. Будучи более гидрофобной и химически активной, имея высокую точку плавления -63°C , пальмитиновая НЖК вступает в физико-химические реакции с компонентами содержимого тонкого кишечника. В результате энтероциты всасывают заметно меньшее количество пальмитиновой НЖК, чем ее содержат ТГ пальмового масла. И если пальмитиновую НЖК из ТГ коровьего молока всю поглощают клетки *in vivo*, то большую часть пальмитиновой НЖК из пальмового масла в форме СЖК энтероциты всосать не могут; при этом часть пальмитиновой НЖК теряется с калом. Каковы же физико-химические реакции пальмитиновой НЖК, которые блокируют всасывание ее энтероцитами в тонком кишечнике в форме СЖК? Это, мы полагаем: 1) ковалентные реакции пальмитирования продуктов гидролиза протеинов при дей-

ствия протеаз; 2) взаимодействие НЖК с катионами Ca^{++} и Mg^{++} с образованием пальмитинового мыла — пальмитата кальция и магния [12]; 3) гидрофобное взаимодействие НЖК с пищевыми волокнами; 4) возможное участие в катаболизме пальмитиновой НЖК микробиоты толстого кишечника.

Пальмитирование — химическая реакция между аминокислотными остатками полипептидов и длинноцепочечными НЖК (пальмитиновая и стеариновая) с образованием наиболее часто тиоэфирной связи. Присоединение НЖК к полипептидам происходит по остаткам S-содержащих аминокислот, чаще всего цистеина, серина, реже треонина. В плазме крови пальмитирование увеличивает гидрофобность протеинов, способствуя локализации их в структуре бислоя ФЛ при формировании интегральных протеинов мембраны, а также регулирует физико-химические параметры и эффективность синаптической передачи сигналов [13]. Можно полагать, что реакция пальмитирования при действии НЖК в форме СЖК с полипептидами — продуктами протеолиза белков пищи в тонком кишечнике — одна из причин, почему энтероциты не всасывают определенное количество пальмитиновой НЖК, которое не образуют мицеллы.

После гидролиза ТГ пальмового масла пальмитиновая НЖК в форме СЖК реагирует в тонком кишечнике с ионами Ca^{++} и Mg^{++} с образованием солей — пальмитата Ca и Mg; именуют их мылами [14]. В результате всасывания энтероцитами СЖК и двухвалентных катионов уменьшается: понижается уровень ЖК катионов и в плазме крови. Растворимость кальциевого мыла в водной среде не превышает 0,02—0,05%. Это не столь уж мало; теоретически в идеальном варианте в растворе «кальциевого мыла» имеется и равновесная концентрация ионов Ca^{++} , около 1 мМ.

Химус тонкого кишечника содержит высокие концентрации свободных аминокислот, коротких пептидов, оксикислот и сахарокислот. Они с Ca^{++} и Mg^{++} образуют комплексы, которые смещают равновесие, увеличивая концентрацию растворимых катионов. Одновременно кальциевые соли желчных кислот в воде не растворимы. Вместе с тем постоянное присутствие желчных кислот в химусе тонкого кишечника в высокой концентрации не вызывает недостатка Ca^{++} в плазме крови. Физиологичное содержание Ca^{++} в плазме и межклеточной среде составляет 2,0—2,5 ммоль/л. В плазме крови кальций присутствует в трех формах: а) комплексы с органическими, неорганическими кислотами; б) связанная с белком форма и в) в виде ионов. В комплексы с цитратом, фосфатом и иными анионами вовлечено около 6% Ca. Остальное количество распределено поровну между связанной с белками (с альбумином) и ионизированной формами.

Ионизированный Ca^{++} , концентрация которого в плазме крови млекопитающих, птиц и пресноводных рыб составляет 1,1—1,3 ммоль/л, — это биологически активная фракция катиона. В цитоплазме клеток содержание Ca^{++} на порядки ниже [15]. При добавлении пальмового масла в смеси для детского питания отмечено снижение минерализации костей скелета ребенка [16]. Выявлено изменение содержания кальция и ЖК в ткани костей (tibia) в зависимости от преобладания в пище пальмового масла и благоприятное влияние льняного (линоленового) масла [17]. Реальностью уменьшения всасывания энтероцитами ионов Ca и Mg в зависимости от содержания пищевых волокон в течение первого года жизни пока не занимались.

Метаболизм ЖК *in vivo* и влияние микробиоты. Физиологичная микрофлора, которая заселяет экологические ниши человека, начиная с полости рта и слизистой носа, важна для поддержания единения реакций метаболизма, которые непрерывно протекают *in vivo*. Микрофлора формирует высокую степень резистентности по отношению к патогенным микроорганизмам. Физиологичная микрофлора кишечника служит

барьером на пути экзогенных бактерий, ограничивая действие бактериальных токсинов — липополисахаридов (ЛПС). Нарушение функции физиологичной микрофлоры *in vivo* происходит чаще в силу двух причин: а) действия антимикробных лекарственных препаратов, главным образом антибиотиков, которые направленно (неспецифично) уничтожают виды бактерий и б) нарушения биологической функции трофологии, питания человека, реактивной перестройки микросреды, в которой компактно сосуществует масса бактерий. Количество бактерий, которые населяют структуры тела человека, более чем на порядок превышает общее количество клеток во всех паракринных сообществах и органах *in vivo*.

В сообществах микроорганизмов в физиологичной микрофлоре человека в филогенезе сформированы межклеточные сети, которые тесно переплетены взаимосвязями биологической функции трофологии и гомеостаза, а также взаимоотношениями в наработке тепловой энергии в рамках единого в филогенезе микробиоценоза. Ни один субстрат в биологической функции трофологии (питания) не реализован *in vivo* в интересах одного вида микроорганизмов. В микробиоте толстого кишечника сосуществуют бактерии более 500 видов при общей их массе в 1—3 кг. В настоящее время активно проходит формирование представлений о микробиоте кишечника, которую рассматривают как функцию «отдельного органа».

Комплекс тканей, объединенных общей функцией микробиоты и регуляторным действием кластера ферментов. Часть которых, вероятно, экспрессирована не только специализированными клетками тканей хозяина, *Homo sapiens*, но и многими геномами симбиотических бактерий. Да и митохондрии появились в бактериальных клетках в процессе симбиотических взаимоотношений с наиболее древними одноклеточными Археями [18]. Одноклеточные устойчивы к изменениям внешней (внутренней) среды организма (кишечника), но все-таки, хоть и нечасто, они попадают в ситуации, когда вынуждены менять условия устоявшихся веками в филогенезе биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и биологической функции адаптации.

В последнее время в литературе активно обсуждают возможную роль бактерий сообщества толстого кишечника (микробиоты) в катаболизме НЖК, которые не поглотили энтероциты. Привлекают внимание и более общие вопросы: а) участие микробиоты в патогенезе ожирения [19], патологии позднего пула инсулинозависимых адипоцитов подкожной жировой ткани; б) взаимосвязь микробиоты с продолжительностью жизни [20] и в) влияние микрофлоры толстого кишечника на метаболизм субстратов для наработки АТФ и тепловой энергии *in vivo*. Нет сомнения в позитивной, важной роли микрофлоры толстого кишечника в функциональных процессах *in vivo*. Микробиота толстого кишечника пациентов с нормальным индексом массы тела и с ожирением не идентична; активность липолиза в жировой ткани может зависеть от ингибирования или активации секретов, токсинов (ЛПС) отдельных видов бактерий, от состава и функции микробиоты в целом [21].

Полагают, что особенности состава микроорганизмов в толстом кишечнике физико-химическая активность бактерий может набирать разное количество тепловой энергии, влияя на окисления ЖК в клетках «бурой» жировой ткани без образования АТФ; происходит и инициирование афизиологичного состояния гипертермии. Метаболиты (токсины, ЛПС) микробиоты могут гуморальным путем изменять активность гормонзависимой липазы в клетках жировой ткани, повлиять на активность липолиза в адипоцитах и накопление ТГ в инсулинозависимых адипоцитах экспериментальных животных. Установлено, что в плазме крови нередко циркулируют афизиологичные, короткоцепочечные (разветвленные, дикарбоновые кислоты) ЖК, которые в анаэробных условиях синтезируют бактерии толстого кишечника [22].

Каннабиноиды, микробиота и метаболизм липидов в жировых клетках. Тридцатью годами ранее из тканей млекопитающих выделены вещества, которые являются эндогенными аналогами каннабиноидов растений. Это группа терпеноидных соединений — С21 эйкозаноидов, синтез их происходит из ω -6 С20: 4 арахидоновой ПНЖК. В природе их синтезируют растения семейства коноплевых; каннабиноиды — действующее начало гашиша и марихуаны. При психотропном действии 9-тетрагидроканнабинол избирательно связывается со специфичными структурами головного мозга, с каннабиноидными рецепторами. *In vivo* тоже происходит синтез эндогенных лигандов — агонистов каннабиноидных рецепторов, эйкозаноидов, производных ω -6 ПНЖК. Поскольку синтез их происходит эндогенно, их называют эндогенными каннабиноидами.

Взаимоотношение каннабиноидной системы с микробиотой — фактор регуляции проницаемости стенки толстого кишечника. Повышенная проницаемость монослоя энтероцитов в кишечнике есть причина циркуляции в крови ЛПС; они инициируют *in vivo* биологическую реакцию воспаления и на ее основе формируют синдром ИР. Более того, накоплено много фактов, согласно которым физиологичная микробиота регулирует: а) всасывание в тонком кишечнике не только короткоцепочечных ЖК, но и углеводов, полипептидов и микроэлементов; б) определяет эффективность действия пребиотиков и пробиотиков и в) устраняет нарушения в системе пищеварения, которые способны инициировать ожирение [23].

Эндоканнабиноидная система (ЭКС) — универсальная сигнальная система эйкозаноидов *in vivo*; регулирует она биологические функции только на третьем в филогенезе уровне регуляции, на уровне организма. Прежде всего это регуляция метаболизма, биологической функции адаптации после реакции стресса, включая синтез и последующую инактивацию большого числа шаперонов — белков теплового шока — и активность биологической реакции воспаления. Активация биологической функции адаптации нормализует и биологическую функцию гомеостаза. Нормализация включает: уменьшение боли и состояния тревоги, нормализацию температуры тела, синтеза гуморальных медиаторов эндокринных желез, нормализацию реакции эндотелий-зависимой вазодилатации и биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция. С уровня ядер гипоталамуса происходит реализация биологической реакции адаптации на уровне стихания эмоций и усиления аппетита.

ЭКС регулирует единение функции органов пищеварения, регуляцию липолиза в пуле ВЖК сальника и в подкожных адипоцитах, функцию лимфатической системы, ядер гипоталамуса и желез системы пищеварения [24]. ЭКС регулирует температуру тела, активность эндокринной системы, повышает тонус поперечнополосатой мускулатуры, увеличивает артериальное давление в проксимальном отделе артериального русла, подавляет состояние немотивированной тревоги и нормализует состояние булимии. У животных в экспериментах формирование алиментарного ожирения активирует ЭКС в гипоталамусе; *in vivo* активирована функция адипоцитов и липогенез в ВЖК.

В культуре адипоцитов при избытке потребления пищи эндоканнабиноиды активируют липогенез и блокируют синтез и секрецию адипонектина; обратные динамичные взаимоотношения происходят при блокаде эндоканнабиноидных рецепторов [25]. Пребиотики — компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но их активно метаболизирует (ферментирует) микрофлора толстого кишечника человека; пребиотики стимулируют рост и функцию микробиоты. Пробиотики — лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, которые содержат в составе живые микроорганизмы, представители физиологичной микрофлоры человека.

Триглицериды сливочного жира и пальмового масел. Факторы риска ГЛП. Резистентность к инсулину и ожирение. Особенность растительного, олеинового пальмового масла заключается в том, что в нем наиболее высоко содержание пальмитиновой НЖК среди всех масел. Порой эта цифра выше, чем в некоторых животных жирах, например в сливочном масле (жире). В пальмовом масле в каждом из олеиновых ТГ обязательно этерифицирована пальмитиновая как пальмитоил-олеил-олеат глицерол (ПОО), а то и две НЖК в одном ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП). Несмотря на это, кооперативные протоколы в клинике, проведенный мета-анализ не дают основания рассматривать употребление в пищу пальмового масла как реальный риск-фактор. Это в полной мере относится к: а) ГЛП и гипергликемии; б) формированию ИР и гиперинсулинемии; в) накоплению ТГ в независимых от инсулина ВЖК сальника и развитию метаболического синдрома и г) накоплению ТГ в инсулинзависимых подкожных адипоцитах с формированием ожирения.

Мета-анализ клинических протоколов показал, что пальмовое масло, которое содержит в олеиновых ТГ около 40% пальмитиновой НЖК, по сравнению со всеми растительными маслами повышает содержание ХС и ХС-ЛПНП, но не выразительно: этот показатель явно ниже столь высокого содержания в продукте пальмитиновой НЖК [7]. На основании PubMed и Cochrane Library собраны сведения о применении пациентами в клинических протоколах жиров и масел на протяжении не менее двух недель. Сопоставлены данные, полученные при потреблении с пищей пальмового масла, в сопоставлении с данными при потреблении: а) растительных масел с низким уровнем пальмитиновой НЖК; б) частично гидрогенизированного растительного масла при наличии транс-форм НЖК и животных жиров. Пальмовое масло повышает концентрацию в плазме крови ХС и ХС-ЛПНП на 0,24 ммоль/л по сравнению со всеми растительными маслами. Напомним, что ферменты липолиза и энзимы системы β-окисления ЖК *in vivo* воспринимают транс-формы МЖК, как НЖК.

По данным рандомизированных протоколов, содержание ХС и ХС-ЛПНП после поедания пальмового масла увеличилось на 27,5%. По сравнению с растительным маслом пальмовое масло инициирует и незначительное повышение ХС-ЛПВП. Пальмовое масло действительно повышает ХС-ЛПНП, однако незначительно. По сравнению с подсолнечным пальмовое масло содержит в 2—3 раза больше пальмитиновой НЖК, а увеличивает содержание в плазме крови ХС-ЛПНП лишь на 27,5%. В экспериментах на свиньях натуральное пальмовое масло уменьшает отложение ТГ в адипоцитах подкожной клетчатки. Определено это снижением биодоступности *in vivo* пальмитиновой НЖК, которая этерифицирована в олеиновых ТГ пальмового масла [26].

Особенности структуры олеиновых ТГ пальмового масла определяют низкую биодоступность пальмитиновой НЖК в экспериментах *in vivo*, в том числе менее частое и менее выраженное развитие синдрома ИР. Каковы же факторы, которые обусловили низкую биодоступность *in vivo* пальмитиновой НЖК, этерифицированной в ТГ пальмового масла. Мы полагаем, что более четкие данные можно получить при сравнении структуры ТГ и биодоступности пальмитиновой НЖК, которая этерифицирована в ТГ сливочного жира и пальмового масел. Оба масла (пальмовое и сливочное) содержат много пальмитиновой НЖК (≈ 40% пальмовое масло и ≈ 30% сливочное масло), имея выраженно разную структуру ТГ [27].

В олеиновых ТГ пальмового масла вся пальмитиновая НЖК этерифицирована с глицерином в sn-1 и sn-3; в пальмитиновых ТГ пальмитинового сливочного жира большая часть пальмитиновой НЖК этерифицирована в sn-2. Биодоступность пальмитиновой НЖК из sn-1 и sn-3 по причине позиционной специфичности панкреатической липазы всегда

снижена; энтероциты всасывают пальмитиновую НЖК пальмового масла только в форме СЖК. Биодоступность пальмитиновой НЖК *in vivo* из sn-2 всегда максимально высока; энтероциты всасывают пальмитиновую НЖК сливочного жира в форме 2-глицеромонопальмитата. Сочетание в составе растительных масел и животных жиров пальмитиновых и олеиновых ТГ влияет на параметры гидролиза ТГ в крови в ЛПОНП, определяя длительность и выраженность постпрандиальной гипертриглицеридемии.

В тонком кишечнике из ТГ сливочного жира энтероциты всасывают всю пальмитиновую НЖК. При гидролизе же пальмового масла формируется разная, во многом индивидуальная, но всегда пониженная биодоступность *in vivo* пальмитиновой НЖК для поглощения ее энтероцитами. Обусловлено это тем, что энтероциты не в полной мере всасывают пальмитиновую НЖК в форме СЖК. Чем выше в пище содержание Ca⁺⁺ и Mg⁺⁺, тем меньшее количество пальмитиновой НЖК всасывают энтероциты. Причина этого — формирование в кишечнике, в реакции пальмитиновой НЖК в форме СЖК с ионами Са и Mg с образованием пальмового мыла, пальмитата кальция и магния. Определенное количество пальмитиновой НЖК в форме СЖК теряется в кишечном содержимом, уменьшая доступность ее для всасывания энтероцитами.

При гидролизе же ТГ сливочного жира поглощение пальмитиновой НЖК всегда высоко; оно не зависит от условий, которые уменьшают биодоступность для энтероцитов пальмитиновой НЖК пальмового масла. На основании постоянно сниженного всасывания пальмитиновой НЖК энтероцитами из пальмового масла некоторые липидологи именуют пальмовое масло «тропическим вариантом» оливкового. Образующее в тонком кишечнике пальмитиновое мыло доступно для дальнейших реакций метаболизма *in vivo*. Добавление в пищу коровам пальмитата, стеарата кальция и магния повышает содержание этих ЖК в составе «конечных» липидов молока [28]. Добавление в рацион свиней НЖК, МЖК и глицерина приводит к активации синтеза ТГ, но с разной этерификацией ЖК в позиции трехатомного спирта глицерина [29].

В «конечных» липидах молока, в животном сливочном жире преобладают пальмитиновые ТГ как ОПО и ОПП и ППО, в то время как в растительном пальмовом масле доминируют олеиновые ТГ — ПОО, ООП и ПОП. Если мы еще раз посмотрим на последовательность пальмитиновых и олеиновых ТГ, на спектр индивидуальных ТГ, изоформ ТГ в плазме крови (ППП → ППО → ОПП → ОПО → ПОП → ОПП → ПОО → ОО) (66,4 — — — 22,0 0,35 18,2 — 5,5°C)

и сопоставим его с температурой плавления индивидуальных ТГ, станет ясно: а) потребление животного сливочного жира инициирует в последовательности ТГ в ЛПОНП нежелательный (метаболически, энергетически не оптимальный) сдвиг влево, в то время как б) поглощение с пищей растительного пальмового масла инициирует желательный (метаболически, энергетически позитивный) сдвиг вправо.

При употреблении в пищу избыточного количества сливочного жира происходит снижение кинетических параметров гидролиза пальмитиновых ТГ. При этом в состав сливочного жира входят ТГ с температурой плавления 66,4 → 22,0°C, в то время как точки плавления ТГ в пальмовом масле намного ниже 35,2 → 5,5°C. Из этого следует, что физиологичное действие пальмитиновых ТГ сливочного жира (сливочного масла) оказывает *in vivo* более нежелательное действие, чем олеиновые ТГ пальмового масла. Более низкая температура плавления сливочного жира (32—35°C для сливочного жира и ≈ 40°C для пальмового масла) обусловлена содержанием короткоцепочечных ЖК, включая С4: 0 бутират (масляную кислоту), которых нет в пальмовом масле.

Происходит это в крови, в составе ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ и в жировых клетках при активации

гормоназависимой липазы, одинаково как в ВЖК, так и под-кожных адипоцитах. Кроме того, пальмитиновую НЖК митохондрии медленно, даже при функции специфичного транспортера — карнитинпальмитоил ацилтрансферазы, проводят через внутреннюю мембрану и подвергают β -окислению в матриксе с константой скорости реакции намного ниже, чем при окислении ω -6 С18: 1 экзогенной олеиновой МЖК, тем более эндогенной, синтезированной из глюкозы ω -9 С18: 1 олеиновой МЖК. Как это ни покажется необычным, но использование клетками *in vivo* растительного пальмового масла в качестве субстрата для наработки митохондриями АТФ более эффективно, чем при потреблении животного сливочного жира.

Высокое содержание пальмитиновых ТГ как ОПП, ППО и ОПО, характерно *in vivo* только для молока; биологией оно предназначено для питания только новорожденного в первые месяцы постнатальной жизни. Это характерно для всех млекопитающих; это условие оптимальной реализации биологической функции трофологии (питания) биологической реакции экзотрофии и биологической функции продолжения вида. Продиктовано оно необходимостью обеспечить всасывание энтероцитами в тонком кишечнике всех ЖК, олеиновой, пальмитиновой, небольшого количества ННЖК и ПНЖК молока. Только в sn-2 пальмитиновых ТГ можно обеспечить всасывание энтероцитами основной массы пальмитиновой НЖК, предотвращая образования пальмитиновой и стеариновой НЖК («мыла») с двухвалентными катионами [30].

Биология не дала согласия на превращение вида *Homo sapiens* из млекопитающего в разряд млекопитающих. Афизиологично в течение всей жизни питаться молоком. Биологией оно предназначено только для питания новорожденных в течение краткого постнатального периода. И если для новорожденного критично потерять в кишечнике даже часть пальмитиновой НЖК материнского молока, у взрослого нет необходимости увеличить содержание *in vivo* пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ [31]. Обогащение рациона взрослого человека молочной пищей всегда увеличит поступление в клетки пальмитиновых ТГ и пальмитиновой НЖК [32].

В современной популяции *Homo sapiens* высокая частота сердечно-сосудистой патологии формируется в реализации биологической функции адаптации в ответ на действие афизиологичных факторов внешней среды. Наиболее часто это выражается в а) избыточном потреблении физиологичной по всем параметрам пищи; б) избытке в пище животных жиров [33]; в) поступлении с пищей большого количества НЖК, главным образом пальмитиновой НЖК и транс-форм МЖК; г) выраженном нарушении переноса к клеткам НЖК + МЖК в составе ЛПОНП и поглощения клетками глюкозы; д) блокаде биодоступности для клеток ННЖК + ПНЖК и д) нарушении *in vivo* биологической реакции метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция.

Уменьшение в оптимальной по количеству пище взрослых содержания животного, пальмитинового молочного жира (сливочного масла) путем замещения его растительным олеиновым, пальмовым маслом физико-химически и биологически обосновано. В растительном, олеиновом пальмовом масле: а) существенно выше, чем в сливочном жире, содержание олеиновой МЖК и олеиновых ТГ; б) выражено снижена биодоступность пальмитиновой НЖК в форме СЖК для всасывания (поглощения) ее энтероцитами тонкого кишечника и в пальмовом масле; в) не бывает в отличие от гидрогенизированных маргаринов транс-форм НЖК. Правда, в растительном пальмовом, олеиновом масле содержится мало короткоцепочечных ЖК (С4-С6), оно не обладает вкусовыми качествами, в нем мало ННЖК и практически нет ω -6 ПНЖК. Однако для взрослого человека при разнообразии пищи большого значения это не имеет. С позиций общей биологии, физической химии, желательнее, чтобы взрослые, особенно пожилые люди, сумели отказаться от потребления сливочного жира (масла)

и уменьшили потребление продуктов с высоким содержанием пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ: говядины, сметаны, сыров. Это будет еще одним шагом в профилактике метаболических пандемий (атеросклероз и атероматоз, метаболический синдром, резистентность к инсулину и ожирение) у большинства людей, у которых при оптимальном количестве потребляемой пищи еще сохраняется *in vivo* повышенное количество экзогенной и эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 5—17, 19—22, 24—33 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М.: ИНФРА; 2016.
4. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2008.
18. Малахов В.В. Новый взгляд на происхождение хордовых. *Природа*. 1982; (5): 485—99.
23. Каджарян В.Г., Соловьев А.О., Бидзия П.П. Эндогенная каннабиноидная система: роль в развитии эндокринной патологии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013; (2): 62—6.

Поступила 02.03.16

REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabet]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Lasa A., Schweiger M., Kotzbeck P., Churruga I., Simón E., Zechner R. et al. Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. *J. Nutr. Biochem*. 2012; 23(4): 379—84.
3. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Fatty Acids, Triglycerides, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia, and Insulin (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment foundations) [Zhirnye kisloty, triglyceridy, gipertriglyceridemiya, giperglikemiya i insulin]. Moscow: INFRA; 2016. (in Russian)
4. Titov V.N. Clinical Chemistry Fatty Acids, Lipids and Lipoproteins [Klinicheskaya biokhimiya zhirnykh kislot, lipidov i lipoproteinov]. Moscow-Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. (in Russian)
5. Yao M., Lien E.L., Capeding M.R., Fitzgerald M., Ramanujam K., Yuhua R. et al. Effects of term infant formulas containing high sn-2 palmitate with and without oligofructose on stool composition, stool characteristics, and bifidogenicity. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2014; 59(4): 440—8.
6. Giammanco A., Cefalu A.B., Noto D., Averna M.R. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Front. Physiol*. 2015; 6: 61—70.
7. Sun Y., Neelakantan N., Wu Y., Lote-Oke R., Pan A., van Dam R.M. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials. *J. Nutr*. 2015; 145(7): 1549—58.
8. Odi A.O., Ofori S., Maduka O. Palm oil and the heart: A review. *World J. Cardiol*. 2015; 7(3): 144—9.
9. Onyeali E.U., Onwuchekwa A.C., Monago C.C., Monanu M.O. Plasma lipid profile of vaster albino rats fed palm oil supplemented diets. *Int. J. Biol. Chem. Sci*. 2010; 10:1—7.
10. Lopez C., Cauty C., Guyomarc'h F. Organization of lipids in milks, infant milk formulas and various dairy products: role of technological processes and potential impacts. *Dairy.Sci. Technol*. 2015; 95(6): 863—93.
11. Bourlieu C., Michalski M.C. Structure-function relationship of the milk fat globule. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18(2): 118—27.
12. Nowacki J., Lee H.C., Lien R., Cheng S.W., Li S.T., Yao M. et al. Stool fatty acid soaps, stool consistency and gastrointestinal tolerance in term infants fed infant formulas containing high sn-2 palmitate with or without oligofructose: a double-blind, randomized clinical trial. *Nutr. J*. 2014; 13: 105—15.
13. Takada R., Satomi Y., Kurata T., Ueno N., Norioka S., Kondoh H. et

- al. Monounsaturated fatty acid modification of Wnt protein: its role in Wnt secretion. *Dev. Cell.* 2006; 11(6): 791—801.
14. Luriena-Martinez M.A., Palacios C., Vivar-Quintana A.M., Revilla I. Effect of the addition of calcium soap to ewes' diet on fatty acid composition of ewe milk and subcutaneous fat of suckling lambs reared on ewe milk. *Meat. Sci.* 2010; 84(4): 677—83.
 15. Limanovitz I., Davidson K., Davidson K., Eliakim A., Dolfin T., Bar-Yoseph F. et al. The effects of infant formula beta-palmitate structural position on bone speed of sound, anthropometrics and infantile colic: a double-blind, randomized control trial. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2011; 52: E215—6.
 16. Koo W.W., Hammami M., Margeson D.P., Nwaesei C., Montalto M.B., Lasekan J.B. Reduced bone mineralization in infants fed palm olein-containing formula: a randomized, double-blinded, prospective trial. *Pediatrics.* 2003; 111(5 Pt.1): 1017—23.
 17. Zhong X., Gao S., Wang J.J., Dong L., Huang J., Zhang L.L. et al. Effects of linseed oil and palm oil on growth performance, tibia fatty acid and biomarkers of bone metabolism in broilers. *Br. Poult. Sci.* 2014; 55(3): 335—42.
 18. Malakhov V.V. A new look at the origin of chordates. *Priroda.* 1982; (5): 485—99. (in Russian)
 19. Esteve E., Ricart W., Fernandez-Reel J.M. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14(5): 483—90.
 20. Enot D.P., Niso-Santano M., Durand S., Chery A., Pietrocola F., Vaccelli E. et al. Metabolomic analyses reveal that anti-aging metabolites are depleted by palmitate but increased by oleate in vivo. *Cell Cycle.* 2015; 14(15): 2399—407.
 21. Moreira A.P., Teixeira F.S., do Peluzio G., de Alfenas C.G. Gut microbiota and the development of obesity la microbiota intestinal y el desarrollo de la obesidad. *Nutr. Hosp.* 2012; 27(5): 5887.
 22. Shen J., Obin M.S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34(10): 39—58.
 23. Kadzharyan V.G., Solov'yuk A.O., Bidzilya P.P. The endogenous cannabinoid system: a role in the development of endocrine pathology. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; (2): 62—6. (in Russian)
 24. Smith P.F., Ashton J.C., Darlington C.L. The endocannabinoid system: A new player in the neurochemical control of vestibular function? *Audiol. Neurootol.* 2006; 11(4): 207—12.
 25. Robson P. Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005; 168: 719—56.
 26. Ponnampalam E.N., Lewandowski P., Nesaratnam K., Dunshea F.R., Gill H. Differential effects of natural palm oil, chemically- and enzymatically-modified palm oil on weight gain, blood lipid metabolites and fat deposition in a pediatric pig model. *Nutr. J.* 2011; 10: 53—9.
 27. Nagai T., Watanabe N., Yoshinaga K., Mizobe H., Kojima K., Kuroda I. et al. Abundances of Triacylglycerol Positional Isomers and Enantiomers Comprised of a Dipalmitoylglycerol Backbone and Short- or Medium-chain Fatty Acids in Bovine Milk Fat. *J. Oleo. Sci.* 2015; 64(9): 943—52.
 28. Loften J.R., Linn J.G., Drackley J.K., Jenkins T.C., Soderholm C.G., Kertz A.F. Invited review: palmitic and stearic acid metabolism in lactating dairy cows. *J. Dairy. Sci.* 2014; 97(8): 4661—74.
 29. Segura J., Cambero M.I., Cámara L., Lorient C., Mateos G.G., López-Bote C.J. Effect of sex, dietary glycerol or dietary fat during late fattening, on fatty acid composition and positional distribution of fatty acids within the triglyceride in pigs. *Animal.* 2015; 9(11): 1904—11.
 30. Bar-Yoseph F., Lifshitz Y., Cohen T. Review of sn-2 palmitate oil implications for infant health. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2013; 89(4): 139—43.
 31. Krishnan S., Cooper J.A. Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. *Eur. J. Nutr.* 2014; 53(3): 691—710.
 32. Kien C.L., Matthews D.E., Poynter M.E., Bunn J.Y., Fukagawa N.K., Crain K.I. et al. Increased palmitate intake: higher acylcarnitine concentrations without impaired progression of β -oxidation. *J. Lipid Res.* 2015; 56(9): 1795—807.
 33. Schwingshacks L., Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013; 113(12): 1640—61.

© Т.И. КОТКИНА, В.Н. ТИТОВ, 2014

УДК 612.015:547.295

Т.И. Коткина, В.Н. Титов

ПОЗИЦИОННЫЕ ИЗОМЕРЫ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В МАСЛАХ, ЖИРАХ И аПОВ-100 ЛИПОПРОТЕИНАХ. ПАЛЬМИТИНОВЫЙ И ОЛЕИНОВЫЙ ВАРИАНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ – СУБСТРАТОВ ДЛЯ НАРАБОТКИ ЭНЕРГИИ

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

Сходство состава жирных кислот (ЖК) в триглицеридах (ТГ), даже полное, означает не только их функциональное единение, но даже сходства их физико-химических свойств. Этерификация ЖК в разных позициях трехатомного глицерина разделяет ТГ на пальмитиновые и олеиновые субстраты для наработки клетками энергии. Кинетические параметры биохимических реакций при пальмитиновом варианте метаболизма ЖК всегда низкие; миоциты в биологической реакции экзотрофии испытывают дефицит экзогенных ЖК, который in vivo приходится постоянно, компенсаторно восполнять путем активации биологической реакции эндотрофии – усиления липолиза в адипоцитах. Биологическая роль инсулина (ИНС) – не допускать формирования in vivo пальмитинового варианта метаболизма насыщенных и моноеновых ЖК. Необходимость при этом состоянии активировать липолиз и повысить в плазме крови концентрацию неэтерифицированных ЖК формирует синдром резистентности к ИНС. Избыток в пище пальмитиновой ЖК и недостаток ИНС оказывают in vivo однонаправленное афизиологичное действие. Формирование пальмитинового варианта метаболизма субстратов энергии – часть патогенеза атеросклероза, метаболического синдрома, ожирения, неалкогольной жировой инфильтрации печени и отчасти эссенциальной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: жирные кислоты, триглицериды, метаболизм

T.I. Kotkina, V.N. Titov

THE POSITIONAL ISOMERS OF TRIGLYCERIDES IN OILS, FATS AND APOB-100 LIPOPROTEINS: PALMITIC AND OLEIC MODES OF METABOLISM JF FATTY ACIDS-SUBSTRATES FOR ENERGY ACQUIRING

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

Even total resemblance of content of fatty acids in triglycerides has both no standing for their functional unity nor even identity of their physical chemical characteristics. The etherification of fatty acids in various positions of three-atomic glycerin separates triglycerides on palmitic and oleic substrates for energy acquiring by cells. The kinetic parameters of biochemical reactions under palmitic mode of metabolism of fatty acids are always low. The myocytes in biological reaction of exotrophy experience deficiency of exogenous fatty acids which in vivo is to permanently supply through activation of biological reaction of endotrophy - enhancement of lipolysis in adipocytes. The biological role of insulin is to prevent formation in vivo of palmitic mode of metabolism of saturated and monoenic fatty acids. Under this condition, the necessity to activate lipolysis and to increase in blood plasma concentration of unesterified fatty acids forms syndrome of resistance to insulin. The surplus of palmitic fatty acid in food and deficiency of insulin show in vivo unidirectional aphysiologic action. The formation of palmitic mode of metabolism of energy substrates - portion of pathogenesis of atherosclerosis, metabolic syndrome, obesity, non-alcoholic fatty infiltration of liver, and partially essential arterial hypertension.

Key words: fatty acid, triglyceride, metabolism

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru

Когда произошло формирование одноклеточных организмов, да и у многоклеточных холоднокровных животных, разные по физико-химическим свойствам жирные кислоты (ЖК) и спирт холестерин (ХС) стали факторами длительной и краткосрочной адаптации к температуре окружающей сре-

ды. При формировании первых одноклеточных животных, во исполнение функции краткосрочной адаптации, все клетки животных стали синтезировать ХС. Этот синтез отработан на самых ранних ступенях филогенеза. В те периоды, когда внешняя среда для жизни становилась неблагоприятной, клетки от нее отгораживались, реализуя биологическую функцию краткосрочной адаптации. Для этого они синтезировали ХС *in situ de novo* из ацетата, вставляли ХС в плазматическую мембрану между молекулами фосфатидилхолинов (реакция конденсации), делали мембрану малопроницаемой и отгораживались от внешней среды. Вероятно, это была одна из функциональных, краткосрочных реакций биологической функции адаптации, используя которую, одноклеточные организмы выживали в сложных условиях, вплоть до смены внешней для них окружающей среды в мировых океанах. Когда условия среды возвращались в прежнее состояние, клетки избавлялись от ХС, выводя его во внешнюю среду. В силу этого с самых ранних ступеней филогенеза, с уровня ауторегуляции, каждая из клеток сама синтезирует ХС *quantum sates*. Эти механизмы сохранили все клетки и в многоклеточном организме, поэтому у приматов и человека ни одна из клеток не нуждается в подвозе ХС; от каждой клетки синтезированный ХС надо отвезти. Эту функцию сотни миллионов лет исполняют филогенетически наиболее ранние липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Тот же ХС, который содержит апоВ-100-липопротеины (ЛП), – это перенос к клеткам ЖК в форме эфиров со спиртом ХС. В апоВ-100-липопротеинах низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) ХС исполняет транспортную функцию – функцию упаковочного материала [1].

Затрудняет понимание функции индивидуальных ЖК и химическая классификация ЖК; она не в полной мере устраивает клиницистов биохимиков. В химии ЖК подразделяют на насыщенные (н-ЖК), которые не имеют двойных связей (ДС, $-C=C-$), мононенасыщенные, моноеновые (моно-ЖК), которые имеют одну ДС и полиеновые (поли-ЖК), – более одной ДС. Мы предлагаем использовать биологическую классификацию ЖК, которая основана на том, для каких целей клетки *in vivo* используют ЖК. С позиций общей биологии (и медицины) мы рационально подразделяем ЖК на н-ЖК, моно-ЖК с одной ДС, ненасыщенные ЖК (нена-ЖК) с двумя и тремя ДС и поли-ЖК с 4, 5 и 6 ДС. Большая часть н-ЖК и моно-ЖК *in vivo* – субстраты для окисления в митохондриях и выработки энергии, синтеза АТФ. Содержание С 16:0 пальмитиновой (Пальм) н-ЖК и С 18:1 олеиновой моно-ЖК в пище, кишечнике, в печени и в составе ЛП всех классов на порядок больше, чем остальных ЖК. В меньшем количестве Пальм н-ЖК исполняет и структурную функцию, являясь компонентом фосфолипидов (ФЛ); Пальм н-ЖК входит в состав всех ФЛ. Нена-ЖК с 2 и 3 ДС (С 18:2 линолевая и С 18:3 линоленовая ЖК) исполняют *in vivo* структурные функции, являясь компонентами большинства классов ФЛ, и клетки не используют их в качестве субстрата при синтезе АТФ. Поли ЖК С 20:4 арахидоновая (Арахи), С 20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза) и С 22:6 докозагексаеновая (Докоза), которые поступают с пищей в небольшом количестве, клетки используют для осуществления регуляторных функций [2]: синтеза биологически активных эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены) и регуляторных аминокислот [3]. Даже среднепечечные (СЦ) ЖК в форме неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) и липидов являются сигнальными молекулами в реализации физиологических функций [4]. Короткоцепочечная ЖК С 4:0 бутират (масляная ЖК) при этерификации ее в sn-1 фосфатидилхолина вместе Пальм н-ЖК превращает структурный ФЛ в гуморальный медиатор – фактор активации тромбоцитов [5].

1. *Жирные кислоты и реакция длительной адаптации.* Длительную адаптацию клеток к климатическим условиям осуществляют и клетки растений. В течение периода вегетации однолетние, двухлетние или многолетние растения син-

тезируют ЖК только в период созревания семян (плодов), запасая в них ЖК в форме неполярных триглицеридов (ТГ). Во все остальные периоды вегетации клетки растений запасают глюкозу (ГЛЮ) в форме гидрофильного полимера крахмала. ТГ семян, по сути, являются конечными липидами и предназначены для обеспечения энергией начальных этапов развития будущего зародыша и прорастания семян. В зависимости от климатических условий растения депонируют (запасают) в семенах разные по физико-химическим параметрам ЖК и в разном количестве. Некоторые из растений мы называем масличными; культивируем их и используем ЖК в форме неполярных ТГ в пище как растительные масла. При этом климатические условия произрастания растений, температура окружающей среды во многом определяют как количество, так и физико-химические свойства запасаемых в семенах ЖК и ТГ. В холодных условиях сине-зеленые и красные водоросли северных морей содержат в тканях длинноцепочечные и поли-ЖК с большим числом ДС. Это ω -3 С 20:5 Эйкоза и ω -3 С 22:6 Докоза – эссенциальные полиеновые ЖК (ЭС поли-ЖК). Рыбы, как и животные, не могут синтезировать ЭС поли-ЖК; они получают их из водорослей или по пищевой цепи, поедая животный планктон [6].

Состав ЖК и ТГ растительного происхождения является более стабильным по сравнению с таковым у животных; у растений все ЖК синтезированы эндогенно. Животным с самых ранних ступеней филогенеза всегда необходимы ЭС поли-ЖК, которые могут синтезировать только растения. В эволюции растений можно проследить закономерности, согласно которым постепенно происходила замена твердых ТГ с высокой температурой плавления на жидкие ТГ – масла, которые затвердевают при температуре ниже 0°C. В животном же мире наоборот: жидкие масла, в виде которых происходило запасание ЖК у холоднокровных рыб (рыбий жир), постепенно у морских животных и особенно у млекопитающих на земле становятся более тугоплавкими [7]. Уже у теплокровного тюленя, который питается рыбой, содержание Пальм н-ЖК в составе ТГ увеличивается; белый медведь запасает ТГ в форме полужидкой субстанции, полужира/полу-масла. Это определено включением в ТГ ω -3 ЭС поли-ЖК.

На суше ω -3 ЖК синтезируют только несколько видов растений: мох ягель, который поедают северные олени; лен и рапс, которые выращивают в странах Северной Европы и в России как масличные культуры. Они содержат ω -3 С 18:3 α -линоленовую нена-ЖК; все остальные кислоты на суше по расположению ДС в цепи атомов углерода относят к ω -6 ЖК, включая С 18:3 γ -линоленовую нена-ЖК и С 18:2 ω -6 линолевую нена-ЖК. К слову сказать, ω -6 С 18:2 линолевая нена-ЖК является ЭС для всех без исключения животных клеток. И если для крыс достаточно получить с пищей С 18:2 линолевую нена-ЖК, из которой они, используя реакции элонгации и десатурации, синтезируют линоленовую и Арахи, то для человека ЭС являются все ЖК с числом ДС более одной: С 18:2 линолевая, С 18:3 линоленовая, С 20:4 Арахи, С 20:5 Эйкоза и С 22:6 Докоза ЖК. Содержат растительные масла и Пальм С 16:0 н-ЖК, но не более 10–15% количества ЖК; это характерно также для водорослей, планктона и рыбьего жира. Рапс, который выращивают как масличную культуру в скандинавских странах с умеренно холодным климатом, содержит в масле кроме ω -3 С 18:3 α -линоленовой нена-ЖК и ω -13 С 22:1 эруковую ЖК [8], (табл. 1).

Чем южнее произрастают растения, тем меньше число ДС имеют ЖК, которые этерифицированы в ТГ семян и плодов и меньшим становится число атомов углерода в цепи. По мере повышения температуры окружающей среды уменьшается ненасыщенность ЖК (число ДС) и укорачивается длина их цепи. Наиболее “северным” маслом, которое употребляют в пищу, является льняное. Оно содержит 5% С 16:0 Пальм н-ЖК, 2% С 18:0 стеариновой н-ЖК, 39% С 18:1 олеиновой моно-ЖК, 19% С 18:2 линолевой и 35% С 18:3 α -линоленовой нена-ЖК. Несколько “южнее” рапсовое мас-

Таблица 1

Жиры кислоты, входящие в состав триглицеридов растительных масел (в % по массе)

Масло	Насыщенные кислоты				Ненасыщенные кислоты			
	миристиновая С 14:0	пальмитиновая С 16:0	стеариновая С 18:0	арахидиновая С 20:0	олеиновая С 18:1	эруковая С 22:1	линолевая С 18:2	линоленовая С 18:3
Арахисовое	–	6–11	4,5–6,2	2,3–4,9	40–66	–	18–33	–
Горчичное	0,5	–	–	–	25–28	50	14,5–0	3,0
Какао (бобы)	–	23–25	31–34	–	39–43	–	2	–
Кедровое	–	10–16	–	–	36	–	36–38	18–28
Кокосовое	16,5–20	4,3–7,5	0,8–5	–	2–10,3	–	1	–
Конопляное	–	4,5*	–	–	6–16	–	65	15–20
Кукурузное	–	7,7	3,5	0,4	41–45	–	41–48	–
Кунжутное	–	7,7	4,6	0,4	35–48	–	37–44	–
Льняное	–	9–11*	–	–	13–29	–	15–30	44
Облепиховое	–	11–12*	–	–	23–42	–	32–36	14–27
Оливковое	Следы	7–10	2,4	0,1–0,2	54–81	–	15	–
Пальмовое	–	39–47	8–10	–	32–37	–	5–18	–
Пальмоядровое	14–18	7–9	1–7	–	10–19	–	45–48	–
Подсолнечное	1	6–9	1,6–4,6	0,7–0,9	24–40	–	46–72	1
Рапсовое	1,5	–	1,6	1,5	20–25	56–65	14	2–3
Соевое	–	2,4–6,8	4,4–7,3	0,4–1	20–30	–	44–60	5–14
Хлопковое	0,3–0,5	20–22	2	0,1–0,6	30–35	–	42–44	34–44

Примечание. Подсолнечное масло содержит также 80–90% триглицеридов рицинолевой кислоты; кокосовое и пальмоядровое масла содержат соответственно 10–22 и 8–13% триглицеридов карбонной, капроловой и каприновой кислот, 45–51 и 50–55% триглицеридов лауриновой кислоты; * – суммарное содержание пальмитиновой и стеариновой кислот.

ло, которое содержит меньше линоленовой нена-ЖК с 3 ДС и больше линолевой нена-ЖК с 2 ДС, олеиновой моно-ЖК при столь же низком содержании Пальм и стеариновой н-ЖК. В средней полосе России масло подсолнечника содержит следы ω -3 α -линоленовой и ω -6 γ -линоленовой нена-ЖК, много ω -6 линолевой нена-ЖК и ω -6 С 18:1 олеиновой моно-ЖК. Масло подсолнечника, выращенное на Кубани, не содержит линоленовой ЖК, в ней меньше С 18:2 линолевой нена-ЖК и больше олеиновой моно-ЖК при низком содержании Пальм н-ЖК. Основу соевого и кукурузного масла составляет все та же линолевая нена-ЖК и Пальм н-ЖК при повышенном содержании олеиновой моно-ЖК. Масло арахиса как бобовой культуры содержит в основном ω -6 С 18:2 линолевую нена-ЖК, в нем имеется С 20:1 арахидиновая моно-ЖК и несколько процентов ω -6 С 20:4 Арахиди поли-ЖК [9]. В необходимом человеку количестве Арахиди поли-ЖК содержат только продукты животного происхождения – куриные яйца и свиное подкожное сало, но не внутренний свиной жир.

В более южных областях масло хлопчатника содержит меньше ω -6 С 18:2 линолевой нена-ЖК, более высоко в нем содержание С 18:0 стеариновой и С 18:1 олеиновой моно-ЖК при низкой концентрации Пальм н-ЖК. В странах Средиземноморья, где основной масличной культурой является оливковое дерево, масло из плодов оливы на 80–85% состоит из ω -6 С 18:1 олеиновой моно-ЖК при минимальном содержании Пальм. В пустыне Сахара и странах Центральной Африки основным маслом является пальмовое; от него Пальм н-ЖК и получила свое название; содержание его достигает 50%. Получают масло из орехов пальмового дерева; это половину Пальм н-ЖК в форме трипальмитата (пальмитоилпальмитоилпальмитат – ППП), пальмитоилпальмитоил-олеата (ППО), олеилпальмитоил-олеата (ОПО) и более коротких н-ЖК. В экваториальных странах из кокосовых

орехов получают кокосовое масло, основу которого составляют не длинноцепочечные, а СЦ ЖК: С 10:0, С 12:0 лауриновая и С 14:0 миристиновая н-ЖК. Выделять из растений пальмовое масло дешевле, чем получать животные жиры из молока. Поэтому пальмовое масло стали добавлять в молочные продукты, что можно назвать реализацией “химического оружия пищевого”. Такие масла используются в пище жителей Юго-Восточной Азии, у которых нет столь распространенного в иных популяциях ожирения. Все растительные масла являются сложными смесями ТГ не только в отношении разнообразия этерифицированных ЖК, но и позиционного их расположения. В крови человека методом хроматографии и масс-спектрометрии определено 45 вариантов индивидуальных ТГ с разным расположением ЖК в позициях sn-1 (α), sn-2 (β) и sn-3 (γ) трехатомного спирта глицерина [10]. В биохимии растений количество индивидуальных ТГ является большим [11].

2. Особенности всасывания в энтероцитах позиционных изомеров ТГ. Даже полное сходство состава ЖК в ТГ означает не только их функциональное единение, но даже схожести их физико-химических свойств [7]. Состав ЖК в ТГ и этерификации их с разными спиртовыми группами глицерина разделяют ТГ на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Это определено тем, какая ЖК этерифицирована в sn-2, β -позиции трехатомного спирта глицерина, которая не подвергается гидролизу при действии позиционно специфичной панкреатической липазы и которую энтероциты всасывают не в форме НЭЖК, а как 2-моноацилглицерин. Предуоденальные липазы (лингвальной и желудочной) частично гидролизуют ЖК преимущественно из sn-3 и только в коротких ТГ, в которых со спиртом глицерином этерифицированы СЦ ЖК [12]. Это особенно важно для детей при вскармливании материнским молоком, когда всасывание ЖК начинается раньше перехода ТГ женского молока в состав дуоденального содержимого, а также при патологии поджелудочной железы. В виде трех частей энтероциты всасывают каждую молекулу ТГ; в этом процессе задействованы желчные кислоты, активные эндогенные детергенты. Гидролизу подвергаются длинноцепочечные ЖК, которые этерифицированы не только со спиртом глицерином, ЭС поли-ЖК, этерифицированные по большей части со спиртом ХС [13]. Если при патологии печени и поджелудочной железы липолиз ТГ и эфиров ХС не происходит, ЖК теряются с калом. При этом *in vivo* формируется алиментарный дефицит ЭС поли-ЖК и начинается компенсаторный синтез афизиологичных эйкозаноидов (простагландинов, простагландинов и лейкотриенов) клетками *in situ* из ω -6 С 20:3 дигомо- γ -линоленовой нена-ЖК. Это и является причиной постепенного формирования атеросклероза. Короткие же ТГ панкреатическая липаза гидролизует полностью – до НЭЖК и глицерина [14].

После поглощения энтероцитами в эндоплазматической

резистентности к ИНС. Вероятно, ограничение в пище пациентов с диабетом содержания Пальм н-ЖК является не менее важным, чем ограничение углеводов. При этом нарушение *in vivo* биодоступности н-ЖК + моно-ЖК для скелетных миоцитов, недостаток ИНС и избыток Пальм н-ЖК оказывают однонаправленное физиологическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tumov B.H.* Становление в филогенезе поглощения клетками жирных кислот. Успехи современной биологии. 1999; 119 (6): 603–14.
2. *Balalubramanian K., Schroit A.J.* Aminophospholipid asymmetry: a matter of life and death. *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65: 701–34.
3. *Schlegel R.A., Williamson P.* Phosphatidylserine, a death knell. *Cell. Death. Differ.* 2001; 8 (6): 551–63.
4. *Hara T., Hirasawa A., Ichimura A.* et al. Free fatty acid receptors FFAR1 and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders. *J. Pharm. Sci.* 2011; 100 (9): 3594–601.
5. *Wymann M.P., Schneider R.* Lipid signaling in disease. *Nature.* 2008; 9: 162–76.
6. *Hirasawa A., Hara T., Ichimura A., Tsujimoto G.* Free fatty acid receptors and their physiological role in metabolic regulation. *Yakugaku. Zasshi.* 2011; 131 (12): 1683–9.
7. *Верецагин А.Г.* Биохимия триглицеридов. М.; 1975.
8. *Скирухин И.М., Волгарев М.Н., ред.* Справочник. Химический состав пищевых продуктов. М.: Агропромиздат; 1987.
9. *Хасанов В.В., Рыжова Г.Л., Дычко К.Ф., Куряева Т.Т.* Состав жирных кислот и стероидов растительных масел. Химия растительного сырья. 2006; 3: 27–31.
10. *Adlof R.* Analysis of triacylglycerol and fatty acid isomers by low-temperature silver-ion high performance liquid chromatography with acetonitrile in hexane as solvent: limitations of the methodology. *J. Chromatogr. A.* 2007; 1148 (2): 256–9.
11. *Kalo P., Kemppinen A., Ollilainen V.* Determination of triacylglycerols in butterfat by normal-phase HPLC and electrospray-tandem mass spectrometry. *Lipids.* 2009; 44 (2): 169–95.
12. *Hamosh M.* A review. Fat digestion in the newborn: role of lingual lipase and preduodenal digestion. *Pediatr. Res.* 1979; 13: 615–22.
13. *Myher J.J., Kuksis A., Yang L.Y.* Stereospecific analysis of menhaden oil triacylglycerols and resolution of complex polyunsaturated diacylglycerols by gas-liquid chromatography on polar capillary columns. *Biochem. Cell. Biol.* 1990; 68: 336–44.
14. *Christensen M.M., Lund S.P., Simonsen L.* et al. Dietary structured triacylglycerols containing docosahexaenoic acid given from birth affect visual and auditory performance and tissue fatty acid profiles of rats. *J. Nutr.* 1998; 128: 1011–7.
15. *Peairs A.D., Rankin J.W., Lee Y.W.* Effects of acute ingestion of different fats on oxidative stress and inflammation in overweight and obese adults. *Nutr. J.* 2011; 10: 122–34.
16. *Bernard A., Carlier H.* Absorption and intestinal catabolism of fatty acids in the rat: effect of chain length and unsaturation. *Exp. Physiol.* 1991; 76: 445–55.
17. *Tumov B.H.* Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функции питания и эндозеологии. Успехи современной биологии. 2009; 129 (2): 124–43.
18. *Porsgaard T., Hoy C.E.* Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J. Nutr.* 2000; 130: 1619–24.
19. *Heath R.B., Karpe F., Milne R.W.* et al. Selective partitioning of dietary fatty acids into the VLDL TG pool in the early postprandial period. *J. Lipid Res.* 2003; 44: 2065–72.
20. *Fidge N.H., McCullagh P.J.* Studies on the apoproteins of rat lymph chylomicrons: characterization and metabolism of a new chylomicron-associated apoprotein. *J. Lipid Res.* 1981; 22: 138–46.
21. *Chernenko G.A., Barrowman J.A., Kean K.T.* et al. Intestinal absorption and lymphatic transport of fish oil (MaxEPA) in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 1989; 1004: 95–102.
22. *Gotoh N., Matsumoto Y., Yuji H.* et al. Characterization of non-encapsulated polymeric ODS column for the separation of triacylglycerol positional isomers. *J. Oleo. Sci.* 2010; 59 (2): 71–9.
23. *Ruiz-Gutierrez V., Morgado N., Prada J.L.* et al. Composition of human VLDL triacylglycerols after ingestion of olive oil and high oleic sunflower oil. *J. Nutr.* 1998; 128: 570–6.
24. *Botham K.M., Avella M., Cantafora A., Bravo E.* The lipolysis of chylomicrons derived from different dietary fats by lipoprotein lipase in vitro. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1349: 257–63.
25. *Weber N., Klein E., Mukherjee K.D.* Stereospecific incorporation of palmitoyl, oleoyl and linoleoyl moieties into adipose tissue triacylglycerols of rats results in constant sn-1:sn-2:sn-3 in rats fed rapeseed, olive, conventional or high oleic sunflower oils, but not in those fed coriander oil. *J. Nutr.* 2003; 133: 435–41.
26. *Kasai M., Nosaka N., Maki H.* et al. Effect of dietary medium- and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2003; 12 (2): 151–60.
27. *Palou M., Sanchez J., Priego T.* et al. Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding. *J. Nutr. Biochem.* 2010; 21 (1): 23–33.
28. *Denstadli V., Bakke A.M., Berge G.M.* et al. Medium-chain and long-chain fatty acids have different postabsorptive fates in atlantic salmon. *J. Nutr.* 2011; 141 (9): 1618–28.
29. *Osso F.S., Moreira A.S., Teixeira M.T.* et al. Trans fatty acids in maternal milk lead to cardiac insulin resistance in adult offspring. *Nutrition.* 2008; 24 (7–8): 727–32.
30. *Zampelas A., Williams C.M., Morgan L.M.* et al. The effect of triacylglycerol fatty acid positional distribution on postprandial plasma metabolite and hormone responses in normal adult men. *Br. J. Nutr.* 1994; 71 (3): 401–10.
31. *Tumov B.H., Луцицын Д.М.* Этерификация жирных кислот спиртами и функциональная роль полярных и неполярных липидов в кровотоке. Двойные связи жирных кислот липидов в липопротеинах. Клиническая лабораторная диагностика. 2003; 1: 4–10.
32. *Болдырев А.А., Кяйвяряйнен Е.И., Илюха В.А.* Биомембранология: Учебное пособие для студентов. Петрозаводск; 2006.
33. *Ariyama H., Kono N., Matsuda S.* et al. Decrease in membrane phospholipids unsaturation induces unfolded protein response. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (29): 22 027–35.
34. *Yli-Jokipii K., Kallio H., Schwab U.* et al. effects of palm oil and transesterified palm oil on chylomicron and VLDL triacylglycerol structures and postprandial lipid response. *J. Lipid Res.* 2001; 42: 1618–25.
35. *Svensson J., Rosengquist A., Ohlsson L.* Postprandial lipid responses to an alpha-linolenic acid-rich oil, olive oil and butter in women: a randomized crossover trial. *Lipids Health. Dis.* 2011; 10: 106–16.
36. *Malone M., Evans J.* Determining the relative amounts of positional isomers in complex mixtures of triglycerides using reversed-phase high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Lipids.* 2004; 39 (3): 273–84.
37. *Rachek L.I., Musiyenko S.I., LeDoux S.P., Wilson G.L.* Palmitate induced mitochondrial deoxyribonucleic acid damage and apoptosis in 16 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2007; 148 (1): 293–9.
38. *Tumov B.H., Крылин В.В., Ширяева Ю.К.* Профилактика атеросклероза, позиционная специфичность триглицеридов, липазы крови, особые липиды молока, модификация жирных кислот растительных масел и животных жиров. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 3: 3–13.
39. *Tumov B.H., Иванова К.В., Малышев П.П., Кааба С.И., Ширяева Ю.К.* Общность патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. Клинико-лабораторный консилуим. 2011; 4 (40): 11–22.
40. *Surette M.E., Whelan J., Broughton K.S., Kinsella J.E.* Evidence of mechanisms of the hypotriglyceridemic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992; 1126: 199–205.
41. *Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E.* et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1433–41.
42. *Лобкова Н.П.* Современные представления о внутриклеточных механизмах обеспечения энергетического гомеостаза в норме и при патологии. Вестник РАМН. 2000; 9: 16–23.
43. *Wiggins D., Gibbons G.F.* The lipolysis/esterification cycle of hepatic triacylglycerol. Its role in the secretion of very-low-density lipoproteins and its response to hormones and sulphonylureas. *Biochem. J.* 1992; 284: 457–62.
44. *Karupaiah T., Sundram K.* Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized

- fats: a review of their nutritional implications. *Nutr. Metab.* 2007; 4: 16–37.
44. *Titov V.H.* Синтез насыщенных моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе, эволюционные аспекты атеросклероза. *Успехи современной биологии.* 2012; 132 (2): 181–99.
 45. *Bracco U.* Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 1002–9.
 46. *Lehner R., Kuksis A.* Biosynthesis of triacylglycerols. *Prog. Lipid Res.* 1996; 35: 169–201.
 47. *Berry S.E.* Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2009; 22 (1): 3–17.
 48. *Hunter J.E.* Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids.* 2001; 36 (7): 655–68.
 49. *Berry S.E., Miller G.J., Sanders T.A.* The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (6): 1486–94.
 50. *Tholstrup T., Hjerpested J., Raff M.* Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1426–32.
 51. *Sek L., Porter C.J., Kaukonen A.M., Charman W.N.* Evaluation of the in vitro digestion profiles of long and medium chain glycerides and the phase behaviour of their lipolytic products. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002; 54 (1): 29–41.
 52. *Титов В.Н.* Становление в филогенезе биологической функции локомоции и системы инсулина. Биологические основы действия гормона. *Успехи современной биологии.* 2012; 132 (1): 52–69.
 15. *Bernard A., Carlier H.* Absorption and intestinal catabolism of fatty acids in the rat: effect of chain length and unsaturation. *Exp. Physiol.* 1991; 76: 445–55.
 16. *Titov V.N.* Atherosclerosis – a problem of general biology: a violation of the biological function of supply and Endoecology. *Uspechi sovremennoy biologii.* 2009; 129 (2): 124–43 (in Russian).
 17. *Porsgaard T., Hoy C.E.* Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J. Nutr.* 2000; 130: 1619–24.
 18. *Heath R.B., Karpe F., Milne R.W.* et al. Selective partitioning of dietary fatty acids into the VLDL TG pool in the early postprandial period. *J. Lipid Res.* 2003; 44: 2065–72.
 19. *Fidge N.H., McCullagh P.J.* Studies on the apoproteins of rat lymph chylomicrons: characterization and metabolism of a new chylomicron-associated apoprotein. *J. Lipid Res.* 1981; 22: 138–46.
 20. *Chernenko G.A., Barrowman J.A., Kean K.T.* et al. Intestinal absorption and lymphatic transport of fish oil (MaxEPA) in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 1989; 1004: 95–102.
 21. *Gotoh N., Matsumoto Y., Yuji H.* et al. Characterization of non-encapsulated polymeric ODS column for the separation of triacylglycerol positional isomers. *J. Oleo. Sci.* 2010; 59 (2): 71–9.
 22. *Ruiz-Gutierrez V., Morgado N., Prada J.L.* et al. Composition of human VLDL triacylglycerols after ingestion of olive oil and high oleic sunflower oil. *J. Nutr.* 1998; 128: 570–6.
 23. *Botham K.M., Avella M., Cantafora A., Bravo E.* The lipolysis of chylomicrons derived from different dietary fats by lipoprotein lipase in vitro. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997; 1349: 257–63.
 24. *Weber N., Klein E., Mukherjee K.D.* Stereospecific incorporation of palmitoyl, oleoyl and linoleoyl moieties into adipose tissue triacylglycerols of rats results in constant sn-1:sn-2:sn-3 in rats fed rapeseed, olive, conventional or high oleic sunflower oils, but not in those fed coriander oil. *J. Nutr.* 2003; 133: 435–41.
 25. *Kasai M., Nosaka N., Maki H.* et al. Effect of dietary medium- and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2003; 12 (2): 151–60.
 26. *Palou M., Sanchez J., Priego T.* et al. Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding. *J. Nutr. Biochem.* 2010; 21 (1): 23–33.
 27. *Denstadli V., Bakke A.M., Berge G.M.* et al. Medium-chain and long-chain fatty acids have different postabsorptive fates in atlantic salmon. *J. Nutr.* 2011; 141 (9): 1618–28.
 28. *Osso F.S., Moreira A.S., Teixeira M.T.* et al. Trans fatty acids in maternal milk lead to cardiac insulin resistance in adult offspring. *Nutrition.* 2008; 24 (7–8): 727–32.
 29. *Zampelas A., Williams C.M., Morgan L.M.* et al. The effect of triacylglycerol fatty acid positional distribution on postprandial plasma metabolite and hormone responses in normal adult men. *Br. J. Nutr.* 1994; 71 (3): 401–10.
 30. *Titov V.N., Lisitsyn D.M.* The esterification of fatty acids with alcohols and functional role of polar and non-polar lipids in the bloodstream. The double bonds in the fatty acid lipid lipoproteins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2003; 1: 4–10 (in Russian).
 31. *Boldyrev A.A., Kaivarainen E.I., Ilyukha V.A.* *Biomembranologiya. A manual for students.* Petrozavodsk; 2006 (in Russian).
 32. *Ariyama H., Kono N., Matsuda S.* et al. Decrease in membrane phospholipids unsaturation induces unfolded protein response. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (29): 22 027–35.
 33. *Yli-Jokipii K., Kallio H., Schwab U.* et al. effects of palm oil and transesterified palm oil on chylomicron and VLDL triacylglycerol structures and postprandial lipid response. *J. Lipid Res.* 2001; 42: 1618–25.
 34. *Svensson J., Rosengquist A., Ohlsson L.* Postprandial lipid responses to an alpha-linolenic acid-rich oil, olive oil and butter in women: a randomized crossover trial. *Lipids Health. Dis.* 2011; 10: 106–16.
 35. *Malone M., Evans J.* Determining the relative amounts of positional isomers in complex mixtures of triglycerides using reversed-phase high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Lipids.* 2004; 39 (3): 273–84.
 36. *Rachek L.I., Musiyenko S.I., LeDoux S.P., Wilson G.L.* Palmitate induced mitochondrial deoxyribonucleic acid damage and apoptosis in 16 rat skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2007; 148 (1): 293–9.
 37. *Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva J.K.* Prevention of atherosclerosis,

REFERENCES

- the positional specificity triglyceride lipase blood lipids, special milk, modified fatty acids of vegetable oils and animal fats. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 3: 3–13 (in Russian).
38. *Titov V.N., Ivanova K.V., Malyshev P.P., Kaba S.I., Shiryayeva J.K.* The common pathogenesis of insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Report metabolism of fatty acids and triglycerides. *Clinichesky laboratorny consilium*. 2011; 4 (40): 11–22 (in Russian).
 39. *Surette M.E., Whelan J., Broughton K.S., Kinsella J.E.* Evidence of mechanisms of the hypotriglyceridemic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*. 1992; 1126: 199–205.
 40. *Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E.* et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1433–41.
 41. *Lebkova N.P.* Modern views on the intracellular mechanisms to ensure energy homeostasis in normal and pathological conditions. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskich nauk*. 2000; 9: 16–23 (in Russian).
 42. *Wiggins D., Gibbons G.F.* The lipolysis/esterification cycle of hepatic triacylglycerol. Its role in the secretion of very-low-density lipoproteins and its response to hormones and sulphonylureas. *Biochem. J.* 1992; 284: 457–62.
 43. *Karupaiah T., Sundram K.* Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized fats: a review of their nutritional implications. *Nutr. Metab.* 2007; 4: 16–37.
 44. *Titov V.N.* Synthesis of saturated monoenic, unsaturated fatty acids and polyene in the phylogeny, the evolutionary aspects of atherosclerosis. *Uspechi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (2): 181–99.
 45. *Bracco U.* Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 1002–9.
 46. *Lehner R., Kuksis A.* Biosynthesis of triacylglycerols. *Prog. Lipid Res.* 1996; 35: 169–201.
 47. *Berry S.E.* Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2009; 22 (1): 3–17.
 48. *Hunter J.E.* Studies on effects of dietary fatty acids as related to their position on triglycerides. *Lipids*. 2001; 36 (7): 655–68.
 49. *Berry S.E., Miller G.J., Sanders T.A.* The solid fat content of stearic acid-rich fats determines their postprandial effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (6): 1486–94.
 50. *Tholstrup T., Hjerpsted J., Raff M.* Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1426–32.
 51. *Sek L., Porter C.J., Kaukonen A.M., Charman W.N.* Evaluation of the in vitro digestion profiles of long and medium chain glycerides and the phase behaviour of their lipolytic products. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002; 54 (1): 29–41.
 52. *Titov V.N.* Formation in the phylogeny of the biological function of locomotion and of insulin. Biological basis of the hormone. *Uspechi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (1): 52–69 (in Russian).

ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© В.Н. ТИТОВ, 2013

УДК 616.12-008.331.1-092

В.Н. Титов

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ – ТЕСТ НАРУШЕННОГО МЕТАБОЛИЗМА. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ (ЛЕКЦИЯ)

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва

Повышение артериального давления (АД) является диагностическим тестом нарушения в паракринно регулируемых сообществах клеток биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации. Это приводит к нарушению микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла и компенсаторному повышению АД в его проксимальном отделе. Повышение АД нарушает функцию паракринных сообществ клеток, которые располагают собственной системой гемо- и гидродинамики: головной мозг с системой спинномозговой жидкости и почки с локальным пулом первичной мочи. Сопrotивляясь повышению АД, они активируют локальную, гуморальную систему ренин-ангиотензин-II, повышая периферическое сопротивление кровотоку; при этом компенсаторное АД становится еще выше. Альдостерон и натрийуретические пептиды – функциональные синергисты; сберегая и экскретируя ионы Na⁺, они сохраняют постоянство единого пула межклеточной среды («внутреннего океана» организма), в котором проживают все клетки. In vivo параметры этого пула лимитированы наиболее строго. Если на уровне нефрона формируются условия, которые способны нарушить параметры единого пула межклеточной среды, сосудодвигательный центр с уровня организма повышает АД, «заставляя» нефроны почек всеми средствами восстановить параметры этого пула, нормализовать биологические функции и биологические реакции. Причины АД при патологии почек – патологическая компенсация на уровне организма, опосредованная вегетативной нервной системой и продиктованная необходимостью сохранить параметры внутренней среды организма.

Ключевые слова: теория общей патологии, артериальная гипертензия, межклеточная среда, альдостерон, ангиотензин

V.N. Titov

THE PHYLOGENETIC THEORY OF PATHOLOGY. THE ARTERIAL HYPERTENSION - A TEST OF METABOLIC DISORDER. THE BIOLOGICAL BASIS OF DAMAGE OF TARGET ORGANS (A LECTURE)

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

The increase of blood tension is a diagnostic test of disorders of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation in paracrine regulated coenosis of cells. This conditions results in disorder of microcirculation in the distal section of arterial race and in compensatory increase of blood tension in its proximal section. The increase of blood tension disturbs the function of paracrine coenosis of cells which have one's own system of hemo- and hydrodynamics such as brain with system of spinal liquor and kidneys with local pool of primary urine. They counteract the rise of blood tension and activate local, humoral system of renin-angiotensin-II increasing peripheral resistance to blood flow. At that, the compensatory blood tension becomes even higher. The aldosterone and natriuretic peptides are functional synergists. So, they preserve and excrete ions of Na⁺ and support the stability of unified pool of intercellular medium ("Inner Ocean" of organism) where all cells live. The parameters of this pool are limited most strictly in vivo. If at the level of nephron the conditions are formed that can alter the parameters of unified pool of intercellular medium the vasomotor center rises blood tension from the level of organism «forcing» nephrons to re-establish the parameters of this pool and normalize the biological functions and biological reactions. The blood pressure increase under pathology of kidneys is caused because of pathological compensation at the level of organism mediated by vegetal nervous system and dictated by necessity to preserve the parameters of inner medium of organism.

Key words: theory of general pathology, blood tension, intercellular medium, aldosterone, angiotensin

Не в первый раз и всегда реально спросить: «Является ли артериальная гипертензия (АГ) заболеванием фатальным?» С момента постановки диагноза АГ лечение становится практически постоянным; разные комбинации антигипертензивных препаратов делают его более эффективным, отчасти ин-

дивидуализированным (персонализированным), но не менее длительным. Прямо на поставленный вопрос пока приходится отвечать: «Да». По данным Европейской ассоциации гипертензии, повышение артериального давления (АД) является причиной летальности 7,6 млн жителей во всех странах мира ежегодно. Среди «метаболических пандемий» (атеросклероз, ожирение, резистентность к инсулину и метаболический синдром) по росту заболеваемости АГ лидирует; развитие новых случаев происходит не только в индустриально развитых странах. Более чем 54% случаев нарушений мозгового кровообращения и 47% случаев ишемической болезни сердца являются следствием повышенного АД. Полагают, что наши представления об обратной стороне Луны более чет-

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед наук, проф., руководитель лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 122551 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15-а
Телефон: (495) 414-63-10
E-mail: vn_titov@mail.ru



кие, чем понимание патогенеза эссенциальной АГ (ЭС АГ). Вероятно, поэтому во всех странах мира проживают более 60 млн человек с диагнозом АГ. Предложенные ранее теории патогенеза ЭС АГ (необходимой, без видимых причин) не выдержали испытание временем. Достоверно излагая частности патогенеза ЭС АГ, они не могут дать рекомендации, которые остановили бы столь быстрый рост заболеваемости в странах мира. Необходимо искать принципиально новые подходы к решению вопроса терапии не только АГ, но и всех «метаболических пандемий». Вероятно, в патогенезе эти заболевания имеют много общего.

Для более ясного представления о состоянии проблемы приведем фразу из обзора, посвященного патогенезу ЭС АГ. Вот патофизиологические факторы, которые имеют непосредственное отношение к генезу ЭС АГ: 1) активность симпатической нервной системы, социоэмоциональный (психологический) стресс; 2) гиперпродукция вазоспастических и задерживающих Na^+ гуморальных медиаторов; 3) неадекватно высокое содержание в пище ионов Na^+ , недостаток K^+ и Ca^{2+} ; 4) афизиологично высокая секреция ренина и ангиотензина II (Анг-II) в структуре нефрона, а также секреция альдосте-

рона (Алд) в надпочечниках; 5) дефицит синтеза *in vivo* вазодилататоров, таких как простаглицлины, оксид азота (NO) и натрийуретические пептиды (НУП); 6) изменение продукции медиаторов системы калликреин–кинин, нарушение тонуса сосудов и содержания Na^+ и Cl^- в ткани почек; 7) изменение функции резистивных артерий, включая микроциркуляцию в ткани почек; 8) сахарный диабет; 9) синдром резистентности к инсулину; 10) ожирение, повышение активности факторов роста сосудов; 11) изменение активности адренергических рецепторов, которые регулируют функцию миокарда; 12) инотропные влияния на миокард и тонус артерий; 13) активность ионных каналов в клетках, включая Na^+ , K^+ -АТФазу (рис. 1). К этому следует добавить функциональные и структурные изменения в стенке артерий эластического типа, величину эндотелий(поток)зависимой вазодилатации артериол мышечного типа, формирование «окислительного стресса», процесс ремоделирования артерий и снижение резистентности (податливости) стенки артерий эластического типа при повышении скорости кровотока в артериях эластического типа.

Все это соответствует действительности, однако эти факторы, полагаем, необходимо расставить в порядке их функциональной роли в патогенезе ЭС АГ. Необходимо объяснить, какие из них являются причиной повышения АД на уровне организма, а какие, возможно, и следствием. В последнее время мы через полтора века после К. Рокитанского и Р. Вирхова предложили иную филогенетическую теорию патологии, единый алгоритм патогенеза заболевания вне зависимости от этиологических факторов. Полагаем, что параллельно становлению биологических функций и биологических реакций на разных ступенях филогенеза в течение миллионов лет происходило формирование и патологии. С позиций единого алгоритма патогенеза всех заболеваний мы предлагаем рассмотреть ЭС АГ и ответить на следующие вопросы: а) какая функциональная роль повышения гидродинамического АД; б) что такое АГ; в) каковы патогенетические основы ЭС АГ; г) в чем состоит диагностическое значение измерения АД; д) как можно трактовать результат – нормальное АД. Главное понятие, в силу которых причин столь быстро повышается

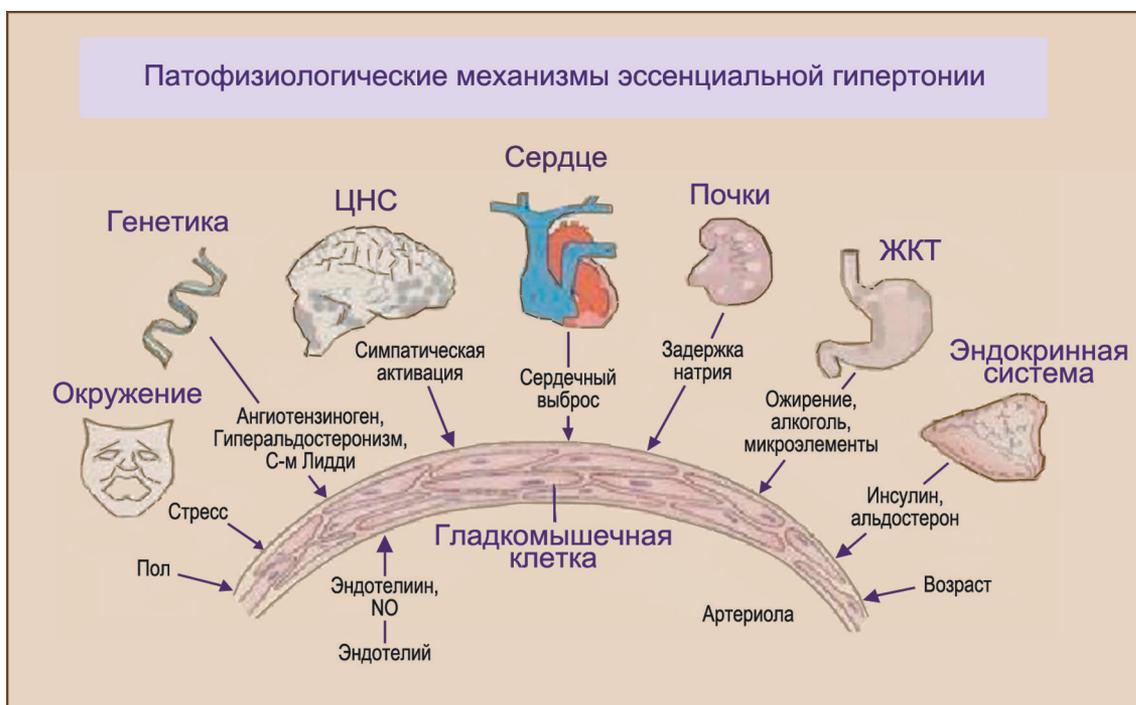


Рис. 1. Обыденные представления о регуляции АД чуть ли не всеми органами.

уровень заболеваемости АГ в популяции Homo sapiens в промышленных и не очень развитых странах мира.

1. *Филогенетическая теория патологии; биологические функции и биологические реакции.* Основными методологическими приемами общей биологии считают: 1) единение структуры и функции; 2) единение основных этапов филогенеза; 3) единую технологию становления в филогенезе функциональных систем; 4) использование системного подхода для объяснения всего *in vivo*. Мы предлагаем дополнить перечень методологических приемов еще двумя: 5) преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций; 6) методологический прием биологической субординации. Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило главным образом не на путях формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же биологическому приему “субординации”, новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний медиатор не может. Если частота заболевания в популяции человека превышает 5–7%, полагаем, что основу патогенеза такого заболевания составляет нарушение биологических функций и биологических реакций, и в каждом случае патогенез рационально выстраивать в аспекте филогенеза. Мы предлагаем все, что происходило и происходит *in vivo*, рассматривать с позиций биологических функций и биологических реакций; последние призваны реализовывать биологические функции.

В основу филогенетической теории патологии (единого алгоритма становления заболевания) мы заложили все положения гуморальной и клеточной патологии XIX века: весь опыт медицины XX века и сформированную нами теорию биологических функций и биологических реакций *in vivo*; регуляцию биологических функций и биологических реакций, метаболизма на разных, далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза: 1) аутокринном – на уровне клетки; 2) паракринном в локально (гуморально, паракринно) регулируемых клеточных сообществах; 3) в целостном организме; представления об одновременном формировании физиологических и афизиологических процессов в филогенезе.

В течение миллионов лет на ступенях филогенеза и далеко не одновременно сформировались биологическая функция трофологии, функция питания; биологическая функция гомеостаза; биологическая функция эндозкологии (“чистоты” межклеточной среды); биологическая функция адаптации; биологическая функция продолжения вида (размножения); биологическая функция локомоции (движения); биологическая функция интеллекта – когнитивная функция. Становление биологических функций в филогенезе шло неодновременно; между отдельными функциями, проходили многие миллионы лет.

Биологическая функция гомеостаза призвана, полагаем, реализовать одну цель: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза призвана не допускать снижения концентрации субстратов (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют ее десятки биологических реакций согласно количеству биохимических (физико-химических) анализаторов и констант в межклеточной среде.

Биологическую функцию трофологии (питания) реализуют две биологические реакции: биологическая реакция экзотрофии – внешнего питания (всасывание всех компонентов пищи); биологическая реакция эндотрофии – обеспечение клеток необходимыми субстратами в период отсутствия приема пищи, ночью, при зимней спячке (гибернации) и периоды вынужденного голодания.

Биологическая функция эндозкологии призвана в физиологических (и афизиологических) условиях не допускать превышения верхнего предела физиологического интервала ни одним из анализаторов и физико-химическим параметром. Функция эндозкологии расценивает превышение как нарушение “чистоты” межклеточной среды, ее “замусоривание”. При этом биологическим “мусором” становится глюкоза (Глю) при гипергликемии, ионы Na^+ при гипернатриемии, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые не сформировали лиганд апоВ-100, все ферменты – органоспецифичные маркеры повреждения мембраны клеток *in vivo*. Реализуют функцию эндозкологии две неспецифичные биологические реакции: биологическая реакция экскреции; биологическая реакция воспаления. Если мол. масса биологического “мусора” в межклеточной среде не выше 70 кД (мол. масса альбумина (Алб)), его удаление происходит при реализации биологической реакции экскреции. Если же мол. масса эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления) или экзогенных, инфекционных патогенов превышает эту величину, сбор и утилизация “мусора” происходят *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. При этом единственным условием активации *in vivo* биологической функции эндозкологии, биологической реакции воспаления, является накопление в межклеточной среде биологического “мусора”, мол. масса которого выше мол. массы Алб независимо от его этиологии. Эта определено размером отверстий в мембране гломерул нефрона. Тест микроальбуминурия отражает “замусоривание” межклеточной среды малым биологическим “мусором”: повышение содержания в плазме крови интерлейкинов; активация окисления белков активными формами O_2 (физиологическая денатурация); повышение концентрации С-реактивного белка пентамера отражают «замусоривание» межклеточной среды большим биологическим «мусором» и активацию биологической реакции воспаления.

Биологическим реакциям, которые также реализуют биологическую функцию эндозкологии, являются биологическая реакция гидродинамического АД; денатурация эндогенных протеинов активными формами O_2 ; биологическая реакция трансцитоза; биологическая реакция гипертермии; биологическая реакция апоптоза; биологическая реакция опсонизации компонентами комплемента; биологическая реакция врожденного и приобретенного иммунитета; биологическая реакция системного воспалительного ответа. Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде биологического «мусора» малых размеров независимо от этиологии всегда инициирует повышение гидродинамического АД и усиление фильтрации в клубочках нефрона; длительно это может происходить в пределах физиологических величин.

Когда не сформировавшие лиганд апоВ-100 ЛПНП становятся в крови «мусором» большой мол. массы, их утилизирует пул рыхлой соединительной ткани (РСТ), сформированный для реализации биологической функции эндозкологии, поддержания чистоты межклеточной среды во внутрисосудистом локальном пуле. Этот пул располагается в интима артерий эластического типа. Прежде чем безлигандные ЛПНП из внутрисосудистого пула среды окажутся в интима артерий – в пуле сбора и утилизации биологического «мусора», все эндогенные молекулы белка оказываются в крови: а) физиологично денатурированы путем окисления активными формами O_2 с образованием на поверхности белка патологического эпитопа; биологическую реакцию физиологичной денатурации осуществляют нейтрофилы в биологической реакции «респираторного взрыва»; б) опсонизированы компонентами комплемента, которые формируют на белке метку – «подлежит удалению»; в) перенесены в интиму артерий через цитозоль монослоем эндотелия в форме эндосом при реализации биологической реакции трансцитоза – эндоцитоз

+ экзцитоз; г) связаны на матриксе интимы артерий эластического типа в случае невозможности быть возвращенными в кровотоки. Активация нейтрофилов и секреция ими активных форм O_2 in vivo всегда вторичны; они определены количеством “мусора” (субстрата) во внутрисосудистой среде, который необходимо физиологично денатурировать, перенести в интиму и утилизировать при реализации биологической реакции воспаления. Активные формы O_2 призваны окислять белки, физиологично их денатурируя; окисление же липидов – это побочные, постоянно текущие физико-химические реакции, и выражение «оксидативный стресс» лишено оснований. Физиологичное окисление активными формами O_2 – это субстратзависимая реакция.

В интиму артерий из крови безлигандные ЛПНП переносят монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию транскитоza. Активность этой реакции определена количеством в межклеточной среде эндогенных флогогенов или экзогенных, инфекционных патогенов. Активирует филогенетически позднюю реакцию транскитоza на уровне организма столь же поздняя биологическая реакция АД. Ранее не упоминали о биологической функции эндозоологии; однако сходное понятие положено К. Рокитанским в основу гуморальной теории патологии, теории «кразов». «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 ...» Вероятно, со времени К. Рокитанского в клинике стал популярным термин «дизрегуляция».

Биологическую функцию адаптации реализуют биологическая реакция стресса, биологическая реакция компенсации, биологическая реакция компенсаторной противовоспалительной защиты, биологическая реакция врожденного иммунитета. Биологическая реакция стресса в филогенезе самая ранняя; она реализована уже на аутокринном уровне путем синтеза клеткой семейства белков-шаперонов. Биологические реакции компенсации in vivo многообразны и реализованы на уровне как клеток, так и организма. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты; in vivo он контролирует соответствие биологической реакции воспаления действию инициирующих факторов – эндогенных флогогенов или экзогенных патогенов. После каждой реакции стресса, даже эмоционального, в межклеточной среде остается шлейф белков-шаперонов, в том числе и большой мол. массы (более 65 кД), которые клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. Эти данные не могли быть приняты во внимание при формировании нейрогенной теории АГ.

2. *Становление паракринных сообществ клеток и замкнутой сосудисто-сердечной системы.* На ранних ступенях филогенеза началось формирование ассоциатов клеток – локальных, паракринно, гуморально регулируемых сообществ. Со времен Р. Вирхова в медицине доминирует целлюлярная теория и все, что происходит in vivo, мы рассматриваем как функцию клеток. Каждая даже специализированная клетка в любом сообществе сохраняет все функции, которые она начала реализовать на аутокринном уровне. Р. Вирхов описывает структуры, “которые составлены из клеточных элементов и представляют собой множественные единицы, состоящие из бесчисленного числа элементарных организмов”. Полагая, что следующим за аутокринным (клеточным) уровнем регуляции in vivo стало паракринно регулируемое сообщество клеток. В нашем представлении это функциональные ассоциаты трех видов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию сообщества; б) клетки перистальтического насоса (эндотелий + гладкомышечные клетки), которые осуществляют локальную гидро-, лимфо-, гемолимфо- и гемодинамику в сообществе; в) клетки РСТ, которые реализуют биологическую функцию эндозоологии и регулируют метаболизм на паракринном уровне. Па-

ракринные сообщества не отделены друг от друга; для того чтобы гуморальные медиаторы проявляли активность в пределах одного сообщества, время их действия (диффузия в гидрофильной среде) ограничено долями секунды. In vivo нет ни одного гуморального медиатора, ни одного гормона, кроме инсулина, действие которых не было бы отработано на уровне сообществ. Так, после аутокринной регуляции in vivo сформировалась регуляция на уровне паракринных сообществ; позже эти сообщества сформировали и все органы.

Примером структуры и функции сообщества является нефрон – единение трех видов клеток: функционально дифференцированный по длине капилляр из клеток эпителия; афферентная и эфферентная артериолы – локальный перистальтический насос; паратубулярная, интерстициальная РСТ. Паракринные сообщества – основа структуры и функции всех органов in vivo. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, принципы гуморальной, локальной регуляции гемодинамики в паракринных сообществах всех органов едины. Это действие вазодилататоров NO (цикл NO, волна перистальтики) и простагландинов, производных ЭС полиеновых жирных кислот (ЖК), вазоконстриктора эндотелина; регуляторная система ренин → Анг-II в каждом из сообществ. Перфузию сообществ обеспечивают локальные перистальтические насосы – артериолы мышечного типа, которые интимы не имеют. Это продолжалось миллионами лет, пока не стала формироваться биологическая функция локомоции, функция движения, и не образовалась замкнутая система кровообращения, сосудисто-сердечная система.

Формирование сосудисто-сердечной системы произошло путем объединения миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа при формировании de novo артерий эластического типа и в них центрального насоса замкнутой системы – сердца. Как это не покажется странным, но миокард филогенетически является до неузнаваемости измененной, но все-таки артериолой мышечного типа, да и сокращение его происходит по спирали. В силу такого формирования в филогенезе артериальное русло состоит из двух функционально разных частей: филогенетически позднего, проксимального отдела (артерии эластического типа + сердце), который сформировался для реализации биологической функции локомоции, функции движения; филогенетически раннего – дистального отдела, артериол мышечного типа, локальных перистальтических насосов, которые в течение миллионов лет регулировали функцию всех соматических органов и реакции метаболизма в незамкнутой системе кровообращения (рис. 2).

Дистальный и проксимальный отделы артериального русла характеризуют выраженные функциональные различия. Функцию филогенетически позднего проксимального отдела артериального русла регулируют ядра сосудодвигательного центра продолговатого мозга; тестом его функции является величина АД. Филогенетически ранний, дистальный отдел русла регулируют гуморальные медиаторы паракринных сообществ; оценкой его функции является тест эндотелий(поток)зависимой вазодилатации. В проксимальном отделе артериального русла интерстициальная РСТ для поддержания “чистоты” межклеточной среды в замкнутом пуле – плазме крови локализовалась в интиму артерий эластического типа. Можно, как это существует почти 400 лет, называть систему сердечно-сосудистой; однако как только мы начинаем обсуждать регуляцию, ясно, что система-то сосудисто-сердечная.

В ходе становления биологической функции локомоции (функции движения) сформировалась замкнутая система кровообращения – сердце и артерии эластического типа, скелетные поперечнополосатые миоциты, специализированные адипоциты – клетки РСТ, система инсулина. Вне биологической функции локомоции сердце и артерии эластического типа доводят кровь до дистального отдела, до артериол

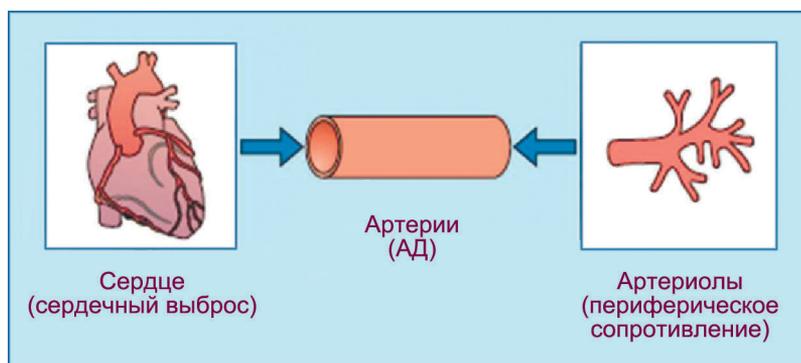


Рис.2. Единение функции филогенетически позднего миокарда проксимального отдела артериального русла и филогенетически раннего дистального отдела -- локальных перистальтических насосов паракринных сообществ.

мышечного типа. Далее локальные перистальтические насосы сами определяют кровоток (перфузию крови) между тканями и органами, формируют объем артериального русла и величину периферического сопротивления кровотоку, а также депонирование и секвестрирование крови. Согласно приему биологической “субординации”, филогенетически позднее сердце, проксимальный отдел артериального русла и сосудодвигательный центр вне реализации функции локомоции и вне патологии не оказывают гуморального влияния на функцию локальных перистальтических насосов. Состояние дистального отдела артериального русла формирует функциональная активность органов и тканей. Физиологичным для перистальтических насосов является состояние сокращения, которое инициирует гуморальный медиатор эндотелия – эндотелин; его действие прерывается на время секреции вазодилаторов NO и действия простаглицина. В силу этого объем дистального отдела артериального русла, равный примерно 20 л, физиологично заполнен в 3–4 раза меньшим объемом крови.

При реализации биологической функции локомоции *in vivo* доминирует функция проксимального отдела артериального русла и миокарда. Когда пульсовая волна достигает артериол мышечного типа, срабатывают механизмы паракринной регуляции, потокзависимая вазодилатация. Используя реакцию сдвига, инициированную пульсовой волной, клетки эндотелия при действии NO (окисление и восстановление NO, цикла NO) формируют волну вазодилатации, которая опережает ударную волну крови вплоть до обменных капилляров. Вне физической активности всю гемодинамику в артериальном русле определяет функция дистального отдела. Локальные перистальтические насосы формируют объем сосудистого русла и периферическое сопротивление кровотоку. При реализации биологической функции локомоции в регуляции артериального русла доминирует проксимальный отдел. Вне биологической функции локомоции в регуляции “базального” метаболизма доминирует дистальный отдел артериального русла; он же, как филогенетически более ранний, определяет и параметры кровообращения в покое.

3. *Нарушения биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии, адаптации и АГ.* В ткани почки функционируют около 30 000 нефронов – ло-

кальных, паракринно регулируемых сообществ. Артериолы мышечного типа не имеют интимы, и атероматоз в дистальном отделе артериального русла не развивается. В артериолах формируется патологический процесс, который именуют артериолосклерозом. В проксимальном же отделе артериального русла формируется атероматоз как симптом синдрома атеросклероза – дефицита в клетках ЭС поли-ЖК. Причинами дистального артериосклероза являются нарушение метаболизма Глю и ЖК, действие гликотоксинов (метилглиосаль) при локальном нарушении метаболизма, одновременно с белками окисления ЖК активными формами O₂ образованный малоновый диальдегид, а также реакция пальмитиолирования при избыточном содержании *in vivo* C 16:0 пальмитиновой насыщенной ЖК.

При усилении гибели клеток в сообществах, формировании биологической реакции воспаления, увеличивается образование активных форм O₂; они инактивируют синтезированный эндотелием NO, превращая его в ионы нитрозила (OON⁻). Снижение биодоступности для гладкомышечных клеток вазодилатора NO и постоянное действие физиологичного вазоконстриктора эндотелина приводят артериолы мышечного типа в состояние сокращения при отсутствии периодов дилатации. Это нарушает микроциркуляцию и формирует гипоксию, патологию уже иной биологической функции, функции гомеостаза. При локальных нарушениях биологических функций гомеостаза, трофологии и эндоэкологии в сообществах формируется биологическая реакция воспаления; она изменяет параметры дистального отдела артериального русла. Уменьшение биодоступности NO для гладкомышечных клеток нарушает реакцию эндотелий(поток)зависимой вазодилатации и увеличивает периферическое сопротивление кровотоку (рис. 3).

Если компенсировать нарушение микроциркуляции, гипоксию, воспаление и возросшее периферическое сопротивление на уровне дистального отдела артериального русла не удастся, сердце вынуждено повышать АД в проксимальном отделе артериального русла и компенсировать нарушения; эта регуляция происходит уже на уровне организма. Со временем преодоление возросшего периферического сопротив-

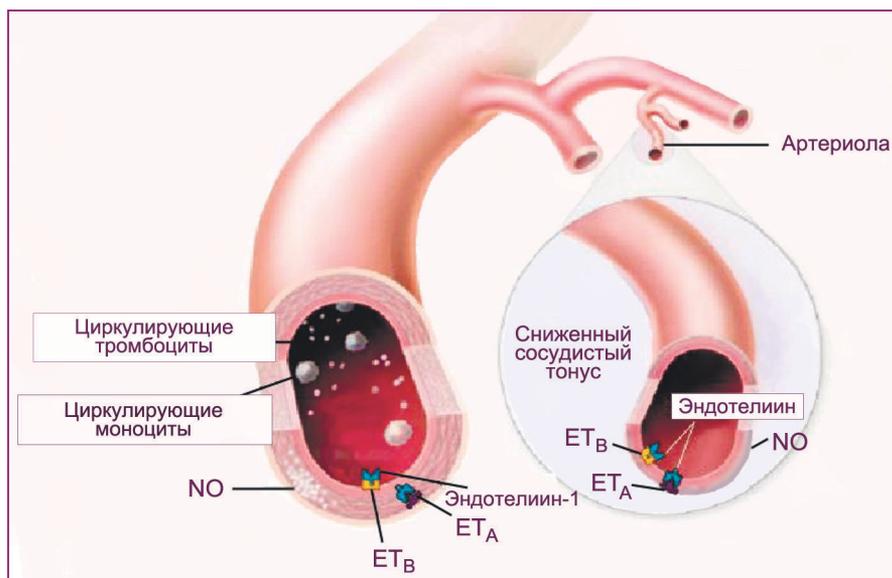


Рис. 3. Регуляция эндотелийзависимой вазодилатации в артериолах мышечного типа в норме и при нарушениях биологических функций: снижении биодоступности NO, биологической реакции воспаления, нарушении микроциркуляции и действии Анг-II.

ления кровотоку и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла становятся постоянными. Когда в паракринных сообществах начинаются нарушения микроциркуляции, биологической функции гомеостаза и эндэкологии, интероцептивная, эфферентная сигнализация вегетативной нервной системы достигает сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, афферентная иннервация из ядер продолговатого мозга инициирует увеличение ударного объема сердца, частоту сердечных сокращений, активируя биологическую реакцию АД в проксимальном отделе артериального русла. Это повышение АД компенсаторно устраняет нарушения микроциркуляции и биологических функций в дистальном отделе, однако это происходит уже с уровня организма. Биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации нарушения микроциркуляции и метаболизма (биологических функций гомеостаза, трофологии, эндэкологии и адаптации) в сообществах с уровня организма и есть ЭС АГ.

Интероцептивную сигнализацию о биологической функции эндэкологии, “замусоривании” межклеточной среды паракринных сообществ, локально инициируют Toll-подобные рецепторы, которые располагаются на мембране оседлых макрофагов в локальных пулах РСТ. Когда компенсаторные возможности локальных насосов исчерпаны, нарушение микроциркуляции и метаболизма в паракринных сообществах компенсирует сердце как центральный насос; это происходит на уровне организма. В то же время миокард, повышая АД в проксимальном отделе, системно повышает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла как перед артериолами мышечного типа, которым реально необходима компенсация, так и перед теми, которые в этой компенсации не нуждаются.

Становление параметров перфузии и регуляции метаболизма на уровне сообществ и органов произошло на ранних ступенях филогенеза, задолго до замкнутой системы кровообращения, намного раньше сосудисто-сердечной системы. При этом гемодинамика в сообществах регулирует и функцию органов. Компенсаторная же регуляция АД в проксимальном отделе артериального русла происходит уже на ином уровне, на уровне организма. В ответ на гидродинамическое воздействие “сверху” филогенетически ранние паракринные сообщества могут реагировать как позитивно, так и негативно. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла восстанавливает: микроперфузию в сообществах и органах; уменьшает сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Так, филогенетически более поздние сердце и проксимальный отдел артерий эластического типа, не имея возможности воздействовать на филогенетически ранний дистальный отдел гуморальными медиаторами, воздействуют на его функцию физически; они повышают АД в проксимальном отделе и “продавливают” дистальный отдел артериального русла. По сути, миокард и артерии эластического типа, проксимальный отдел артериального русла, который филогенетически более поздно сформировался для реализации биологической функции локомоции, стали исполнять и компенсаторную функцию на уровне организма и устранять нарушение микроциркуляции в паракринных сообществах и органах, артериолах мышечного типа в дистальном отделе артериального русла.

Регуляция АД в проксимальном отделе артериального русла происходит только на уровне организма при участии эфферентного и афферентного звеньев вегетативной нервной системы. В сообществах клеток паракриния – это диффузия медиатора в гидрофильной межклеточной среде. Подобно этому, но уже в синапсах вегетативной нервной системы проходят те же биохимические реакции, правда, более совершенно; вегетативная нервная система реализует гуморально-нейро-гуморальную регуляцию. При этом скорость проведения сигнала в вегетативной нервной системе несравнимо выше, чем гуморальная регуляция. Поэтому ни

один из органов *in vivo* не может гуморально регулировать гидродинамическое давление в проксимальном отделе артериального русла; лишено реальности и следующее выражение: “Почки регулируют АД”. В нефронах, в сообществах почек могут происходить столь выраженные нарушения метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндэкологии, адаптации и микроциркуляции, что их можно компенсировать только с уровня организма при действии биологической, физической реакции АД. Она формируется в проксимальном отделе артериального русла, и далее ее физическое, гидравлическое действие сказывается в дистальном отделе артериального русла, на микроциркуляции и функции паракринных сообществ. Если регуляция проксимального отдела артериального русла с уровня дистального происходит гуморальным путем, то регуляция дистального отдела с уровня проксимального русла осуществляет только физический фактор – гидравлическое АД.

Если рассмотреть функциональные возможности, которые использованы *in vivo* для регуляции метаболизма на уровне организма и которых нет в сообществах, ими оказываются всего-то: биологическая реакция АД; намного реже биологическая реакция гипертермии. Вероятно, существуют и иные возможности физических воздействий, о которых мы пока не знаем. Мы полагаем, во-первых, АД – биологическая (физическая) реакция, которая регулирует метаболизм и микроциркуляцию в сообществах, в органах и дистальном отделе артериального русла; во-вторых, повышение АД физиологично предназначено для компенсации нарушения биологических функций гомеостаза, биологической функции трофологии, биологической функции эндэкологии, биологической функции адаптации на уровне паракринных сообществ и органов; в-третьих, физиологичный (нормальный) уровень АД означает: а) *in vivo* нет нарушений биологической функции гомеостаза; все клетки в полной мере обеспечены субстратами; б) не нарушена биологическая функция трофологии, биологические реакции экзотрофии и эндотрофии; в) в межклеточной среде не накапливается биологический “мусор” малой мол. массы, не нарушена биологическая функция эндэкологии и не активирована биологическая реакция экскреции; г) в межклеточной среде *in vivo* не возрастает содержание биологического “мусора” большой мол. массы, не нарушена биологическая функция эндэкологии и не активирована биологическая реакция воспаления; д) во всех паракринных сообществах оптимальна биологическая функция адаптации и не надо компенсаторно, с уровня организма повышать АД в проксимальном отделе артериального русла.

По объему получаемой информации АД в первую очередь является тестом оценки метаболизма в паракринных сообществах клеток. Если АД в норме, ни одна из четырех биологических функций не нарушена. Однако, измерив АД, трудно сказать, нарушение какой биологической функции (гомеостаза, трофологии, эндэкологии или адаптации) есть основа нарушения метаболизма; какова локализация нарушения микроциркуляции; что требуется сделать для того, чтобы компенсаторное действие АД перестало быть необходимым. Если бы мы умели проводить раннюю диагностику и устранять нарушения биологических функций, компенсаторного повышения АД, вероятно, можно было бы и избежать, как и антигипертензивной терапии. Рассматривая ЭС АГ, мы пока не говорим о симптоматической форме АГ.

Вероятно, при формировании филогенетически поздней регуляции на уровне организма ответственность за процессы метаболизма, биологические функции гомеостаза, трофологии, эндэкологии и адаптации оказалась возложена на паракринные сообщества и органы. На уровне организма реализованы только две биологические функции: биологическая функция локомоции; биологическая функция интеллекта. Для регуляции же биологических функций в сообществах с уровня организма осталась главным образом биологическая реакция АД. Мы предлагаем говорить об АД применительно

к замкнутой системе кровообращения и проксимальному отделу артериального русла. Применительно же к микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, филогенетически ранней, незамкнутой системе кровообращения и локальным насосам сообществ рационально говорить о гидродинамическом давлении (рис. 4).

4. *Эссенциальная АГ и механизмы поражения органов-мишеней.* При длительном нарушении метаболизма и микроциркуляции в паракринных сообществах компенсаторная реакция АД с уровня организма со временем превышает физиологические величины и развивается АГ. Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла является системным. Повышение гидродинамического АД нормализует метаболизм и микроциркуляцию в тех сообществах дистального отдела артериального русла, в которых она нарушена; но оно оказывает действие и на те сообщества, функция которых не нарушена. Некоторые клеточные сообщества располагают локальными системами с паракринной, гуморальной регуляцией гемо- и гидродинамики. Системное повышение АД в проксимальном отделе и далее гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла может нарушить функцию таких сообществ и органов; это почки, головной мозг и легкие. Нарушение происходит в тех органах, которые мы считаем органами-мишенями при ЭС АГ и в которых сообщества регулируют локальные системы гемо- и гидродинамики.

В филогенезе паракринное сообщество нефрона и почки сформировались намного раньше большого круга кровообращения; нефрон сам регулирует как гемодинамику в афферентной артериоле, так и гидродинамику локального пула первичной мочи. Повышение гидродинамического давления в артериоле мышечного типа над базальной мембраной гломерул может увеличить фильтрацию в такой мере, что она может превысить возможности реабсорбции субстратов из первичной мочи, которая пассивно происходит в проксимальных канальцах. Это может привести к потере вначале части локального пула первичной мочи, а далее и единого пула межклеточной среды. Для того чтобы этого не произошло, в нефроне гуморально происходит активация тубулогломерулярной обратной связи функции; она инициирует снижение уровня активной фильтрации в гломерулах, приводя ее в соответствие с возможностями пассивной реабсорбции. Реализует тубулогломерулярную связь в нефроне каскад реакции протеолиза: ренин → ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и конечный продукт – вазоконстриктор Анг-II. В соответствии с единой технологией становления в филогенезе функциональных систем Анг-II – локальный гуморальный медиатор всех паракринных сообществ *in vivo* призван понижать гидродинамическое давление перед артериолами мышечного типа на входе в сообщество. Активация секреции Анг-II нормализует гломерулярную фильтрацию в нефроне, но при этом возрастает периферическое сопротивление кровотоку. И миокарду с проксимальным отделом артериального русла приходится его преодолевать. Длительное нарушение метаболизма, биологических функций и микроциркуляции в каких-либо сообществах приводит к дальнейшему повышению АД в проксимальном отделе артериального русла. Вероятно, в сообществах афизиологичные процессы и нарушения микроциркуляции далеко не всегда первично развиваются в нефронах. Однако компенсация с уровня организма реализуется вегетативной нервной системой так, что почки вторично могут быть вовлечены в синдром компенсации. Это-то и послужило основой того, что в клинике почки именуют органами-мишенями при ЭС АГ.

При гиперфильтрации клетки эпителия извитых проксимальных канальцев реабсорбируют большее количество Алб; удаленный белок в кровотоке не возвращается. Эпителий извитых канальцев имеет лизосомы, но они предназначены для утилизации биологического “мусора” самих клеток. Поглощенный из первичной мочи Алб клетки эпителия, реализуя

биологическую реакцию транцитоза, выводят за базальную мембрану, в интерстициальную ткань нефрона. В нем Алб поглощают клетки РСТ, оседлые макрофаги нефрона. В зависимости от количества Алб, которое надо утилизировать в макрофагах нефрона, формируются активация биологической реакции воспаления и клиническая картина интерстициального нефроза.

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла увеличивает в дистальном отделе скорость кровотока в артериолах мышечного типа и обменных капиллярах легких, стенке альвеол. Параллельно этому снижается диффузия газов O_2 и CO_2 через бислой клеток эндотелий/пневмоциты с развитием гипоксии, гиперкапнии, деструкцией пневмоцитов и формированием биологической реакции воспаления. И опять возникают механизмы обратной связи в паракринных сообществах легких: тот же Анг-II спазмирует легочные артериолы мышечного типа, нормализуя в крови легочных вен парциальное давление O_2 и CO_2 , но повышает АД в легочной артерии. При этом в дистальном отделе легочных вен возрастает периферическое сопротивление кровотоку. За этим следует ожидаемая реакция вегетативной нервной системы, сердца, АД в проксимальном отделе русла – компенсаторная реакция с уровня сосудодвигательного центра. Не исключена возможность и генетически измененного ответа гладкомышечных клеток на действие физиологических вазодилаторов, в частности простаглицлина группы 1. Основным же фактором, который вместе с NO вызывает состояние эндотелийзависимой вазодилатации, компенсаторное спазмирование артериол мышечного типа, является Анг-II. Вместе с тем в клинике легкие являются органом-мишенью отнюдь не часто. Вероятно, это определено тем, что паракринные сообщества легких сформировались на ступенях филогенеза на миллионы лет позже нефрона и нейронов; в легких нет четко очерченного локального пула межклеточной среды с его гуморальной регуляцией; анатомические, компенсаторные возможности легких в отношении регуляции диффузии газов через бислой эндотелий/пневмоциты являются большими.

Такие же патофизиологичные изменения происходят и в паракринных сообществах нейронов мозга. Системное, компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла и артериолах мышечного типа повышает АД в локальном пуле межклеточной среды – в спинномозговой жидкости; паракринные же сообщества нейронов и астроцитов головного мозга, система ренин → Анг-II будут этому противостоять. Происходит формирование синдрома Кушинга, который описан в

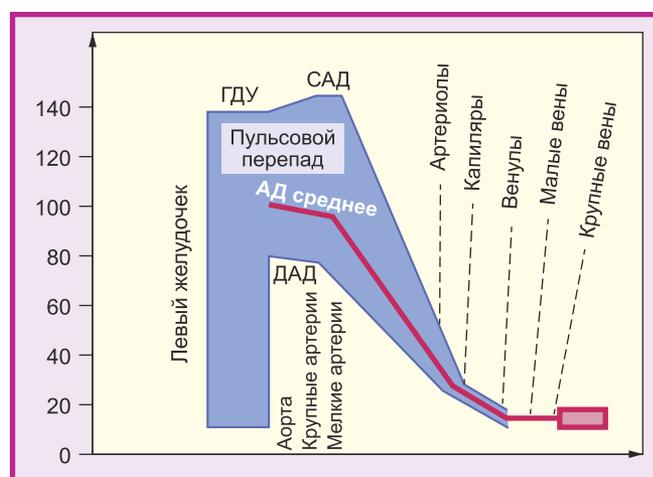


Рис. 4. Гидродинамическое давление (в мм рт. ст.) крови в проксимальном (сердце + артерии эластического типа) отделе, дистальном отделе артериального русла (артериолы мышечного типа), обменных капиллярах и венах.

1903 г.; повышение АД в проксимальном отделе артериального русла понижает скорость кровотока в артериолах паракринных сообществ мозга. Еще Р. Вирхов писал, “что увеличение притока крови или повышение давления крови в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать его глубокие расстройства”. Это характеризует условия компенсации на уровне организма разных биологических функций: биологической функции трофологии, функции гомеостаза, функции эндозкологии и адаптации, которая не всегда оказывается физиологичной. Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, механизмы компенсации перфузии в паракринных сообществах – это каскад реакций протеолиза ренин → Анг-II. Во всех паракринных сообществах активация механизмов гуморальной регуляции усиливает синтез локальных гуморальных медиаторов – ренина и Анг-II. ЭС АГ – это высокорениновая форма АГ.

Первичные нарушения метаболизма и микроциркуляции могут формироваться в разных паракринных сообществах *in vivo*; позже при становлении компенсации на уровне организма в процесс вовлекаются органы-мишени: почки, головной мозг и сердце. Патогенез ЭС АГ и поражение органов-мишеней, полагаем, происходят в следующей последовательности.

1. Все начинается с этиологически неясного изменения метаболизма, патологии биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии, афизиологичного действия (биодоступности) NO, нарушения микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла, паракринных сообществах, органах и системе органов, которое не удается устранить при гуморальной активации локальных ресурсов компенсации *in situ*.

2. Эфферентная интероцептивная сигнализация о нарушении биологических функций в паракринных сообществах и органах по волокнам вегетативной нервной системы достигает сосудодвигательного центра продолговатого мозга; далее следуют афферентная симпатическая сигнализация и формирование компенсации на уровне организма – активация функции сердца как центрального насоса и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла.

3. АД, действуя как физический, системный фактор, не устраняет регуляторные нарушения, а гидравлически “продавливает” участки нарушенной микроциркуляции (спазмированные артериолы мышечного типа) и восстанавливает кровоток в дистальном отделе артериального русла; казалось бы, все хорошо, кровообращение в дистальном отделе артериального русла восстановлено.

4. При системном характере компенсации с уровня организма повышение гидродинамического АД в афферентных

артериолах почек, легких и мозга нарушает собственную гомо- и гидродинамику в этих паракринных сообществах, как это изложено выше; эти паракринные сообщества, используя гуморальную регуляцию и механизмы обратной связи, начинают этому противиться; они компенсаторно спазмируют афферентные артериолы, понижают давление на входе в сообщества и восстанавливают функцию почек и головного мозга.

5. Однако компенсаторное восстановление функции почек и мозга на уровне паракринных сообществ увеличивает периферическое сопротивление кровотоку, опять нарушая микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла.

6. Эфферентная нервная сигнализация о нарушении микроциркуляции повторяется; в результате АД в проксимальном отделе артериального русла возрастает в большей мере, однако гуморальные медиаторы в паракринных сообществах спазмируют афферентные артериолы почек и головного мозга в еще большей степени (рис. 5).

7. Повышению АД в дистальном отделе артериального русла, паракринных сообществ противостоит гуморально регулируемая, филогенетически ранняя система обратной связи ренин → Анг-II; биологически Анг-II призван не допустить повышения гидродинамического давления на входе в паракринное сообщество (орган), которое может нарушить функцию почек и головного мозга.

8. В течение длительного времени *in vivo* системной компенсации с уровня организма – повышению АД в проксимальном отделе артериального русла – противостоит локальная компенсация в сообществах почек и головного мозга, которые снижают гидродинамическое давление, все больше сокращая артериолы мышечного типа; Анг-II не может нарушить делегированную ему природой биологическую функцию, за нарушением локальной регуляции гомо- и гидродинамики в сообществах нефрона и нейронов следует гибель особи.

9. Разнонаправленность компенсаторных реакций на уровне организма и сообществ почек, головного мозга и легких есть функциональная основа формирования патологии органов-мишеней.

10. Со временем активация синтеза Анг-II в паракринных сообществах принимает характер патологической компенсации; за ремоделированием артериол мышечного типа в почках и головном мозге, гипертрофией гладкомышечных клеток следуют гибель клеток, формирование биологической реакции воспаления, резорбция, пролиферация фибробластов и формирование гломерулосклероза с уменьшением количества невозобновляемых постнатально нефронов.

11. Функциональное противостояние локальных перистальтических насосов (артериол мышечного типа) и центрального насоса (сердца) заканчивается *in vivo* поражением обоих; афферентные артериолы паракринных сообществ почек, головного мозга гибнут по типу апоптоза и некроза с формированием в почках гломерулосклероза, а сердце, его левый желудочек, подвергается выраженной гипертрофии, происходят дистрофические изменения миокарда вплоть до развития сердечной недостаточности. Таковы структурные и функциональные основы поражения органов-мишеней при ЭС АГ. Первичные нарушения метаболизма в клеточных сообществах, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и адаптации и афизиологичная компенсация микроциркуляции с уровня организма составляют основу патогенеза реально “метаболической пандемии” как ЭС АГ.

5. Биологическая роль альдостерона и системы ренин → Анг-II в паракринных сообществах *in vivo*. Ранее сообщалось о том, что экстракты ткани почки кролика вызывают повышение АД при введении другим животным. Это наблюдение через 50 лет привело к выяснению роли гормональных медиаторов ренина, Анг-II и далее функции системы протеолиза ренин → Анг-II; сделано заключение о том, что система имеет важное значение в регуляции АГ. Такие же эксперименты проведены и с Алд. Когда экстракты из ткани коры надпочечников ввели контрольным крысам, отметили выраженное повышение АД,

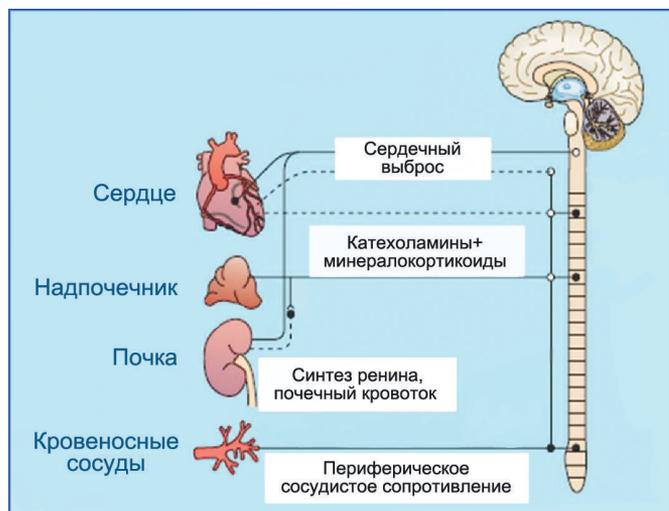


Рис.5. Афферентная вегетативная регуляция АД на уровне организма.

некоторое повышение концентрации в плазме крови Na^+ и понижение содержания K^+ . Упрощенное восприятие результатов биологических экспериментов до сих пор доминирует в сознании врачей; основную биологическую роль системы ренин→Анг-II и Алд они оценивают как регуляцию АД. В то же время, согласно филогенетической теории общей патологии, биологии и эмбриологии, действие Алд реализовано уже на самых ранних ступенях филогенеза, при образовании ранних паракринно регулируемых сообществ клеток. И миллионы лет, до формирования замкнутой системы кровообращения, в которой и стал реальным физический параметр АД, Алд и Анг-II реализовали (и реализуют) вместе иную биологическую функцию. Единое биологическое предназначение системы состоит в том, что все ее гуморальные медиаторы оказывают натрийсберегающее действие. Близость в нефроне места локализации действия Алд (дистальные извитые канальцы), филогенетически более ранних аквапоринов (проксимальный отдел собирательных трубочек) и более проксимальное расположение места действия ренина и Анг-II (проксимальные извитые канальцы) дают основание полагать, что становление функции последних произошло на миллионы лет позже, чем Алд. Это филогенетическое различие в структуре нефрона подтверждает и то, что функция гуморального регулятора Алд, вероятно, сформировалась на аутокринном уровне, еще при регуляции объема клеток; система ренин→Анг-II начала функцию намного позже, в сформированных сообществах клеток.

Анг-II – олигопептид, наиболее активный вазоконстриктор артериол мышечного типа. Он образуется из предшественника ангиотензиногена; синтез этого белка происходит во всех сообществах; его синтез активируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и эстрогены. При действии протеазы ренина из ангиотензиногена образуется Анг-I; ренин синтезируют все сообщества *in vivo*; в нефроне ренин синтезируют клетки юкстагломерулярного аппарата. В нефроне это происходит в ответ на изменение гидродинамического давления в афферентной артериоле и параметров гломерулярной фильтрации в клубочках. Далее Анг-I, при действии АПФ и отщеплении дипептида с С-конца молекулы, превращается в октапептид из 8 остатков аминокислот, в Анг-II. Реализация вазоспастической активности Анг-II происходит путем связывания с рецепторами; далее комплекс лиганд–рецептор активирует НАДН-оксидазу с образованием активных форм O_2 ; последние инактивируют NO, превращая его в ионы нитрозила, и потенцируют действие эндотелина (рис. 6).

Уменьшение биодоступности NO для гладкомышечных клеток *in situ* инициирует нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и является причиной патологии метаболизма, биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии, биологической функции адаптации и нарушения микроциркуляции в сообществах. Такие изменения в принципе могут развиваться в каждом из функционально разных сообществ, и это происходило за миллионы лет до становления замкнутой системы кровообращения. Если мы вернемся к тому, что написано выше, то увидим, что нарушения функции эндотелийзависимой вазодилатации при физиологическом действии Анг-II и локальном нарушении биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления, происходят по единому алгоритму. Гуморальная система ренин→Анг-II регулирует локальную гидродинамику и активность во всех функционально разных паракринных сообществах. В силу этого в клинике применение ингибиторов АПФ может оказать разнообразное позитивное воздействие. Это определено тем, что мы не знаем, функцию каких паракринных сообществ удастся препарату нормализовать. Тормозя активность кининазы II, ингибиторы АПФ уменьшают инактивацию брадикинина и иных кининов, повышая их содержание в паракринных сообществах. Кинины самостоятельно или путем высвобождения простагландинов вызывают вазодилатацию артериол мышечного типа и проявляют натрийуретическое

действие. Уменьшая превращение Анг-I в Анг-II, ингибиторы АПФ повышают содержание первого в крови и тканях. Как следствие накопленный в межклеточной среде Анг-I формирует метаболиты, которые проявляют действие вазодилаторов и натрийуретическую активность.

В клинике применение ингибиторов АПФ уменьшает гиперлипидемию, активирует апоВ-100-рецепторное поглощение ЛПНП клетками, проявляет антиатероматозное действие. В экспериментах с миоцитами *in vitro* Анг-II индуцирует экспрессию генов транслоказы ЖК, пальмитоил-КоА-трансферазы и дегидрогеназы ЖК со средней длиной ЖК. У линейных крыс с ожирением ингибиторы АПФ достоверно понижают микроальбуминурию. Позитивные результаты можно наблюдать и у пациентов с ожирением. У трансгенных крыс с экспрессией гена ренина развиваются ожирение, увеличение массы тела и синдром резистентности к инсулину. Эти нарушения можно купировать введением не ингибиторов АПФ, а ингибитора ренина или блокаторов рецепторов к ренину. Ангиотензиноген в кардиомиоцитах регулирует окисление ЖК и продукцию энергии в форме АТФ, а также биологическую реакцию воспаления. В этом вопросе надо еще разбираться, однако это показывает, что физиологию системы ангиотензиноген→ренин→Анг-II мы знаем явно недостаточно хорошо.

Возможно, будут выявлены и иные аспекты позитивного действия ингибиторов АПФ и ренина. Однако с позиций филогенетической теории общей патологии маловероятно, чтобы филогенетически поздний Анг-II смог повлиять на функцию филогенетически раннего Алд. Функциональная связь между ними, естественно, существует и является гуморальной, но прямого действия Анг-II на синтез Алд и его функцию оказать не может; это лишено биологического обоснования. Биологическое предназначение Алд состоит в том, что он дает возможность животным жить на суше, а всем клеткам, как и миллионы лет ранее, жить в водной среде. Филогенетически ранний Алд сформировал единый пул межклеточной среды, а ренин→Анг-II является той системой, которая позволяет этот пул сохранять в каждом паракринном сообществе. Однако все-таки формирование единого (единственного ранее) пула межклеточной среды при действии Алд филогенетически является более ранним, чем начало функции системы ренин→Анг-II.

Неясными остаются вопросы и о тех ступенях филогенеза, на которых начал синтез НУП в разных тканях, и их функциональное предназначение. НУП синтезируют и секретируют клетки гипоталамических ядер мозга – мозговой НУП; фенотипически измененные (секреторные) поперечнополосатые миоциты желудочка сердца – желудочковый НУП; ставшие секреторными клетки правого предсердия – предсердный НУП. В литературе нет данных о функциональном, специфичном действии членов семейства НУП и о том, в какой последовательности три пепти-



Рис. 6. Регуляция ангиотензином-II спазмирования всех локальных перистальтических насосов.

да стали действовать на далеко отстоящих ступенях филогенеза. Не выяснено, почему в клинике в локальном пуле межклеточной среды (плазме крови) одновременно возрастает содержание нескольких НУП. Важно одно: все НУП являются соль(NaCl) выводящими, гуморальными медиаторами; все они способствуют выведению из организма Na^+ . В филогенезе между началом синтеза клетками Алд и НУП – дистанция огромного размера. Казалось бы, в своем действии по отношению к ионам Na^+ Алд и НУП являются антагонистами, однако это не так. Они *in vivo* строго функциональные синергисты.

Филогенетически ранний Алд и поздний в филогенезе НУП – это два гуморальных медиатора, которые, действуя как синергисты, сохраняют *in vivo* постоянный объем единого пула межклеточной среды, неприкосновенный пул Na^+ и величину осмотического давления. Из всех физико-химических констант *in vivo* наиболее стабильными являются два: концентрация ионов Na^+ в едином пуле межклеточной среды; концентрация ионов H^+ , водорода (протонов) – величина рН. Концентрация Na^+ в едином пуле «дозволено» колебаться в пределах $\pm 7\%$. Содержание Na^+ в большом едином пуле межклеточной среды изменяется существенно меньше, чем те колебания, которые мы определяем в локальном, внутрисосудистом пуле межклеточной среды, плазме крови. Это же можно сказать и о третьем, высокостабильном физико-химическом параметре, которым в межклеточной среде является осмотическое давление. Параметры физиологичного интервала рН в едином пуле еще уже: 7,35–7,45. Алд не допускает снижения *in vivo* содержания Na^+ и воды в едином пуле межклеточной среды, предотвращая нарушение биологической функции гомеостаза. НУП в свою очередь не позволяет нарушить биологическую функцию эндэкологии и повысить содержание ионов Na^+ не только в едином пуле межклеточной среды, но одновременно и в ее трех локальных пулах. Следовательно, будучи функциональными синергистами, Алд и НУП к тому же реализуют *in vivo* разные биологические функции: Алд – биологическую функцию гомеостаза, а НУП – биологическую функцию эндэкологии. Что же это за локальные пулы, в которых столь строго надо поддерживать концентрацию Na^+ и воды?

Все плазматические бислойные мембраны клеток свободно проницаемы для воды, но не для ионов; любые ионы клетки поглощают или выделяют при использовании специфичных транспортеров, которые встроены в клеточную (плазматическую) мембрану. Основным водоудерживающим ионом является Na^+ ; сколько в клетке ионов Na^+ , столько в ней и H_2O . Поэтому с уровня аутокринной регуляции все животные клетки отработали механизмы поддержания постоянства объема; клетки достигают этого за счет стабильного содержания в цитозоле ионов главным образом Na^+ . Это в полной мере справедливо и для паракринного сообщества клеток, которые поддерживают постоянство межклеточной среды для каждого из органа и организма в целом. С единым пулом межклеточной среды общаются функционально разные локальные пулы, основными из которых являются пул спинномозговой жидкости, пул амниотической жидкости, пул внутрисосудистой межклеточной среды, пул первичной мочи в нефроне (в почках), а в онтогенезе – пул большого и малого круга кровообращения. НУП функционируют в трех локальных пулах межклеточной среды, которые располагают системой принудительной циркуляции и в которых при повышении концентрации ионов Na^+ может развиваться нарушение функции при перегрузке по объему.

Филогенетически наиболее ранним является пул спинномозговой жидкости с принудительной циркуляцией; повышение концентрации Na^+ приводит к перегрузке по объему, повышению гидродинамического давления в спинномозговой жидкости и опасности развития отека мозга. Усиление секреции мозгового НУП предотвращает перегрузку по объему пула спинномозговой жидкости и повышение гидравлического давления. Филогенетически следующим локальным пулом межклеточной среды с принудительной циркуляцией

является большой круг кровообращения плода в пренатальном периоде; гипернатриемию и перегрузку по объему предотвращает секреция желудочкового НУП. Третьим в филогенезе и онтогенезе локальным пулом межклеточной среды является большой круг кровообращения совместно с малым кругом в течение всего постнатального периода. Перегрузка его по объему при ретенции ионов Na^+ в плазме крови и повышение АД предотвращают активацию секреции предсердного НУП. Перегрузка большого круга кровообращения по объему в условиях экзогенной гипернатриемии всегда приведет к повышению АД и далее к АГ.

Если по многочисленным причинам экзогенного или эндогенного генеза функциональные взаимоотношения между Алд и НУП в сообществах клеток, в частности в нефроне, нарушены и возникает опасность изменения объема единого пула межклеточной среды *in vivo*, происходит активация механизмов локальной, гуморальной регуляции в паракринных сообществах. Они мобилизуют все возможности локальной компенсации, которые включают регуляцию гломерулярной фильтрации; прямую гломерулоторбулярную и обратную тубулогломерулярную связи и функции, филогенетически более позднюю гуморальную систему ренин→Анг-II, функцию филогенетически раннего Алд. Компенсаторные изменения затрагивают и петлю Генле с ее нисходящим и восходящим коленами. Все регуляторные взаимоотношения гуморальных медиаторов в паракринных сообществах отработаны миллионами лет до замкнутого кровообращения и сосудисто-сердечной системы. Создается впечатление, что компоненты системы ангиотензиноген→ренин→Анг-II регулируют в сообществах и те аспекты метаболизма субстратов, которые участвуют в патогенезе других “метаболических пандемий”, таких как ожирение, метаболический синдром и резистентность к инсулину.

Если в результате врожденных нарушений первичной структуры гуморальных медиаторов, неоптимального сочетания полиморфных генов, генетических дефектов АПФ сохранить стабильность объема пула межклеточной среды не удается, паракринные сообщества погибают; погибает и организм. И гипо-, и гипернатриемия в едином пуле межклеточной среды, уменьшение или увеличение его объема приводят одновременно к нарушению всех биологических функций. При этом в сообществах произойдут выраженные нарушения эндотелий(поток)зависимой вазодилатации и микроциркуляции, но повышения гидродинамического давления в замкнутой системе кровотока, естественно, быть не может.

Если же подобные нарушения метаболизма и биологических функций происходят в паракринных сообществах *in vivo*, при замкнутой системе кровообращения в организме, в дистальном отделе артериального русла, то здесь и начинается компенсация нарушенного метаболизма. Она происходит с уровня организма при вовлечении в процесс вегетативной нервной системы; здесь и происходит формирование АГ. Это начинается, как изложено выше, с нарушения метаболизма и микроциркуляции в сообществах, в дистальном отделе артериального русла, с интероцептивной, эфферентной, вегетативной сигнализации из сообществ об опасности изменения параметров единого пула межклеточной среды. Далее следуют реакция сосудодвигательного центра, симпатическая вегетативная сигнализация на центральный насос системы кровообращения (сердце) и компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Повышение АД физически устраняет (“продавливает”) нарушения микроциркуляции. Все перипетии последующих взаимоотношений гуморальной регуляции в паракринных сообществах и вегетативной регуляции на уровне организма изложены выше.

Ради чего же происходят *in vivo* столь сложные и порой опасные взаимоотношения гуморальной и вегетативной регуляции, сердца и локальных перистальтических насосов, дистального и проксимального отделов артериального русла, гуморальных медиаторов NO, эндотелина, ренина, Анг-II и Алд? Все ради сохранения параметров единого пула меж-



Схема патогенеза метаболической (эссенциальной) артериальной гипертензии на уровне паракринных сообществ клеток и организма.

клеточной среды, в котором проживают все клетки; который соответствует параметрам водной среды третьего Мирового океана; в котором прошли все ступени реализации филогенеза животных и сформировались все биологические функции и реакции. Все для сохранения условий жизни каждой из клеток и организма в целом. Используя все механизмы гуморальной регуляции, организм тщательно оберегает свой

“внутренний океан”. Поскольку основным паракринным сообществом, которое определяет параметры Na^+ и объем единого пула межклеточной среды, является нефрон, большая часть случаев АГ вторично или первично ассоциирована с патологией почек. Обязательными условиями поддержания стабильности «внутреннего океана» являются физиологичное состояние биологической функции трофологии и поступление с пищей не более чем оптимального количества Na^+ .

Кто же на самом деле и с какой целью повышает АД в проксимальном отделе артериального русла при ЭС АГ? Несмотря на то что написано и часто произносят в клинике, ни филогенетически ранний Алд, ни более поздние НУП и Анг-II, ни еще более филогенетически поздние почки не могут регулировать АД; с позиций биологии это нереально. Все они участники гуморальной регуляции в сообществах, органах и системах органов; формирование же АГ происходит на уровне организма. С нервных окончаний эфферентных волокон, из паракринных сообществ почек проходит информация о нарушениях метаболизма и микроциркуляции, которые не могут быть устранены *in situ*, необходима компенсация с уровня организма. В ответ симпатическая иннервация с центральных ядер на миокард вызовет компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, и АД начнет физически (гидравлически) нормализовать микроциркуляцию в дистальном отделе артериального русла.

Компенсаторная симпатическая стимуляция центрального насоса, сердца, с уровня сосудодвигательного центра происходит по единому алгоритму. Она прекратится только тогда, когда эфферентная сигнализация с нервных окончаний в ткани почек станет физиологичной, подтверждая восстановление микроциркуляции и метаболизма *in vivo* во всех сообществах. Если этого не происходит и эфферентная интероцептивная информация остается негативной, системное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла будет только постоянно нарастать пропорционально увеличению периферического сопротивления кровотоку. Часто же нормализовать афизиологичные процессы в сообществах невозможно; опять встает вопрос: является ли ЭС АГ фатальным заболеванием? В необратимой стадии ЭС АГ одновременно происходят деструктивные изменения в структуре как нефрона с развитием гломерулосклероза и почечной недостаточности, так и поперечнополосатых кардиомиоцитов, которые при постоянной стимуляции из сосудодвигательного центра вынуждены осуществлять ремоделирование миокарда и далее работать на износ с развитием гипертрофической сердечной недостаточности.

Какие же механизмы задействованы *in vivo*, когда мы добиваемся улучшения качества жизни пациентов с ЭС АГ при применении гипотензивных препаратов? Применение кровопускания и назначение диуретиков направлены на уменьшение пула внутрисосудистой среды; это снижает АД в проксимальном отделе артериального русла. Конкурентные ингибиторы Алд понижают реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах, снижают его содержание в едином пуле межклеточной среды, а далее и содержание воды. Ингибиторы АПФ, как и блокаторы рецепторов Анг-II, уменьшают в нефроне активность тубулогломерулярной обратной связи. При этом Анг-II в меньшей мере спазмирует афферентную артериолу, возрастает уровень гломерулярной фильтрации и увеличивается диурез, снижается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Все взаимоотношения между гуморальными регуляторами в паракринных сообществах, нефроне, в том числе и соотношение Анг-II и Алд, регулированы концентрацией ионов Na^+ в первичной моче, локальном внутрисосудистом и едином пуле межклеточной среды.

Критериями оценки улучшения функции всех сообществ и нефрона, восстановления микроциркуляции для сосудодвигательного центра являются: уменьшение негативной эфферентной интероцептивной информации, которая достигает продолговатого мозга по волокнам вегетативной нервной системы; нормализация периферического сопротивления в дистальном

отделе артериального русла. В зависимости от этих двух тестов изменяется (уменьшается или увеличивается) компенсаторная реакция с уровня организма, понижается или повышается АД в проксимальном отделе артериального русла. При нарушении функции нефронов не почки повышают АД, а ортодоксальная регуляция с уровня организма императивно, по единому алгоритму требует от почек восстановить их функцию, компенсаторно повышая АД в проксимальном отделе. Давление со стороны центра ослабевает, если эфферентная интероцептивная информация с периферии окажется позитивной. Если же такой информации ждать не приходится, ее можно механически прервать путем денервации, повреждением вегетативных нервных волокон при внутрисосудистой, высокочастотной коагуляции, десимпатизации почек. Представления о том, что органы способны регулировать АД, не соответствуют общей биологии и филогенетической теории общей патологии. Нарушение метаболизма и микроциркуляции в любом из функционально разных паракринных сообществ, которое не удается компенсировать гуморально *in situ*, будет компенсировано с уровня организма по единому алгоритму путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла и физического воздействия. Иного не дано (см. схему).

6. *Методологические и методические подходы к диагностике ЭС АГ.* Причиной формирования ЭС АГ, нарушения функции перистальтических насосов в паракринных сообществах и микроциркуляции в дистальном отделе артериального русла является, полагаем, нарушение биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозологии и адаптации. Это позволяет предполагать определенные различия в этиологии и особенности патогенеза ЭС АГ. Можно надеяться на то, что, разобравшись в диагностике нарушений четырех биологических функций, мы сможем дифференцировать и варианты терапевтического, патогенетического, персонализированного воздействия. Однако даже результаты тщательного клинического обследования довольно молодых мужчин и женщин с умеренным повышением АД не есть основание для проведения такой диагностики. Мы полагаем, что для этих целей необходимо использовать достижения клинической биохимии – лабораторные диагностические методы протеомики, метаболомики и липидомики.

Протеомика оценивает белки и их функциональное взаимодействие *in vivo*. В сыворотке крови, в локальном пуле межклеточной среды, можно определить содержание 150 протеинов; прямо (или косвенно) оценить их взаимодействие в цитозоле и превращение протеинов в межклеточной среде. При патологическом синдроме цитолиза и нарушении целостности клеточной (плазматической) мембраны в крови оказываются многие сотни белков, которые можно оценить и количественно. Наиболее часто основой нарушения функции эндотелий(поток)зависимой вазодилатации в паракринных сообществах и микроциркуляции являются локальные изменения метаболизма. Метаболомика – совокупность всех метаболитов (катаболитов), которые являются продуктами метаболических превращений. Метаболомика позволяет проводить оценку метаболизма в органеллах и цитозоле функционально разных клеток; в паракринных сообществах – структурных и функциональных единицах органов; в функционально разных локальных и едином пуле межклеточной среды. Наиболее часто методы метаболомики используют применительно к моче; в столь диагностически благодатной биологической среде можно выявить несколько сотен веществ. Метаболомика в полной мере оценивает нарушение биологической функции эндозологии, “замусоривание” межклеточной среды и условия активации биологических реакций экскреции, воспаления и АД.

Для оценки нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и эндотрофии (внутреннего питания) диагностическими возможностями отличается липидомика. Она отображает: спектр ЖК и спиртов (глицерин и холестерин), которые образуют ли-

пиды; выявляет особенности плазматических и внутриклеточных мембран органелл, а также апобели, которые переносят липиды (жиры) в водной среде межклеточной среды и цитозоля, формирование липопротеинов как липидпереносящих макромолекул белка; показывает процессы активного поглощения их клетками. Липидомика может представить для диагностики более 200 ЖК, липидов и их метаболитов.

Филогенетически ранняя биологическая функция адаптации с аутокринного уровня реализована путем синтеза большого семейства специфических белков – шаперонов (белков теплового шока мол. массой 65–135 кД). Они призваны в условиях биологической реакции стресса сохранить стерическую (пространственную) форму и активность функционально наиболее важных белков цитозоля. По окончании стресса шапероны становятся в крови эндогенными флогогенами, нарушают биологическую функцию эндозологии и инициируют биологическую реакцию воспаления. Используя современные физико-химические методы клинической биохимии, филогенетическую теорию общей патологии и когнитивную биологическую функцию (функцию интеллекта), можно пытаться составить кластеры специфических протеинов и метаболитов, которые, будем надеяться, позволят дифференцировать нарушения отдельных биологических функций.

Подобный протокол потребует высокого уровня профессионализма, тесного сотрудничества научных учреждений, не столь обременительного финансирования расходов на одноразовые материалы и техническое содержание оборудования. Подобные исследования наиболее перспективны; они имеют четкую профилактическую направленность. Однако *tertium non datur*. И если для нас сбалансированная, персонализированная антигипертензивная, неспецифичная терапия, улучшение качества жизни больных являются оптимальным методом лечения ЭС АГ, то это только сегодня. Завтра этого может быть недостаточно.

Вопросы для самоконтроля

1. Что нового вносит филогенетическая теория патологии в понимание единого алгоритма патогенеза заболеваний; что такое неспецифичные диагностические тесты?
2. Нарушение каких биологических функций – основа патогенеза ЭС АГ?
3. Какие методы клинической биохимии позволяют дифференцировать ЭС АГ от ее симптоматических форм?
4. Каковы функциональные отличия и диагностика нарушений дистального и проксимального отделов артериального русла?
5. Какова биологическая роль и диагностическое значение определения в биологических средах содержания Алд, ренина и Анг-II?

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е., Гогин Г.Е. Гипертензивная болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения (основы патогенеза, диагностики и выбора лечения). М.: Ньюдиамед; 2006.
2. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндозология, биологические реакции экскреции, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.: Триада-Х; 2009.
3. Титов В.Н., Дугин С.Ф., Крылин В.В. Протеомика, метаболомика и будущее клинической лабораторной диагностики. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 1: 23–34.
4. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндозологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 5: 20–36.
5. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гуцица О.В., Ощепкова Е.В., Яшин А.Я. Физико-химическая активность мочевой кислоты, гиперурикемия – нарушение биологических функций эндозологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления. Успехи современной биологии. 2011; 131(5): 494–513.

СТАНОВЛЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА В ФИЛОГЕНЕЗЕ

Титов В.Н.

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

*Первая пандемия атеросклероза развилась в филогенезе при выходе животных из океана на сушу, вторая — при мутации белка, переносящего эфиры холестерина-нуль и третья, современная, при нарушении биологической функции трофологии, нефизиологично высоком содержании в пище насыщенных жирных кислот (ЖК), транс-форм ЖК, блокаде биодоступности для клеток полиеновых ЖК (ПНЖК). Образованный в крови пул безлигандных липопротеинов филогенетически ранние макрофаги подвергаются в интима артерий только частичной утилизации, формируя атероматоз. При блокаде активного поглощения ω -3 и ω -6 ПНЖК клетки компенсаторно синтезируют нефизиологические ω -9-эйкозаноиды; это есть основа патогенеза атеросклероза, нарушения аутокринной регуляции, паракринной гуморальной регуляции клеточных сообществ и заболевания. Если частота неинфекционного заболевания в популяции выше 5—7%, это нарушение биологических функций и биологических реакций. Необходимо снизить нефизиологическое действие внешней среды путем нормализации функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Исход метаболических пандемий двоякий. Первый: эффективное сведение к минимуму неблагоприятного влияния внешней среды — нормализация функции питания, приведение ее в соответствие с возможностями липопротеинов и снижение заболеваемости и смертности от атеросклероза. Второй: развитие человека продолжается и, как это уже было в филогенезе, *Homo sapiens* адаптируется к нефизиологическому питанию. Для этого потребуется 40—50 тыс. лет, в течение которых смертность от инфаркта миокарда и инсульта будет оставаться высокой. Увеличение в пище содержания ω -3 ПНЖК без уменьшения насыщенных ЖК при блокаде биодоступности только усилит атероматоз. Выход — физиологическая нормализация питания; рассчитывать на гиполлипидемические препараты оснований нет. В противном случае нас ожидает второй исход. *Tertium non datur.**

Ключевые слова: филогенез; полиеновые жирные кислоты; насыщенные жирные кислоты; атеросклероз и атероматоз.

eVolUtioN of PathogeNesis of atherosclerosis iN PhylogeNesis

Titov V.N.

Russian Cardiological Research and Production Centre, Moscow, Russia

*The first atherosclerosis pandemics developed in phylogenesis when animals went out of the ocean, the second coincided with mutations of proteins that transferred zero-cholesterol esters, the third (present-day pandemics) results from disturbed biological function of trophology, abnormally high content of saturated fatty acids and their trans-forms in food, and blockade of bioavailability of polyenic FA (PNFA) for cells. The blood pool of ligand-free lipoproteins, phylogenetically early macrophages are only partly utilized in intima giving rise to atheromatos. When active absorption of ω -3 and ω -6 PNFA is blocked, the cells synthesize by way of compensation non-physiological ω -9 eicosanoids which creates the basis of pathogenesis of atherosclerosis, pathology of autocrine regulation, and paracrine humoral regulation of cell communities and the body. A rise in the frequency of non-infectious diseases above 5-7% is regarded as pathology of biological functions and reactions. Non-physiological environmental effects should be neutralized by normalization of trophology function, exotrophic biological reaction. Metabolic pandemics may have two outcomes. First: (a) effective reduction to a minimum of unfavourable environmental effects, i.e. normalization of the nutritive function, (b) matching it with possibilities of lipoproteins, (c) reduction of morbidity and mortality from atherosclerosis. Second: man continues to develop as in phylogenesis and adapts himself to non-physiological nutrition. Mortality from infarction and stroke will remain high during the next 40-50 thousand years. Increased content of ω -3 PNFA in food without reduction of NAF with blockade of bioavailability will further facilitate atheromatos. Man should rely on physiological nutrition, there is no reason to rely on hypolipidemic agents. Otherwise, the second outcome awaits the mankind. *Tertium non datum.**

Key words: phylogenesis; polyenic fatty acids; saturated fatty acids; atherosclerosis; atheromathosis.

Согласно филогенетической теории общей патологии [1], система липопротеинов (ЛП) — перенос в гидрофильной межклеточной среде гидрофобных жирных кислот (ЖК) и поглощение их клетками — претерпела на ступенях филогенеза 3 последовательных функциональных этапа [2].

Первый этап становления в филогенезе липопротеинов. Перенос ЖК (эссенциальных ненасыщенных — ННЖК, полиеновых — ПНЖК в гидрофильной среде в полярных липидах в ЛП высокой плотности (ЛПВП)

происходит при пассивном поглощении их клетками. ЛПВП стали переносить ННЖК + ПНЖК в полярных эфирах со спиртом глицерином, в фосфолипидах. Поглощение ЖК клетками происходило пассивно — перэтерификация (обмен) между фосфолипидами мембраны клеток и ЛПВП. Обратное (от клеток к энтероцитам) ЛПВП переносят спирт холестерин (ХС) в форме опять-таки полярного стерола. Синтезируют стерол все животные клетки в биологической реакции краткосрочной адаптации. Способность аполипопротеина

(апо)А-I связывать полярные липиды низко; в ЛПВП — бислое, структуре белок—липид липидов всегда мало.

В силу физико-химических различий перенос в межклеточной среде и поглощение клетками насыщенных ЖК (НЖК) + моновенасыщенных (МЖК), ННЖК + ПНЖК происходит раздельно. В паракринном сообществе энтероцитов одновременно с этерификацией ННЖК + ПНЖК в полярные фосфолипиды, из которых апоА-I формирует ЛПВП и секретирует их в межклеточную среду. В канальцах эндоплазматической сети происходит этерификация НЖК + МЖК в неполярные ТГ (ТГ) с трехатомным спиртом глицерином. Из пальмитиновых и олеиновых ТГ, апоВ-48 и микросомальный белок, переносящий ТГ, формируют в энтероцитах апоВ-48-ЛП — гидрофобные комплексы белок—липид [3]. Энтероциты секретируют их в лимфатические локальные сосуды внутри паракринного сообщества. Лимфоток переносит ТГ в рамках одного паракринного сообщества — от энтероцитов к жировым клеткам рыхлой соединительной ткани (РСТ).

Согласно филогенетической теории общей патологии, каждое паракринно регулируемое сообщество клеток *in vivo* состоит из трех функционально разных пулов: специфичных клеток, которые определяют функцию сообщества, локального перистальтического насоса — артериолы мышечного типа, который реализует биологические функции трофологии, гомеостаза и адаптации, и пула клеток РСТ [1]. Последние регулируют функцию сообщества путем синтеза гуморальных медиаторов, запасания субстратов для выработки клетками энергии. Клетки РСТ в паракринном сообществе энтероцитов после еды поглощают из лимфотока все ТГ, депонируют их в цитозоле жировых клеток сальника, реализуя биологическую реакцию экзотрофии.

В биологической же реакции эндотрофии (вне приема пищи) жировые клетки паракринного сообщества энтероцитов гидролизуют запасенные в ТГ НЖК + МЖК. В межклеточную среду жировые клетки секретируют ЖК в форме полярных, неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). Гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в жировых клетках активирует гормонозависимая липаза. Секретированные в межклеточную среду НЖК + МЖК в форме НЭЖК связывает липидпереносящий альбумин. Так, на ранних ступенях филогенеза, на первом этапе становления ЛП, перенос всех ЖК (НЖК, МЖК, ННЖК и ПНЖК) в межклеточной среде происходил в полярных липидах, а клетки поглощали ЖК пассивно, по градиенту концентрации.

Компоненты паракринного сообщества энтероциты + жировые клетки РСТ далее на ступенях филогенеза стали прародителями тонкой кишки и сальника — висцерального пула жировых клеток. Оба они как синергисты реализуют биологическую функцию трофологии (питания), только энтероциты — биологическую реакцию экзотрофии — запасание ЖК пищи, а жировые клетки сальника — биологическую реакцию эндотрофии, расходуя запасенные ЖК вне приема пищи. При совершенствовании биологических функ-

ций *in vivo*, переноса ЖК в полярных липидах (глицеридах) и пассивного поглощения ЖК клетками стало недостаточно. Начался перенос ЖК в иных ЛП в эфирах ЖК со спиртом глицерином, со спиртом ХС (полиэфиры ХС — поли-ЭХС) и активное (против градиента концентрации) рецепторное поглощение клетками ЖК. Это стало основой второго этапа развития функции ЛП.

Второй этап становления в филогенезе системы липопротеинов. Перенос в межклеточной среде и поглощение клетками НЖК + МЖК и ННЖК + ПНЖК и на втором этапе происходит раздельно. Это определено их физико-химическими различиями и тем, что содержание в пище ЖК соотносится следующим образом: пальмитиновая НЖК + олеиновая МЖК — 100; линолевая + линоленовая ННЖК — 10; ω -6 и ω -3 эссенциальные ПНЖК — 1. Физиологическое отношение ω -6/ ω -3 составляет 3:1, 5:1 [4]. Для переноса к клеткам существенно большего количества ЖК, особенно НЖК + МЖК, и для реализации новых и более совершенных биологических функций необходимы ЛП с более высокой производительностью, поэтому в филогенезе осуществлен синтез иных апо, которые переносят ЖК в неполярных липидах и формируют лиганды для связывания с рецепторами на мембране и активное поглощение клетками ЛП. Несмотря на синтез новых апо, функция апоА-I и ЛПВП не только продолжена, но и получила развитие. ЛПВП сформировали новые функции — перенос ЖК в неполярных липидах и активное рецепторное поглощение клетками ННЖК + ПНЖК; сохранили эти функции приматы и человек.

Согласно принципу биологической преемственности, становление в филогенезе биологических функций и реакций происходит не путем «революционных» преобразований, что свойственно мутациям, а по пути совершенствования того, что сделано ранее. Возросший перенос НЖК + МЖК в ТГ в локальном лимфотоке вскоре привел к тому, что ограниченное у позвоночных количество жировых клеток сальника не смогло депонировать то количество апоВ-48-ЛП, которое формирует эндоплазматическая сеть энтероцитов. Из лимфотока часть НЖК + МЖК в форме ТГ в апоВ-48-ЛП стала поступать в межклеточную среду, а позже — и в кровотоки. АпоВ-48-ЛП поглощали все клетки, энтероциты еще не реализовали биологическую реакцию оптимизации, в ТГ они включают все ЖК пищи, в том числе и нефизиологические, однако не все клетки *in vivo* могут метаболизировать такие ЖК; это приводило к нефизиологическому накоплению неполярных липидов, формированию основ будущих «болезней накопления», таких как атероматоз.

Позже в филогенезе сформировалось паракринное сообщество гепатоцитов (структурная единица печени) и синтезирован новый апо — апоЕ. В нем нет доменов, которые связывают много липидов. АпоЕ имеет функциональный домен для взаимодействия, мы полагаем, с иными апо. В межклеточной среде и кровотоке из малых апоВ-48-ЛП апоЕ сформировал большие хиломикроны. Это определено тем, что хиломикроны — это ассоциаты

секретированных энтероцитами апоВ-48-ЛП-структура наподобие ягоды малины. Одновременно апоЕ в ассоциации с апоВ-48 сформировал кооперативный апоЕ/В-48-лиганд, а гепатоциты стали синтезировать и выставлять на плазматическую мембрану апоЕ/В-48-рецепторы [5]. Так сформировалось активное поглощение хиломикрон из межклеточной среды (из крови) только гепатоцитами. Эти клетки, реализуя биологическую реакцию оптимизации, окисляют в гепатоцитах все нефизиологические ЖК и избыток пальмитиновой НЖК.

Полагаем, что лимфоток, сформированный вначале локально, в паракринных сообществах энтероцитов для переноса НЖК + МЖК в форме ТГ в апоВ-48-ЛП, далее функционально объединил все паракринные сообщества; это сформировало лимфатическую систему. Инициировали медленный поток лимфы (около 10 см/мин) филогенетически ранние клетки с мышечными волокнами — перициты; сокращаются они циркулярно. Несмотря на многие функции, которые выполняет лимфоток, апоВ-48-ЛП и апоЕ/В-48-хиломикрон он переносит на всем протяжении — от энтероцитов до грудного лимфатического протока [6]. Система лимфотока на миллионы лет «старше» сердечно-сосудистой системы; она первая сформировалась в паракринных сообществах и функционально объединила их в единое целое [7]. В филогенезе, на втором этапе формирования ЛП, стали взаимодействовать стационарный апоВ-48-ЛП из ЖК в неполярных ТГ и динамичный апоЕ. В лимфоток они из апоВ-48-ЛП сформировали хиломикрон; они же образовали активное поглощение ЛП клетками при апоЕ/В-48-эндоцитозе.

На мембране жировых клеток сальника поглощение ими НЖК + МЖК в форме ТГ в апоВ-48-ЛП, формирование висцерального пула жировой ткани *in vivo* заканчивает биологическую реакцию экзотрофии. И сразу начинается реализация биологической реакции эндэкологии — секреция НЖК + МЖК в полярных НЭЖК. Все клетки поглощают НЭЖК из комплексов с альбумином, из межклеточной среды пассивно; позже поглощение становится активированным при действии транспортеров НЭЖК (CD16), но не активным. Возможности белка — переносчика НЭЖК являются ограниченными. Увеличить физиологически перенос к клеткам НЖК + МЖК с альбумином трудно. Концентрация его *in vivo* является «метаболической константой», белок, обеспечивает онкотическое давление и перемещение межклеточной среды между вне- и внутрисосудистым пулом. Специфично альбумин связывает и переносит 2 молекулы НЖК + МЖК в «туннелях» между тремя доменами молекулы. Неспецифично альбумин может связать еще несколько НЖК+МЖК на поверхности молекулы. Образующие «липопротеидные» структуры Толл-подобные рецепторы-4 могут принимать за липополисахариды грамотрицательных бактерий, а специфические белки плазмы крови, компоненты врожденного иммунитета, могут связывать их в иммунные комплексы [8]. Вместе с системой комплемента они иницируют *in vivo* синдром системного воспали-

тельного ответа. Если количество секретированных в кровь НЭЖК превышает возможности альбумина их связывать, нефизиологически формируется пул свободных ЖК. Циркулируют они в крови в форме прямых гомогенных (гетерогенных) мицелл. При спонтанном встраивании в мембрану эндотелия мицеллы формируют в бислое фосфолипидов гидрофильные поры из свободных жирных кислот [9]. Вхождение в клетки по градиенту концентрации избытка ионов Na⁺ увеличивает объем клеток эндотелия, сужает просвет артериол мышечного типа и инициирует повышение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла и компенсаторное повышение гидродинамического, артериального давления [10].

Поглощение гепатоцитами хиломикрон путем апоЕ/В-48-эндоцитоза — начало переноса и активного поглощения клетками НЖК + МЖК в неполярных ТГ. МЖК+НЖК как субстрат для наработки энергии, синтеза АТФ необходимо донести до каждой из клеток и сформировать активное поглощение. Для этого гепатоциты начали осуществлять оптимизацию экзогенных ЖК, сформировав внутриклеточные органеллы — пероксисомы [11]. В гепатоцитах нефизиологические ЖК пищи связываются с рецепторами активации пролиферации пероксисом на мембране ядра, экспрессируют синтез и активность в органеллах одновременно α-, β- и ω-оксидазы ЖК. Действуя совместно, оксидазы в пероксисомах окисляют нефизиологические экзогенные ЖК и отчасти избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК.

После оптимизации гепатоциты этерифицируют физиологические ЖК в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ. Определено это тем, какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой трехатомного спирта глицерина, в позиции SN-2. Вторичную спиртовую связь не может гидролизовать панкреатическая, постгепариновая и печеночная липопротеинлипаза. Далее апоВ-100 структурируют пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ отдельно в одноименные ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП, как и все ЛП, построены по единому принципу: бислой белок — липид. В гидрофильной среде в стремлении к минимальной поверхности бислой белок — липид формирует псевдосферические структуры. Образуют гепатоциты и стеариновые ТГ, и ЛПОНП; содержание их невелико. Функционально они являются промежуточными между пальмитиновыми и олеиновыми ЛПОНП. Доминируют они в масле какао.

При физиологическом содержании и соотношении ЖК в пище количественно ЛПОНП в плазме крови соотносятся следующим образом: пальмитиновые + олеиновые ЛПОНП — около 90 и линолевые + линоленовые ЛПОНП — до 10. Все секретированные в межклеточную среду ЛПОНП физиологически перегружены ТГ — они безлигандные (прелигандные), лиганд скрыт избытком липидов. АпоВ-100 связывает количество ТГ, которое в разы превышает объем самого апо, формируя бислой белок — липид. В крови биохимические превра-

щения в пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП и линолевых + линоленовые ЛПОНП происходят по-разному. Физико-химически пальмитиновые + олеиновые и линолевые + линоленовые ТГ в ЛПОНП являются разными. Гидролиз их активируют разные ферменты и липолиз происходит по-разному. В крови постепариновая липопротеинлипаза и ее кофактор апоС-II гидролизуют ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, полярные диглицериды и НЭЖК покидают ЛПОНП, плотность их возрастает, и они превращаются в одноименные ЛП низкой плотности (ЛПНП). При оптимальном количестве связанных ТГ апоВ-100 в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП принимает активную конформацию (пространственную форму) и выставляет на поверхность ЛП апоВ-100-лиганд. Связывая его рецепторами, клетки активно поглощают ЛПНП с НЖК + МЖК [12].

Линолевые и линоленовые ЛПОНП при секреции их в кровь тоже физиологически перегружены ТГ, это прелигандные ЛПОНП. При действии печеночной липопротеинлипазы + апоС-III в них происходит гидролиз части ТГ. Когда в связи с апоВ-100 остается оптимальное количество ТГ, гидратированная плотность ЛПОНП увеличивается, размер уменьшается, ЛПОНП превращаются в линолевые и линоленовые ЛПНП. АпоВ-100 в ЛПНП принимает активную конформацию и формирует домен-лиганд. Далее клетки поглощают лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП путем активного апоВ-100-эндоцитоза. Так на втором этапе в филогенезе ЛП сформировалось активное поглощение клетками НЖК + МЖК и ННЖК в форме неполярных эфиров со спиртом глицерином. Пассивным оставалось поглощение клетками ПНЖК из полярных фосфолипидов при переэтерификации между ЛПВП и наружным монослоем клеток. На втором этапе сформировалось и активное поглощение клетками ПНЖК.

Согласно принципу биологической преемственности, активное поглощение клетками ПНЖК, количество которых во много раз меньше, чем ННЖК, тем более НЖК+МЖК, сформировалось так же, как и всех ЖК, — путем апоВ-100-эндоцитоза. Для этого в ЛПВП началась переэтерификация ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС и осуществлен перенос их из ЛПВП в ЛПОНП. В соответствии с физико-химическими параметрами этерификация ПНЖК в состав ТГ в биологии не происходит [13]. Неполярная форма ПНЖК образуется при этерификации со спиртом ХС при образовании поли-ЭХС. Эфиры — продукты этерификации кислоты и спирта — принято называть по имени спирта. Переэтерификацию ПНЖК из фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС активирует ацилтрансфераза. Синтезируют ее гепатоциты как изофермент лецитинхолестеринацилтрансферазы [14].

Для активного поглощения клетками ПНЖК экспрессирован синтез белка, переносящего эфиры ХС (БПЭХ). В межклеточной среде и крови БПЭХ инициирует формирование тройственного ассоциата ЛПВП + БПЭХ + линолевые и линоленовые ЛПОНП. Далее происходит обмен полярных и неполярных липидов:

в ЛПОНП из ЛПВП переходят ПНЖК в неполярных поли-ЭС, а из ЛПОНП в ЛПВП — полярные диглицериды — продукты гидролиза линолевых и линоленовых ТГ.

БПЭХ переносит в ЛПОНП только поли-ЭХС, но не моноэфира ХС (моно-ЭХС) [15]. Синтез последних происходит тоже в ЛПВП. Моно-ЭХС — холестерололеат — это неполярная форма спирта ХС для реверсивного переноса его от клеток к гепатоцитам. Переносят моно-ЭХС ЛПВП, гепатоциты поглощают ЛПВП с большим содержанием моно-ЭХС при действии касетных транспортеров. Их можно рассматривать как скевенджер-рецепторы, но на мембране не макрофагов, как обычно, а гепатоцитов. Переноса неполярных ТГ из ЛПОНП полярную структуру ЛПВП, как это указывается в некоторых источниках литературы, реально не происходит. Это обусловлено не критичным отношением к результатам, полученным в лаборатории клинической биохимии. Набор реактивов «Триглицериды» на самом деле определяет не ТГ, а спирт глицерин. Когда измеряем ТГ в ЛПВП, мы определяем содержание полярных диглицеридов, а точнее спирта глицерина.

Физико-химические особенности, кинетические параметры гидролиза ТГ и поглощения клетками лигандных олеиновых и пальмитиновых ЛПНП физиологически обуславливают то, что поли-ЭХС при действии БПЭХ переходят в линолевые и линоленовые ЛПНП. Переэтерификация ПНЖК из фосфолипидов в поли-ЭХС происходит медленно. Через 4—5 ч после еды олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП при липолизе превращаются в одноименные лигандные ЛПНП и их поглощают клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. В линолевых и линоленовых ЛПОНП более гидрофобные и меньшие по размерам поли-ЭХС вытесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100; этим они активируют гидролиз ТГ при действии печеночной ЛПЛ+апоС-III. Клетки поглощают ННЖК + ПНЖК в линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза.

К исходу второго этапа становления в филогенезе системы ЛП отработано активное поглощение клетками НЖК + МЖК, а также ПНЖК по пути энтероциты → ЛПВП → переэтерификация ПНЖК в неполярные поли-ЭХС → переход поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП → ЛПНП при действии БПЭХ → активное поглощение ПНЖК в линолевых + линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Если упростить схему, получится: энтероциты → апоА-I-ЛП → апоВ-100-ЛП → апоВ-100-эндоцитоз → клетка. Вариант, при котором ПНЖК к клеткам переносят вначале апоА-I-ЛП, далее апоВ-100-ЛП, а клетки активно поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза, мы назвали последовательным.

При выходе животных на сушу, в среду с более высокой температурой, при которой растения не синтезируют ω -3 эссенциальные ПНЖК С20:5 эйкозапентаеновую (Эйкоза) и С22:6 докозагексаеновую (Докоза). На суше, при более высокой температуре воздушной среды, растения синтезируют ω -6 С20:4 арахидоновую ПНЖК (Арахис). На суше только север-

ные растения (лен — масличное растение и мох сфагнум — пища северных оленей в тундре) синтезируют ω -3 C18:3 α -линоленовую ННЖК, однако ни кролики, ни приматы и человек не могут из ω -3 α -линоленовой ННЖК синтезировать ни Эйкоза, ни Докоза, а из ω -6 γ -линоленовой — Арахид. Для человека необходимо наличие в пище ω -3 Эйкоза + Докоза или, что менее физиологично, ω -6 Арахид. Источником Эйкоза и Докоза являются рыбий жир и морепродукты; эссенциальную Арахид ПНЖК человек получает, употребляя в пищу куриные яйца и свиное сало [16]. Только эти животные продукты содержат оптимальные количества Арахид. Растительные масла содержат C20:0 арахидовую НЖК, но не ω -6 C20:4 арахидовую ПНЖК.

При выходе на сушу животные адаптировались к новым условиям существования: более высокой температуре окружающей среды, большему действию сил гравитации, синтезу наземными растениями не ω -3 ПНЖК, а только ω -6 Арахид и большему содержанию в пище НЖК. Причиной первой в филогенезе пандемии атеросклероза и атероматоза стало нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, алиментарный дефицит в клетках ПНЖК [17]. За последующие миллионы лет часть особей в популяциях сумела адаптироваться к жизни на суше; они научились синтезировать эйкозаноиды из ω -6 Арахид ПНЖК.

В филогенезе при поступлении с пищей ω -3 Эйкоза и Докоза ПНЖК клетки *in vivo* синтезируют из них биологически высокоактивные эйкозаноиды группы 3; в их молекуле 3 двойные связи (-C=C-). Простагландин группы 3 активно инициирует реакцию эндотелийзависимой вазодилатации в артериях мышечного типа, потенцируя действие оксида азота (NO). Тромбоксаны группы 3 выражено ингибируют адгезию клеток, которую мы определяем на примере агрегации тромбоцитов. Противовоспалительные липоксигены группы 3 выражено действуют при реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления, активируя синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [18].

Если в пище нет рыбьего жира, морепродуктов и ω -3 ПНЖК, употребление в пищу яиц и свиного сала формирует синтез биологически активных эйкозаноидов («эйкоза» по гречески «двадцать») из ω -6 Арахид. Действие эйкозаноидов группы 2 с двумя двойными связями в молекуле сходно с эйкозаноидами группы 3; функционально, однако, они менее активны. Поэтому, когда клетки поглощают из межклеточной среды ω -3 и ω -6 ПНЖК, синтез эйкозаноидов происходит из ω -3. Если *in vivo* блокировано поглощение клетками и ω -6 Арахид, клетки, реализуя биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации, синтезируют эйкозаноиды группы 1 из эндогенной ω -9 C20:3 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ННЖК. Действие всех компенсаторных эйкозаноидов группы 1 является нефизиологическим [19].

За возможность жить на суше, при более высокой температуре, за обилие пищи, за возможность совер-

шать параметры физиологии, тела, функцию локомоции и интеллекта животные заплатились необходимостью постоянно преодолевать силы гравитации и поддерживать постоянную температуру тела; менее активными стали физико-химические параметры клеточной мембраны, и более низкой — активность эйкозаноидов. Утрата одной двойной связи в ПНЖК, вынужденная замена ω -3 Эйкоза на ω -6 Арахид — субстрат синтеза эйкозаноидов — филогенетически можно расценивать как шаг назад, однако таковы условия жизни на суше.

Если же сделать популяционный шаг назад и для синтеза аминифосфолипидов — биологически активных эйкозаноидов — использовать не ω -6 C20:4 Арахид ПНЖК, а ω -9 C20:3 мидовую ННЖК с тремя двойными связями в молекуле, животные на суше вместо четвертого (воздушного) окажутся в пятом мировом океане — филогенетически его можно назвать атеросклерозом. Это не заболевание, это нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, а также биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации с развитием болезни накопления в форме атероматоза. Атероматоз же обусловлен тем, что филогенетически ранние макрофаги, становление которых произошло на ранних ступенях филогенеза при функции только ЛПВП, не могут гидролизовать (утилизировать) филогенетически более поздние неполярные поли-ЭХС.

Третий этап становления системы ЛП. Основным стимулом третьего этапа совершенствования ЛП явилось формирование на ступенях филогенеза новой биологической функции — функции локомоции, попеременнополосатых, миоцитов, скелетной мускулатуры, инсулина и инсулинозависимых тканей. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина — обеспечение энергией биологической функции локомоции, снабжение скелетной мускулатуры НЖК + МЖК-субстратом окисления в митохондриях и выработки АТФ. На третьем этапе поглощение с пищей ЖК стало соответствовать отношению: НЖК+МЖК — 100; ННЖК — 10; ω -6 и ω -3 ПНЖК — 1; пальмитиновая и олеиновая ЖК стали составлять более 80% всех ЖК [20]. Становление третьего этапа проходило одновременно с формированием *in vivo* инсулинозависимых клеток и тканей: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, адипоцитов подкожной жировой клетчатки, перипортальных гепатоцитов и макрофагов Купфера.

Когда далеко не на ранних ступенях филогенеза экспрессирован синтез инсулина, регуляция метаболизма глюкозы миллионами лет ранее уже завершена; для инсулина места нет. В то же время глюкоза — не оптимальный субстрат для реализации биологической роли инсулина. Энергоемкость глюкозы низкая; она, как и ее полимер гликоген, выражено гидрофильна; запастись *in vivo* глюкозу невозможно. Поэтому инсулин *in vivo* в первую очередь регулирует метаболизм ЖК, а вторично, через метаболизм ЖК, регулирует и глюкозу. Субстратов для обеспечения клеток энергией два:

ЖК (НЖК + МЖК) и глюкоза. Для реализации биологической функции локомоции инсулин повысил эффективность переноса ЛП к скелетным миоцитам НЖК + МЖК, сформировал новое депо адипоцитов для функции локомоции и заменил пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на более эффективный — олеиновый [21].

В филогенезе сформировалось 2 функционально разных депо ЖК: инсулинонезависимый ранний висцеральный пул жировых клеток для реализации биологической функции гомеостаза, адаптации, биологических реакций экзо- и эндотрофии и поздний инсулинозависимый пул подкожных адипоцитов для биологической функции локомоции. Перед описанием третьего этапа системы ЛП обратим внимание на мутацию, которая разделила животных на 2 группы: на чувствительных к экзогенной гиперхолестеринемии и содержанию в пище пальмитиновой НЖК и резистентных. У вторых на модели экзогенной гиперхолестеринемии не удастся воспроизвести атероматоз интимы артерий эластического типа.

В начале третьего этапа становления системы ЛП при жизни животных, вероятно, на суше произошли спонтанная мутация БПЭХ и изменения первичной структуры, при которых БПЭХ утратил способность формировать ассоциат ЛПВП+БПЭХ+ЛПОНП. Это блокировало переход ПНЖК из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП, а далее и активное поглощение клетками ПНЖК путем апоВ-100-эндоцитоза. Среди лабораторных животных БПЭХ активен у кроликов, морских свинок, приматов и вида *Homo sapiens*. Если у кроликов и приматов с ЛПВП и ЛПОНП в крови связано более 90% БПЭХ, то у крыс, мышей и собак — около 5% [22].

Вероятно, большая часть прародителей мышей, крыс и собак вымерла при развитии синдрома атеросклероза и атероматоза. Это, мы полагаем, была вторая в филогенезе пандемия атеросклероза, которая произошла после адаптации животных на суше. У животных при мутации БПЭХ-нуль возрастал уровень ХС ЛПВП и снижался уровень ХС ЛПНП. Несмотря на «положительные» изменения в ЛП, популяции животных вымирали. Часть особей, реализуя биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации, сформировали новый способ активного поглощения клетками ПНЖК. В филогенезе повторно задействованы апоЕ и физико-химическое взаимодействие его с иными апо.

При переэтерификации ПНЖК из фосфолипидов в поли-ЭХС апоЕ, мы полагаем, стал взаимодействовать с апоА-I. Вместе они сформировали кооперативный апоЕ/А-I-лиганд; клетки же стали синтезировать и выставлять на мембрану апоЕ/А-I-рецепторы. Так, животные с мутацией БПЭХ сформировали перенос и поглощение клетками ПНЖК по «пути энтероциты→ЛПВП→ переэтерификация из фосфолипидов в поли-ЭХС→ Е/А-I-эндоцитоз ЛПВП→ клетка». Этот перенос и поглощение клетками ПНЖК мы назвали прямым. Кролики же, приматы и человек реализуют последовательный вариант: вначале ПНЖК переносят ЛПВП, далее ЛПНП и клетки реализуют апоВ-100-эндоцитоз. В филогенезе синдром атеросклероза и атероматоза у

кроликов, приматов и человека стимулирует блокада апоВ-100-эндоцитоза ПНЖК, а у мышей, крыс и собак — блокада апоЕ/А-I эндоцитоза. Избыток в пище НЖК, особенно пальмитиновой, снижает биодоступность для клеток ПНЖК на этапе переноса в ЛПНП и активном апоВ-100-поглощении. Для блокады поглощения клетками ПНЖК, атеросклероза и атероматоза у крыс необходимо «выбить» ген апоЕ. У трансгенных мышей «апоЕ-нуль» на модели экзогенной гиперхолестеринемии атероматоз аорты можно воспроизвести так же быстро, как и у кроликов [23]. Атеросклероз — действительно синдром дефицита в клетках ω-3 и ω6 ПНЖК.

На третьем этапе становления ЛП возникла необходимость сформировать высокоэффективный направленный перенос НЖК+МЖК-субстратов наработки энергии к скелетным миоцитам. Происходило это при становлении теплокровных животных при поддержании постоянной температуры тела, равной «изоволюметрическому интервалу» воды (37—42°C) и температуре первого (магниевого) мирового океана. Можно полагать, в древнем мировом океане произошло формирование констант метаболизма и были отобраны электрохимические реакции и функция дыхательной цепи, биохимические реакции цикла Кребса и синтез АТФ. Далее сформировались архибактерии; их на принципах симбиоза «приватизировали» все более поздние одноклеточные в форме митохондрий вместе со специфическим геномом.

Согласно одной из констант метаболизма, все животные клетки из глюкозы в условиях катализа синтазой ЖК синтезируют только С16:0 пальмитиновую ЖК. При жизни во втором (калиевом) и третьем (натриевом, современном) океанах, при более низкой температуре окружающей среды (4—6°C), синтез тугоплавкой пальмитиновой НЖК перестал быть оптимальным, однако, согласно принципу биологической преэмертвенности, он сохранен и до настоящего времени. Биологическая функция адаптации на аутокринном уровне и на уровне паракринных сообществ, инсулин на уровне организма внесли в синтез ЖК существенные дополнения, но не изменения. Важная роль в обеспечении субстратами энергии большого пула скелетных миоцитов принадлежит филогенетически позднему инсулину [24].

На третьем этапе становления ЛП сформировалось активное поглощение клетками НЖК+МЖК - субстрата для наработки энергии и депонирования ЖК в подкожных адипоцитах. Для этого на ступенях филогенеза в третий раз задействован апоЕ. АпоЕ впервые сформировал активное поглощение клетками НЖК+МЖК в форме ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП; клетки, как и прежде, поглощали ННЖК и ПНЖК в линолевых и линоленовых ЛПНП. Реализуя биологическую функцию локомоции, скелетные миоциты поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП (более 90% всех ЛПОНП гепатоцитов) путем нового апоЕ/В-100-эндоцитоза. Физиологически в крови не бывает пальмитиновых и олеиновых ЛПНП; в норме в крови

циркулируют только линолевые и линоленовые ЛПНП. Из всех ЛП инсулинозависимыми являются только пальмитиновые, олеиновые ЛПОНП и апоЕ/В-100-эндоцитоз [25]. Все фенотипы гиперлипопротеинемии (ГЛП), за исключением ГЛП фенотипа Па, это патология инсулинозависимых ЛПОНП. Среди фенотипов ГЛП доминируют нарушения экспрессии апоЕ, постгепариновой липопротеинлипазы и апоС-II [26].

При выходе животных на сушу из третьего мирового океана [27] содержание в пище НЖК, главным образом С16:0 пальмитиновой НЖК, не превышало 15% ЖК [28]. Если содержание в пище пальмитиновой НЖК больше, количество пальмитиновых ЛПОНП в крови является подавляющим. Кинетические параметры гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ+апоС-II самые низкие [29]. Пальмитиновые ЛПОНП длительно не формируют апоЕ/В-100-лиганд и, циркулируя в крови, обретают плотность ЛПНП. Если в крови переход поли-ЭХС из ЛПВП нефизиологически происходит одновременно в состав линолевых + линоленовых + пальмитиновых ЛПОНП, гидролиз ТГ в них происходит очень медленно. Ни линолевые, ни линоленовые ЛПНП, ни пальмитиновые ЛПНП не формируют лиганды. В крови образуется масса безлигандных пальмитиновых + линолевых + линоленовых ЛПНП; все они становятся в крови биологическим «мусором». Основной причиной повышения уровня ХС-ЛПНП является увеличение содержания в пище НЖК, главным образом пальмитиновой [30, 31]. Пальмитиновые ЛПНП самые малые; они-то и формируют атерогенные ЛПНП, которые накапливаются в крови пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом.

Поглощать безлигандные ЛПНП могут только функциональные фагоциты, оседлые макрофаги при эндцитозе рецепторами-«мусорщиками». Локализованы они в пуле сбора и утилизации биологического «мусора», в интима артерий эластического типа [32]. Макрофаги поглощают безлигандные ЛПНП как физиологически денатурированные макромолекулы белка. Далее макрофаги превратят все ПНЖК в поли-ЭХС в массу липидов (детрит) с развитием атероматоза артерий, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [33].

Макрофаги, локализованные в интима артерий, сформировались на ранних ступенях филогенеза; ПНЖК они могут поглощать только пассивно из ЛПВП. Не имея рецепторов для ЛПНП, макрофаги не имеют в лизосомах и кислых гидролаз для поли-ЭХС [34]. Накапливая поли-ЭХС в цитозоле, макрофаги превращаются в пенные клетки; далее они гибнут по типу некроза с формированием атероматоза [35]. Атероматозная масса липидов в интима состоит из поли-ЭХС, из ω -3 Эйкоза и Докоза и ω -6 Арахид. ПНЖК, которые необходимы клеткам и дефицит которых формирует атеросклероз, катаболизируют макрофаги в интима артерий. В клетках при дефиците ПНЖК развивается атеросклероз, в макрофагах перегруженных ПНЖК — атероматоз.

С позиций филогенетической теории общей патологии высокая смертность от сердечно-сосудистых забо-

леваний, от атеросклероза за последние 100 лет является обычным для общей биологии вымиранием части популяции в условиях адаптации к воздействиям внешней среды [36]. Пандемия атеросклероза в филогенезе развивается, можно полагать, в третий раз. Впервые это произошло при выходе животных из океана на сушу и отсутствии ω -3 ПНЖК; причиной второй пандемии атеросклероза стала спонтанная мутация БПЭХ-нуль. Третью, настоящую пандемию атеросклероза инициирует тоже воздействие внешней среды — нефизиологически высокое содержание в пище НЖК, главным образом пальмитиновой. Даже при высоком потреблении с пищей ω -3 и ω -6 ПНЖК избыток в пище НЖК формирует *in vivo* столь низкую биодоступность ПНЖК для клеток, что все ПНЖК оказываются субстратом атероматоза.

И если физиологически содержание НЖК среди всех ЖК составляет не более 15%, то в условиях системы быстрого питания доля НЖК приближается к 60% [37]. Система ЛП, которая сформировалась при жизни в океане, не может переносить к клеткам столь большие количества НЖК. Вместе с избытком пальмитиновой НЖК нефизиологическое действие оказывают транс-формы МЖК, ННЖК и ω -7 пальмитолеиновая МЖК [38]. Индустриализация питания включает производство твердого маргарина с высоким содержанием транс-форм МЖК [39], доминирование насыщенного говяжьего жира в системе быстрого питания [40], замену жиров коровьего молока на пальмитиновое растительное масло, большое количество животной пищи и высокую калорийность, неоправданное, «ятрогенное» ограничение потребления яиц. Это сформировало физико-химические условия, при которых система ЛП не может выполнять биологическую функцию [41]. ЛП не доносят до клеток не только ПНЖК, но и НЖК, МЖК и ННЖК, формируя в крови массу биологического «мусора» безлигандных ЛПНП. Физиологическая утилизация его в пуле сбора биологического «мусора» из внутрисосудистого пула межклеточной среды и формирует атероматоз интимы артерий, бляшки и атеротромбоз.

Блокада активного поглощения ПНЖК вынуждает клетки начать *in vivo* компенсаторный синтез нефизиологических ω -9 эйкозаноидов группы 1. Это и составляет основу патогенеза синдрома атеросклероза и его клинического симптома — атероматоза. Атеросклероз — это патология аутокринной регуляции клеток, паракринной регуляции клеточных сообществ и всего организма при внутриклеточном дефиците ω -6 и ω -3 ПНЖК использовании нефизиологических эйкозаноидов для гуморальной регуляции метаболизма. Если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5—7%, это особый вид патологии — патология биологических функций и биологических реакций. Понять ее можно только опираясь на филогенетическую теорию общей патологии. Эта патология включает атеросклероз, метаболический синдром, эссенциальную, метаболическую артериальную гипертонию, инсулинорезистентность и ожирение. Единственный эффективный способ лечения — свести к минимуму нефизи-

ологическое действие внешней среды, привести прием пищи, функции трофологии (питания) в соответствие с возможностями организма. Необходима биологически обоснованная по пяти пунктам жесткая диетотерапия.

Кто из кардиологов не говорит, что диетотерапия малоэффективна! [42]. Это действительно так: большинство пациентов говорят, но диету не соблюдают. Как же не понять, что липиды в плазме крови сегодня — это пища, принятая вчера. Диетотерапия не может быть неэффективной — ЛП созданы для переноса ЖК пищи. Пациенты становятся более внимательными к диете только после инфаркта миокарда, да и то не всегда. В этой ситуации надежда только на успешную реализацию человеком интеллекта. В предотвращении метаболических пандемий, в сохранении здоровья особи и популяции интеллект выходит на первое место. Если при врожденных нарушениях метаболизма, выраженной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии строгой диеты оказывается недостаточно, обосновано применение гиполипидемических препаратов. Заметим, что все препараты независимо от особенностей реакций действуют по единому алгоритму.

С позиций филогенетической теории общей патологии у человека есть биологическое право — есть, что он хочет и сколько хочет, но есть и биологическая обязанность — все съеденное истратить. Запасание избы-

точного количества субстратов в организме является процессом нефизиологическим. Исход метаболических пандемий может быть двойным. Первое: эффективное быстрое сведение к минимуму неблагоприятного влияния внешней среды — нормализация биологической функции питания, приведение ее в соответствие с возможностями организма и снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, от атеросклероза. Второе: *Homo sapiens* нормализовать питание не хочет. Филогенетическое развитие человека продолжается и, как это уже дважды было в филогенезе, вид *Homo sapiens* сможет адаптироваться и к нефизиологическому питанию, к избытку в пище НЖК, однако это потребует каких-то 40—50 тыс. лет, в течение которых смертность от инфаркта миокарда и инсульта будет постоянно высокой; и это, к сожалению, соответствует общей биологии. Выход один — физиологическая нормализация питания особей и всей популяции; рассчитывать на действие фармацевтических препаратов оснований нет [43]. Нарушения биологических функций и биологических реакций фармацевтическими препаратами лечить по большому счету неэффективно. В профилактике атеросклероза опираться можно только на биологическую функцию интеллекта и активно реализовывать первый исход. В противном случае филогенетически нас ожидает второй исход, исход из жизни. *Tertium non datur* (третьего не дано).

Сведения об авторе:

Титов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической биохимии метаболизма липидов и липопротеинов Российского кардиологического научно-производственного центра; e-mail: vn_titov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клиническая медицина*. 2013; 4: 4—11.
2. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М.; 2014.
3. Lo C.M., Nordskog B.K., Nauli A.M. et al. Why does the gut choose apolipoprotein B48 but not B100 for chylomicron formation? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294(1): G344—52.
4. Natchochiy S.M., Redman E.K. Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition*. 2011; 27(7-8): 733—44.
5. Kendrick J.S., Chan L., Higgins J.A. Superior role of apolipoprotein B48 over apolipoprotein B100 in chylomicron assembly and fat absorption: an investigation of apobec-1 knock-out and wild-type mice. *Biochem. J.* 2001; 356: 621—7.
6. Kahn M.L. Blood is thicker than lymph. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(1): 23-6.
7. Porsgaard T., Hoy C.E. Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J. Nutr.* 2000; 130: 1619—24.
8. Ghoshal S., Witta J., Zhong J. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 90—7.
9. Собко А.А., Ковальчук С.И., Конова Е.А., Антоненко Ю.Н. Индукция флип-флопа липидов колицином E1 — признак образования белково-липидных пор в мембранах липосом. *Биохимия*. 2010; 75(6): 819—26.
10. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза. *Кардиология*. 2004; 6: 52—8.
11. Титов В.Н., Шириева Ю.К., Каба С.И. Субклеточные органеллы пероксисомы, реализация биологических функций трофологии, гомеостаза, эндэкологии и функциональные связи с митохондриями (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 6: 32—42.
12. Титов В.Н., Крылин В.В., Шириева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Позиционная специфичность ТГ, липазы крови, особые липиды молока, модификация жирных кислот растительных масел и животных жиров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 3: 3—13.
13. Шнюль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Наука; 1979.
14. Weers P.M.M., Patel A.B., Wan L. et al. Novel N-terminal of human apolipoprotein A-I redices self-association and impairs LCAT activation. *J. Lipid Res.* 2011; 52: 35—8.
15. Nagano M., Yamashita S., Hirano K. et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.* 2004; 11: 110—21.
16. Rong Y., Chen L., Zhu T. et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Br. Med. J.* 2013; 346: e8539—45.
17. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. *Вестник РАМН*. 2005; 5: 48—53.
18. McMahon B., Godson C. Lipoxons: endogenous regulators of inflammation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: F189—201.
19. Wang X., Lin H., Gu Y. Multiple roles of dihomo- γ -linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 25—33.
20. Teng K.T., Nagapan G., Cheng H.M., Nesaretnam K. Palm olein and olive oil cause a higher increase in postprandial lipemia compared with lard but had no effect on plasma glucose, insulin and adipocytokines. *Lipids*. 2011; 46: 381—8.
21. Титов В.Н. Становление в филогенезе, этиология и патогенез синдрома резистентности к инсулину. Отличия от сахарного диабета второго типа. *Вестник РАМН*. 2012; 4: 65—73.
22. Ha Y.C., Bartr P.J. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species. *Comp. Biochem. Physiol.* 1982; 71(2): 265—9.
23. Li X., Johnson K.R., Bryant M. et al. Intranasal delivery of E-selectin reduces atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *PLoS One*. 2011; 6: e20620—9.
24. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М.; 2014.
25. Tetali S.D., Budamagunta M.S., Simion C. et al. VLDL lipolysis products increase VLDL fluidity and convert apolipoprotein E4 into

- a more expanded conformation. *J. Lipid Res.* 2010; 51: 1273—83.
26. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: E271—88.
 27. Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий — ключ к разрешению противоречий. *Вестник РАН.* 2007; 77(11): 999—1010.
 28. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д. и др. Противовоспалительные эффекты сульфатированных полисахаридов из морских бурых водорослей. *Успехи современной биологии.* 2012; 132(3): 312—20.
 29. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме кров зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006; 142(11): 521—4.
 30. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище — основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013; 2: 3—10.
 31. Chen Y.G., Yan B.W., Cao W.G. et al. Decreased saturated fatty acids. Total cholesterol and LDL-C in sdd17 mice. *Front. Biosci.* 2013; 18: 901—8.
 32. Титов В.Н. Интима — биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. *Вестник РАМН.* 2003; 8: 40—3.
 33. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Кардиология и ангиология.* 2011; 1: 11—22.
 34. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Роль молекул адгезии в процессе распознавания чужеродных и трансформированных клеток макрофагами млекопитающих. *Успехи современной биологии.* 2001; 121(1): 59—66.
 35. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Кумскова Е.М. Захват культивируемыми моноцитами-макрофагами человека липопротеидов низкой плотности, обогащенных первичными и вторичными продуктами свободнорадикального окисления липидов. *Кардиологический вестник.* 2012; 1: 1—4.
 36. Мирзоян Э.Н. *Этюды по истории теоретической биологии.* М.: Наука; 2006.
 37. Lopez S., Bermudez B., Pacheco Y.M. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137(9): 1999—2005.
 38. Kuda O., Stankova B., Tvrzicka E. et al. Prominent role of liver in elevated plasma palmitoleate levels in response to rosiglitazone in mice fed high-fat diet. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 4: 135—40.
 39. Dorfman S.E., Laurent D., Gounarides J.S. et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity.* 2009; 17(6): 1200—7.
 40. Stender S., Dyerberg J., Bysted A. et al. A trans world journey. *Atheroscler. Suppl.* 2006; 7(2): 47—52.
 41. Gross R.W., Han X. Lipidomics at the interface of structure and function in systems biology. *Chem. Biol.* 2011; 18(3): 284—91.
 42. Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. *Терапевтический архив.* 2009; 5: 14—20.
 43. Перова Н.В. Эффект снижения холестеринемии, начиная с раннего возраста, на риск ишемической болезни сердца. Комментарий к статье В.А. Ference et al. Влияние длительного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности, начатого в молодом возрасте, на риск развития ишемической болезни сердца. *Медицина и здравоохранение.* 2013; 9(2): 1—4.
- REFERENCES
1. Titov V.N. Theory of humoral pathology K. Rokitansky, cellular pathology Rudolf Virchow and new phylogenetic theory of formation of the disease. Etiology and pathogenesis of «metabolic pandemics». *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 4: 4—11. (in Russian)
 2. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. *Atherosclerosis.* Moscow: INFRA-M.; 2014. (in Russian)
 3. Lo C.M., Nordskog B.K., Nauli A.M. et al. Why does the gut choose apolipoprotein B48 but not B100 for chylomicron formation? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008; 294(1): G344—52.
 4. Nadochiy S.M., Redman E.K. Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition.* 2011; 27(7-8): 733—44.
 5. Kendrick J.S., Chan L., Higgins J.A. Superior role of apolipoprotein B48 over apolipoprotein B100 in chylomicron assembly and fat absorption: an investigation of apobec-1 knock-out and wild-type mice. *Biochem. J.* 2001; 356: 621—7.
 6. Kahn M.L. Blood is thicker than lymph. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(1): 23-6.
 7. Porsgaard T., Hoy C.E. Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J. Nutr.* 2000; 130: 1619—24.
 8. Ghoshal S., Witta J., Zhong J. et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 90—7.
 9. Sobko A.A., Kovalchuk S.I., Konova E.A., Antonenko Yu.N. Induction of a flip-flop of lipids colicin E1 — a sign of the formation of protein-lipid pores in the membranes of liposomes. *Biokhimiya.* 2010; 75(6): 819—26. (in Russian)
 10. Postnov Yu.V. On the role of mitochondrial energy production failure in the development of primary hypertension: neurogenic component of pathogenesis. *Kardiologiya.* 2004; 6: 52—8. (in Russian)
 11. Titov V.N., Shiryayeva Yu.K., Kaba S.I. Cubkletochnye organelles peroxisomes, the implementation of the biological functions of trophic ecology, homeostasis, Endoecology and functional connections with mitochondria (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 6: 32—42. (in Russian)
 12. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Prevention of atherosclerosis. The positional specificity of triglyceride lipase blood special milk lipids, modification of fatty acids of plant oils and animal fats. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 3: 3—13. (in Russian)
 13. Shnol' S.E. *Physico-chemical Factors of Biological Evolution.* Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
 14. Weers P.M.M., Patel A.B., Wan L. et al. Novel N-terminal of human apolipoprotein A-I reduces self-association and impairs LCAT activation. *J. Lipid Res.* 2011; 52: 35-8.
 15. Nagano M., Yamashita S., Hirano K. et al. Molecular mechanisms of cholesteryl ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.* 2004; 11: 110—21.
 16. Rong Y., Chen L., Zhu T. et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Br. Med. J.* 2013; 346: e8539—45.
 17. Titov V.N. Atherosclerosis as patolojiya polyene fatty acids. *Vestnik RAMN.* 2005; 5: 48—53. (in Russian)
 18. McMahon B., Godson C. Lipoxons: endogenous regulators of inflammation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: F189—201.
 19. Wang X., Lin H., Gu Y. Multiple roles of dihomo- γ -linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 25—33.
 20. Teng K.T., Nagapan G., Cheng H.M., Nesaretnam K. Palm olein and olive oil cause a higher increase in postprandial lipemia compared with lard but had no effect on plasma glucose, insulin and adipocytokines. *Lipids.* 2011; 46: 381-8.
 21. Titov V.N. Formation in the phylogeny, the etiology and pathogenesis of insulin resistance syndrome. Differences from diabetes mellitus of second type. *Vestnik RAMN.* 2012; 4: 65—73. (in Russian)
 22. Ha Y.C., Bartr P.J. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species. *Comp. Biochem. Physiol.* 1982; 71(2): 265—9.
 23. Li X., Johnson K.R., Bryant M. et al. Intranasal delivery of E-selectin reduces atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *PLoS One.* 2011; 6: e20620-9.
 24. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. Pathogenesis of Metabolic Pandemics. *Diabetes.* Moscow: INFRA-M.; 2014. (in Russian)
 25. Tetali S.D., Budamagunta M.S., Simion C. et al. VLDL lipolysis products increase VLDL fluidity and convert apolipoprotein E4 into a more expanded conformation. *J. Lipid Res.* 2010; 51: 1273—83.
 26. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: E271—88.
 27. Natochin Yu.V. Physiological evolution of animals: sodium — a key to resolving the contradictions. *Vestnik RAMN.* 2007; 77(11): 999—1010. (in Russian)
 28. Besednova N.N., Zapozhets T.S., Makarenkova I.D. et al. Anti-inflammatory effects of sulfated polysaccharides from marine brown alga. *Uspekhii sovremennoy biologii.* 2012; 132(3): 312—20. (in Russian)
 29. Titov V.N., Lisitsyn D.M. The content of alcohols and glycerol cholesterol in blood plasma is dependent on the number of double bonds in the fatty acid pool lipoprotein lipids. *Byulleten' eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2006; 142(11): 521—4. (in Russian)
 30. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acids in the diet — the main reason for increasing the level of LDL cholesterol and artery intima atheromatosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 2: 3—10. (in Russian)
 31. Chen Y.G., Yan B.W., Cao W.G. et al. Decreased saturated fatty acids. Total cholesterol and LDL-C in sdd17 mice. *Front. Biosci.* 2013; 18: 901—8.

32. Titov V.N. Intima — biological sorption filter. Specificity of pathogens and biological classification of inflammatory lesions intima. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2003; 8: 40—3. (in Russian)
33. Aronov D.M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya i angiologiya*. 2011; 1: 11—22. (in Russian)
34. Zubova S.G., Okulov V.B. The role of adhesion molecules in the process of recognition of foreign macrophages and transformed mammalian cells. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2001; 121(1): 59—66. (in Russian)
35. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kumskova E.M. Capture cultured human monocytes-macrophages LDL enriched primary and secondary products of lipid svobodnoradikalnoo. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2012; 1: 1—4. (in Russian)
36. Mirzoyan E.N. *Studies in the History of Theoretical Biology*. Moscow: Nauka; 2006. (in Russian)
37. Lopez S., Bermudez B., Pacheco Y.M. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137(9): 1999—2005.
38. Kuda O., Stankova B., Tvrzicka E. et al. Prominent role of liver in elevated plasma palmitoleate levels in response to rosiglitazone in mice fed high-fat diet. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 4: 135—40.
39. Dorfman S.E., Laurent D., Gounarides J.S. et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity*. 2009; 17(6): 1200—7.
40. Stender S., Dyerberg J., Bysted A. et al. A trans world journey. *Atheroscler. Suppl.* 2006; 7(2): 47—52.
41. Gross R.W., Han X. Lipidomics at the interface of structure and function in systems biology. *Chem. Biol.* 2011; 18(3): 284—91.
42. Kukharchuk V.V. Controversial and unresolved issues in the problem of atherosclerosis in the first decade of the XXI century. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; 5: 14—20. (in Russian)
43. Perova N.V. The effect of reducing cholesterolemia, from an early age, the risk of coronary heart disease. Commentary on Article V. Ference et al. Effect of long-term decline of LDL cholesterol, which began at a young age, the risk of developing coronary heart disease. *Meditsina i zdavookhranenie*. 2013; 9(2): 1—4. (in Russian)

Поступила 27.03.14

Received 27.03.14

РОЛЬ ИЗБЫТОЧНОГО КОЛИЧЕСТВА МЯСНОЙ ПИЩИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АТЕРОМАТОЗА У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА (обзор)

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

*Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
(Москва)

В процессе филогенеза, мы полагаем, последовательно сформировались 7 биологических функций организма: трофологии; гомеостаза; эндозоологии; адаптации; продолжения вида; локомоции; когнитивная биологическая функция (включая интеллект). Биологическую функцию трофологии (питания) реализуют реакции экзотрофии и эндотрофии (внешнего и внутреннего питания). Функция эндозоологии реализуется биологическими реакциями экскреции и воспаления. Она призвана не допускать превышения верхнего предела физиологического интервала ни одним из субстратов, катаболитов, эндогенных флогенов. В основе патогенеза атеросклероза лежит преобладание мясной пищи в рационе человека, приводящее к дефициту в клетках полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Инсулин инициирует перенос к клеткам олеиновых триглицеридов в составе олеиновых апоЕ/В-100 липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и поглощение их клетками, поэтому олеиновые липопротеины низкой плотности (ЛПНП) не образуются. Перенос пальмитиновых триглицеридов в ЛПОНП блокируется в условиях медленных кинетических превращений их в ЛПНП; это инициирует ретенционное накопление в крови пальмитиновых ЛПНП. Частичная утилизация моноцитами безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которая происходит в интима артерий эластического типа, приводит к формированию атероматоза. Атероматозные массы интимы – это, в первую очередь, катаболиты ПНЖК, которых клетки не смогли поглотить в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндцитоза. Атеросклероз, гиперлиппротеинемия, высокое содержание в крови ЛПНП (холестерина-ЛПНП) и дефицит в клетках ПНЖК – нарушение функции трофологии; атероматоз интимы артерий – результат только частичной реализации биологической функции эндозоологии.

Ключевые слова: атеросклероз, атероматоз, инсулин, биологические функции организма, ХС-ЛПНП, интимы артерий.

Ответственный за переписку: Титов Владимир Николаевич, *адрес:* 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а; *e-mail:* vn_titov@mail.ru

Для цитирования: Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Роль избыточного количества мясной пищи в патогенезе атеросклероза и атероматоза у животных и человека (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 2. С. 174–187. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174

После создания клеточной теории Р. Вирхова появляются новые взгляды на различные этиологические факторы и патогенез метаболических пандемий, болезней цивилизации. Мы выделяем 7 метаболических пандемий [1]: 1) атеросклероз и атероматоз; 2) метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ); 3) синдром резистентности к инсулину; 4) метаболический синдром; 5) ожирение; 6) неалкогольная жировая болезнь печени; 7) эндогенная гиперурикемия. При *метаболических пандемиях* доминирует нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК): а) в функции клеточных структур; б) в регуляторных и в) энергетических основах метаболизма ЖК в фило- и онтогенезе. Если частота неинфекционного патологического процесса в популяции превышает 5-7 %, это свидетельствует о нарушении биологических функций и реакций адаптации. Полагаем, что после появления клеточной (клеточной) теории патологии Р. Вирхова биологически обоснованным является формирование филогенетической теории общей патологии. *Этиологическими факторами метаболических пандемий* являются: а) фенотипы гиперлиппротеинемии (ГЛП); б) концентрация в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК); в) варианты нарушения метаболизма липопротеинов (ЛП) [2].

Мы считаем, что основу патогенеза атеросклероза составляет нарушение регуляторной активности инсулина; атеросклероз – это афизиологичная реакция становления ГЛП, нарушение метаболизма ЖК, липидов, в первую очередь триглицеридов (ТГ) – эфиров трехатомного спирта глицерина и инсулинзависимых, поздних в филогенезе олеиновых апоЕ/В-100 ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). При экспрессии инсулином на поздних ступенях филогенеза они стали переносить к клеткам преимущественно олеиновую (ω -9, С18:1), эндогенно синтезированную гепатоцитами из экзогенной глюкозы мононенасыщенную ЖК (МЖК) в форме олеиновых ТГ. При нарушении биологической функции трофологии (питания) апоЕ/В-100 ЛПОНП вынуждены переносить к клеткам большие количества экзогенной паль-

митиновой (С16:0) насыщенной ЖК (НЖК) пищи, которые, будучи химически инертными, блокируют биодоступность и поглощение клетками полиеновых ЖК (ПНЖК) в составе ЛП низкой плотности (ЛПНП) путем апоВ-100 эндоцитоза. ПНЖК являются субстратом для синтеза *in vivo* биологически активных, ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов (простаглицлины, простаглицландины, тромбоксаны и лейкотриены). Отсутствие синтеза активных эйкозаноидов инициирует атеросклероз – нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), избыток в пище экзогенной пальмитиновой НЖК и нарушение биологической активности инсулина. С позиций филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина состоит, в первую очередь, в регуляции метаболизма ЖК и вторично, опосредованно – в регуляции метаболизма глюкозы.

Атероматоз – это процесс компенсации нарушений метаболизма ЖК, в частности ГЛП, реализация биологической функции эндоэкологии; *in vivo* эта функция часто оказывается незавершенной. В результате формируется воспалительно-деструктивный процесс – атероматоз интимы артерий эластического (смешанного) типа в позднем в филогенезе проксимальном отделе артериального русла. Атероматозные массы липидов в интима артерий – это в первую очередь те пальмитиновые, безлигандные апоЕ/В-100 ЛПОНП→ЛПНП, которые при избыточном содержании в пище пальмитиновой НЖК не позволяют клеткам поглотить апоЕ/В-100 эндоцитоза.

Филогенетическая теория общей патологии. Полагаем, что: а) в основе этиологии метаболических пандемий лежит нарушение всех биологических функций и реакций адаптации; б) для каждого афизиологичного процесса патогенез рационально выстраивать в аспекте филогенеза; в) фармакологическому воздействию подобные нарушения могут подлежать только в случаях развития осложнений. В филогенезе (не одновременно) сформировались 7 биоло-

гических функций организма: 1) трофологии; 2) гомеостаза; 3) эндэкологии; 4) адаптации; 5) продолжения вида; 6) локомоции; 7) когнитивная (интеллекта).

Биологическую функцию трофологии (*питания*) реализуют две биологические реакции: а) экзотрофии – внешнего питания (гидролиз, всасывание экзогенных компонентов пищи, их депонирование); б) эндотрофии – обеспечения клеток *in vivo* необходимыми субстратами в период отсутствия приема пищи: в ночное время, при зимней спячке (гибернации) и голодании. Освободить ЖК из жировых клеток сложнее, чем их депонировать. Трофология – наука о пище, питании, трофических связях *in vivo* и процессах ассимиляции пищи [3].

Биологическая функция гомеостаза призвана реализовать положение, что в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно, и не допускать снижения концентрации субстратов (аналитов) и физико-химических параметров межклеточной среды ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют функцию гомеостаза десятки биологических реакций, согласно числу аналитов и физико-химических параметров в межклеточной среде.

Биологическая функция эндэкологии расценивает превышение концентрации всех аналитов как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» ее эндогенными флогогенами большой молярной массы (более 70 кДа) – инициаторами биологической реакции воспаления. Флогогенами малой молярной массы (менее 70 кДа) являются глюкоза при гипергликемии, Na^+ при гипернатриемии. *In vivo* большими флогогенами считаются пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. Реализуют функцию эндэкологии две биологические реакции: а) экскреции; б) воспаления. Малые эндогенные флогогены в межклеточной среде, чья молярная масса не выше массы альбумина, удаляются при экскреции в канальцах нефронов почек путем выведения с мочой. Сбор и утилизация больших флогогенов, эндогенных и экзогенных, – инфекционных патогенов (липополисахарид +

специфичный связывающий белок) происходит *in vivo, in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Эта реакция не зависит от характера эндогенных флогогенов: телец апоптоза, продуктов аутофагии клеток, комплексов антиген/антитело, экзогенных инфекционных патогенов, таких как липополисахариды грамотрицательных бактерий [4]. Экскреция малых флогогенов определена размером «отверстий» в мембране клубочков нефрона между ножками подоцитов.

Основными тестами на выявление нарушения биологической функции эндэкологии являются микроальбуминурия и С-реактивный белок (СРБ): мономер, пентамер. Микроальбуминурия отражает: а) «замусоривание» межклеточной среды малыми флогогенами; б) превышение активной гломерулярной фильтрации над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах нефрона; в) активацию секреции ангиотензина-II клетками юкстагломерулярного кластера нефрона по механизму обратной связи и понижение уровня фильтрации в гломерулах при компенсаторном спазмировании афферентной артериолы. Увеличение экскреции с мочой микроколичеств альбумина сопровождается: а) повышением содержания в плазме крови семейства про- и противовоспалительных интерлейкинов; б) усилением окисления белков активными формами O_2 (процесс физиологической денатурации протеинов) [5]. Повышение концентрации СРБ (мономера, пентамера) отражает выявление в межклеточной среде больших флогогенов: телец апоптоза, продуктов реакций аутофагии и воспаления [6]. Биологическая роль СРБ – формирование переноса ЖК, снабжение субстратами для наработки энергии (ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП) только тех клеток, которые реализуют биологическую реакцию воспаления.

Биологическими реакциями в эндэкологии являются: 1) реакция гидродинамического, артериального давления (АД); 2) физиологическая денатурация эндогенных протеинов активными формами O_2 ; 3) реакция трансцитоза через

монослой эндотелия; 4) реакция гипертермии; 5) реакция апоптоза; 6) реакция опсонизации больших флогогенов компонентами системы комплемента; 7) реакция врожденного иммунитета; 8) реакция приобретенного иммунитета; 9) реакция системного воспалительного ответа; 10) реакция системной противовоспалительной защиты.

Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной клубочков. Поэтому накопление в межклеточной среде малых эндогенных флогогенов, независимо от этиологии, инициирует повышение АД и усиление фильтрации в клубочках нефрона; длительно эти нарушения могут проходить в рамках физиологичных величин. В замкнутой системе кровообращения клетки продолжают выводить большие флогогены из цитоплазмы в кровоток, в локальный пул внутрисосудистой межклеточной среды. При этом поздний в филогенезе пул сбора и утилизации больших флогогенов из внутрисосудистого пула межклеточной среды расположился сразу же за монослоем эндотелия, в интима поздних в филогенезе артерий эластического типа.

Для активации биологической реакции воспаления, выведения больших флогогенов из локального пула внутрисосудистой межклеточной среды в интиму артерий эластического типа, необходимо активировать биологическую реакцию транцитоза (пиноцитоза, эндо- и экзоцитоза) через монослой эндотелия. В замкнутой системе кровообращения единственным способом активации реакции транцитоза стало увеличение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла. Длительному повышению содержания СРБ (мономера и пентамера) в плазме крови всегда сопутствует повышение АД; часто, однако, это происходит в пределах физиологичных величин АД (но длительно и постоянно). За этим следует нарушение биологической функции эндозоологии и медленное формирование эссенциальной, метаболической АГ.

Биологическую функцию адаптации реализуют следующие биологические реакции: 1) стресса; 2) компенсации; 3) компенсаторной противовоспалительной защиты; 4) врожденного (приобретенного) иммунитета. Реакция стресса в филогенезе ранняя; она реализована еще на аутокринном уровне (в клетках) путем синтеза семейства белков-шаперонов [7]. Шапероны – белки теплового шока, «скрепки»; синтезирует их каждая из клеток в реализации биологической реакции стресса с целью сохранить функциональную конформацию (третичную и четвертичную структуру) наиболее важных белков путем физико-химического взаимодействия с белками-шаперонами [8].

Биологические реакции компенсации *in vivo* реализованы: а) на уровне клеток, аутокринно; б) на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток; в) на уровне организма. В реализации функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты: он контролирует *in vivo* соответствие биологической реакции воспаления действию инициирующих факторов – эндогенных и экзогенных флогогенов, часто инфекционных, патогенов.

После каждой биологической реакции стресса в межклеточной среде длительно остается шлейф белков-шаперонов, в т. ч. и большой молярной массы (65–130 кДа). Клетки рыхлой соединительной ткани (PCT) *in vivo* утилизируют белки-шапероны путем реализации биологической реакции воспаления; эту функцию выполняют оседлые, резидентные макрофаги в интима и в каждом паракринно регулируемом сообществе клеток. За каждым эпизодом даже эмоционального стресса следует биологическая реакция воспаления: а) синтез белков-шаперонов; б) сбор, удаление их из межклеточной среды; в) утилизация в интима артерий эластического типа путем реализации реакции воспаления. Любое, независимо от этиологии, заболевание основано на нарушении биологических функций, которые измененными могут стать и изначально. Эффективной терапией является та, которая, преодолевая (устраняя)

нежелательные эндогенные и экзогенные воздействия, возвращает процесс в нормальное русло. Приспособление организма к афизиологичным условиям можно рассматривать как единение механизмов адаптации (формирование оптимальных изменений) и компенсации физиологичных процессов.

При реализации в филогенезе *биологической функции локомоции* (движение за счет сокращения поздних в филогенезе скелетных миоцитов) сформировались: а) замкнутая система кровообращения; б) сердце как центральный насос; в) функция миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, «периферическое» сердце в дистальном отделе артериального русла; г) система инсулинзависимых клеток: поперечнополосатые миоциты; синцитий кардиомиоцитов; подкожные инсулинзависимые адипоциты; перипортальные гепатоциты, специализированные макрофаги Купфера в печени; β -клетки островков поджелудочной железы; д) векторный перенос синтезированной в гепатоцитах из глюкозы *in situ de novo* олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе одноименных апоЕ/В-100 ЛПОНП. Поглощают лигандные олеиновые ЛПОНП все инсулинзависимые клетки путем векторного, апоЕ/В-100 эндоцитоза.

Когнитивная биологическая функция (от лат. *cognitio* – познание; таково же происхождение и термина рекогносцировка – оценка метаболизма и окружающей (внешней) среды [9]), полагаем, включает способность ориентироваться в регуляции метаболизма *in vivo*, сочетанно регулировать функцию одновременно всего сообщества клеток *in vivo* на трех разных уровнях относительного биологического «совершенства» [10]. Включает: 1) аутокринную регуляцию каждой из клеток; 2) регуляцию паракринных сообществ клеток, органов и систем органов; 3) регуляцию на уровне организма [11, 12].

Когнитивная биологическая функция – это сочетанная, единая, нервно-гуморальная, вегетативная регуляция метаболизма на третьем

уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма. Происходит это при: а) сочетанной функции всех органов и систем; б) динамичном формировании единения метаболизма *in vivo* с изменениями условий внешней среды [13]. В формировании патологии и локальных нарушений функции ПС, тканей и органов *in vivo* задействован, в частности, ограниченный в числе клеток пул независимых от инсулина висцеральных жировых клеток сальника и неограниченный в отношении числа клеток пул инсулинзависимых подкожных адипоцитов [14]. Вместе с тем на ступенях филогенеза (действие лептина, адипонектина и ацетил-КоА [15]) когнитивная биологическая функция все-таки не сформировала *in vivo* систему, которая посредством механизма обработанной связи информировала бы подкорковые ядра гипоталамической области головного мозга: физиологичный прием пищи завершен; дальнейшая трапеза нежелательна, она может стать афизиологичной [16].

Единение патогенеза атеросклероза, нарушений биологических функций трофологии и эндоэкологии. *Этиологическими факторами атеросклероза*, сформировавшимися на ранних ступенях филогенеза, являются следующие:

1. Олеиновая МЖК в химических (биохимических) реакциях значительно более активна, чем пальмитиновая.

2. В океане миллионы лет все животные были плотоядными (рыбоядными); на суше в течение миллионов лет адаптация к новым условиям существования вынудила вид *Homo sapiens* стать травоядным [17].

3. Биологическая роль инсулина – обеспечить организм субстратами для наработки энергии биологической функции локомоции, постоянно обеспечивать все функции организма энергией (АТФ) при сочетанном (раздельном) использовании двух субстратов – ЖК и глюкозы в зависимости от ситуации *in vivo*. Инсулин экспрессирует превращение синтезированной эндогенно из глюкозы пальмитиновой

(С16:0) НЖК в олеиновую (ω -9, С18:1) МЖК. Экспрессия инсулина в большой мере повысила кинетические параметры организмов [18].

4. Одновременно поздний в филогенезе инсулин не может инициировать превращение *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК мясной (плотоядной пищи) в олеиновую МЖК. При действии инсулина у травоядных видов *in vivo* реализован олеиновый вариант метаболизма ЖК; при поедании мясной пищи – пальмитиновый вариант метаболизма ЖК.

5. При жизни в океане все животные синтезировали биологически активные медиаторы – эйкозаноиды из рыбьего жира, из эйкозапентаеновой (ω -3, С20:5) НЖК.

Патогенетическим фактором атеросклероза наиболее часто является афизиологично высокое поедание травоядным в филогенезе *Homo sapiens* плотоядной (мясной) пищи. Это определяет следующие процессы:

1. Формируется алиментарный дефицит ПНЖК [18].

2. Поздний в филогенезе инсулин не может превратить экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; содержание в мясе пальмитиновой НЖК в несколько раз выше, чем в рыбе.

3. При инициированном инсулином переносе олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе одноименных апоЕ/В-100 ЛПОНП олеиновые ЛП низкой плотности не образуются; все лигандные олеиновые ЛПОНП поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза.

4. Поздние в филогенезе апоЕ/В-100 ЛПОНП не могут переносить пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ; блокада формируется на этапе образования безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которые клетки поглощать не могут. В крови все они становятся большими эндогенными флогогенами и формируют ретенционную ГЛП, высокий уровень холестерина (ХС-ЛПНП). Повышение уровня ХС-ЛПНП происходит, в первую очередь, за счет увеличения содержания неэтерифицированного ХС в полярном, поверхностном моно-

слое фосфатидилхолин–ХС в пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Они блокируют поглощение клетками ПНЖК в физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП в форме полиэфиров ХС (поли-ЭХС) путем апоВ-100 эндоцитоза. Вместо высокоэффективного олеинового варианта наработки клетками энергии блокада действия инсулина формирует не оптимальный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; характеризует его постоянный дефицит *in vivo* энергии в форме АТФ.

Атеросклероз, алиментарный дефицит в клетках ПНЖК и компенсаторный синтез афизиологичных эйкозаноидов. Биологически активными компонентами рыбьего жира, субстратами для синтеза гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) у человека являются эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК. Только их, а не все ω -3 ЖК, относят к Омега-3 [20]. Концентрация в плазме крови докозагексаеновой НЖК больше, чем эйкозапентаеновой; первая из них – это форма ПНЖК, в которой ПНЖК депонированы в составе фосфолипидов мембран внутриклеточных органелл. Биологически активным предшественником синтеза эйкозаноидов третьей группы (3 двойных связи) является эйкозапентаеновая (ω -3, С20:5) ПНЖК (по-гречески «эйкоза» – двадцать) (см. *рисунок*). Когда в процессе эволюции животные «оказались» на суше и эйкозапентаеновой ПНЖК не было, клетки начали синтез менее активных эйкозаноидов второй группы из физиологичного предшественника – арахидоновой (ω -6, С20:4) ПНЖК. Из С20:5 ПНЖК клетки еще в океане начали синтез ранних в филогенезе, высокоактивных простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, лейкотриенов третьей группы; в молекуле эйкозаноидов они имеют 3 двойные связи. При атеросклерозе, дефиците в клетках как эйкозапентаеновой (С20:5), так и арахидоновой (С20:4) ПНЖК, клетки в порядке компенсации синтезируют эйкозаноиды не из ПНЖК, а из эндогенно синтезированной дигомо- γ -линоленовой (ω -9, С20:3) ненасыщенной ЖК (ННЖК); эти афизиологичные эйкозаноиды имеют в молекуле только

1 двойную связь. Синтез при атеросклерозе афизиологичных эйкозаноидов первой группы является причиной нарушения *in vivo* метаболизма: а) афизиологичная роль простаглицлинов первой группы нарушает регуляцию биологических реакций эндотелиязависимой вазодилатации, инициирует дисфункцию биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция; все это создает условия формирования метаболической АГ; б) отсутствие ПНЖК в структуре аинофосфолипидов изменяет функцию интегральных протеинов плазматической мембраны клеток, включая глюкозные транспортеры, клеточную помпу – Na⁺, K⁺-АТФ-азу, функцию рецепторов, CD36 ацилтрансферазы и биологической реакции эндо- и экзоцитоза (транскитоза) [15]; в) синтез из эндогенных предшественников тромбксанов первой группы вместо ингибирования активирует *in vivo* адгезию клеток, в т. ч. и тромбоцитов [21]; г) синтез афизиологичных лейкотриенов первой группы является условием активации синтеза клетками РСТ преимущественно провоспалительных цитокинов, которые усиливают *in vivo* биологическую реакцию воспаления,

иницируя нарушение биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция.

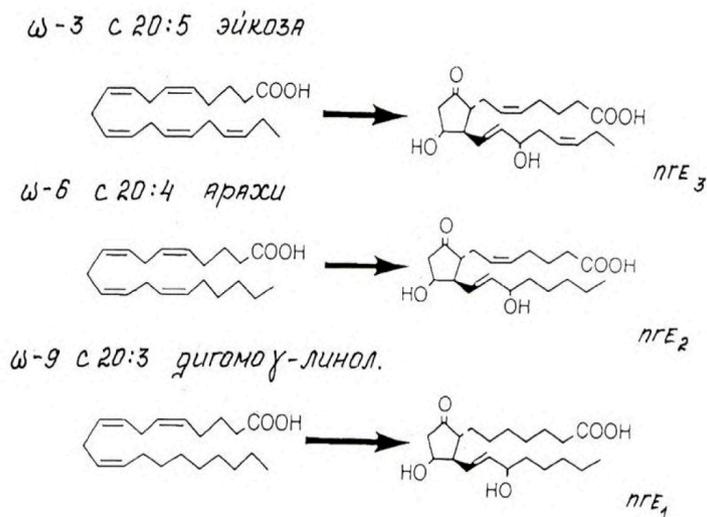
Атероматоз как нарушение биологической функции эндозкологии, утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима артерий. Этиологическими факторами атероматоза являются:

1. Поздний в филогенезе пул сбора и утилизации больших эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) из кровотока при реализации биологической функции эндозкологии локализовался за монослоем эндотелия, в интима артерий эластического типа.

2. Когда в интима артерий, в пуле сбора, скапливается большое количество эндогенных флогогенов, утилизацию их осуществляют не ограниченное число полифункциональных оседлых макрофагов РСТ *in situ*, а многочисленные рекруты – моноциты гематогенного происхождения [22].

3. У моноцитов костного мозга, в отличие от резидентных макрофагов, в малой мере экспрессирована кислая гидролаза поли-ЭХС [23].

Атероматозные массы интимы артерий – это частично катаболизированные физиологич-



Структурные формулы ЖК-субстратов и синтезированных из них высокоактивных простаглицлинов ПГЕ₃, менее активных ПГЕ₂ и афизиологичных ПГЕ₁

ные ω -3, ω -6 и афизиологичные ω -9 ННЖК в форме неполярных поли-ЭХС. Это те ПНЖК, которые из крови физиологично не смогли поглотить клетки в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Чем больше дефицит в клетках ПНЖК и синтез физиологичных эйкозаноидов, тем более выражен атероматоз в интимае филогенетически поздних артериол эластического и смешанного типа в проксимальном отделе артериального русла. Таким образом: а) атеросклероз – нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, патология переноса в составе ЛП и метаболизма ПНЖК и НЖК; б) атероматоз – афизиологичная реализация компенсаторной функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления в пуле сбора и утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП из локального пула внутрисосудистой среды в интимае артерий эластического типа.

У плотоядных животных, при потреблении рыбной (мясной) пищи, перенос ЖК состоит из следующих этапов: энтероциты → апоЕ/В-48 хиломикроны (ХМ) → лимфоток, кровотоки → гепатоциты → апоВ-100 ЛПОНП → апоВ-100 ЛПНП → апоВ-100 рецепторный эндоцитоз. У травоядных животных, при эндогенном синтезе олеиновой МЖК и действии инсулина, перенос ЖК и ТГ существенно короче: гепатоциты → лигандные олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100 эндоцитоз инсулинзависимыми клетками. У травоядных животных при доминировании травяной и рыбной пищи олеиновые ЛПНП в крови не образуются. При мясной пище и высоком содержании экзогенной пальмитиновой НЖК у травоядных животных инсулин не может превратить ее в олеиновую МЖК; при переносе формируется много безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП; клетки их не поглощают, и они накапливают внутрисосудистый пул межклеточной среды, формируя ГЛП. При таком рассмотрении становятся понятными этапы формирования ГЛП при нарушении биологической функции трофологии. Можно проследить, почему сформированная

инсулином система переноса олеиновой МЖК в составе олеиновых ЛПОНП не может переносить пальмитиновые ТГ в составе ЛПОНП. Это позволяет понять, что у травоядных животных, при синтезе из глюкозы в гепатоцитах преимущественно олеиновой МЖК, олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП, в кровотоке физиологично образуется минимальное количество пальмитиновых ЛПНП и низок ХС-ЛПНП. Основной причиной повышения ХС-ЛПНП является употребление избыточного, афизиологичного количества мясной пищи, избытка пальмитиновой НЖК [16]. Пальмитиновые безлигандные ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут поглотить клетки путем инсулинзависимого апоЕ/В-100 эндоцитоза, становятся субстратом атероматоза в интимае [24]. Именно пальмитиновые афизиологичные ЛПОНП→ЛПНП объединяют патогенез атеросклероза и атероматоза. При реализации атеросклероза образуются пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, при атероматозе же происходит удаление безлигандных пальмитиновых ЛП из кровотока; к сожалению, проходит это не совсем физиологично [25]. Именно пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП индуцируют атероматоз в интимае артерий эластического типа [26]. Избыток в пище пальмитиновой НЖК – основная причина липоидоза в инсулинзависимых клетках: скелетных миоцитах, кардиомиоцитах, перипортальных гепатоцитах, макрофагах Купфера и β -клетках островков поджелудочной железы.

Филогенез и биологические основы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза. В процессе эволюции, а именно превращения плотоядных животных в травоядных, сформировалась функция инсулина: экспрессия в процессе филогенеза синтеза инсулиноподобного фактора роста, позже – глюкагона и в финале – гуморального медиатора инсулина. До образования инсулина каждая клетка из ацетил-КоА синтезировала только пальмитиновую НЖК, при действии инсулина синтез ЖК составил две биохимические реакции: на ацетил-КоА – пальмитиновая (С16:0) НЖК → стеариновая

(С18:0) НЖК → олеиновая (ω-9, С18:1) МЖК. Инсулин инициировал образование *in vivo* функционально новых клеток: 1) поперечно-полосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) пул подкожных адипоцитов; 4) перипортальные гепатоциты; 5) оседлые макрофаги печени – клетки Купфера; 6) β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Самый короткий путь переноса олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ, в составе олеиновых ЛПОИП: гепатоциты → олеиновые ЛПОИП → липолиз и лигандные олеиновые ЛПОИП → апоЕ/В-100 эндоцитоз без образования олеиновых ЛПНП. В крови накапливаются только пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП, повышая ХС-ЛПНП.

Отсутствие в пищевом рационе человека рыбы является афизиологичным [27]. При эволюции человеку досталось то, что: а) каждая животная клетка из ацетил-КоА синтезирует только пальмитиновую НЖК; б) биологические функции и реакции *in vivo* регулируют высокоактивные гуморальные медиаторы, которые клетки синтезируют из экзогенных, эссенциальных ПНЖК, из рыбьего жира; в) многие травоядные животные вскармливают новорожденных животной пищей – материнским молоком. Жир молока – это пальмитиновый, насыщенный, животный жир [28]. С позиций профилактики атеросклероза, атероматоза растительные масла лучше любого животного жира, в т. ч. и сливочного масла. Отказ от употребления в пищу рыбы, алиментарный дефицит в пище эссенциальных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК неотвратимо приведет к атеросклерозу; атероматоз при этом будет менее выражен [29]. Экзогенная гиперхолестеринемия в экспериментах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова – частный случай общебиологической закономерности: травоядное животное – кролик, избыток плотоядной пищи – экзогенный спирт ХС. Воспроизвести же на модели экзогенной гиперхолестеринемии атероматоз аорты у плотоядных крыс по-прежнему не получается. При каждом зло-

употреблении травоядным человеком (животными) плотоядной пищей формируется *locus minoris resistentia*. Пальмитиновые апоЕ/В-100 ЛПОИП очень медленно формируют лиганд; в крови ретенционно накапливаются безлигандные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП; они-то и повышают содержание ХС-ЛПНП.

Безлигандные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП, которых не поглощают клетки, эндотелий проксимального отдела артериального русла реализует через биологическую реакцию транцитоза и переносит в пул сбора и утилизации больших эндогенных флогенов в интима артерий. Поскольку утилизацию пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП в интима осуществляют не полифункциональные оседлые макрофаги интимы, а функциональные моноциты гематогенного происхождения, при реализации биологической реакции воспаления формируется атероматоз интимы [30]. Физико-химические свойства олеиновой МЖК, олеиновых ТГ, одноименных ЛПОИП существенно отличаются от параметров пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОИП [31]. Атероматоз – катаболизм (утилизация) *in vivo* тех ПНЖК, которых из крови не смогли поглотить клетки в составе пальмитиновых ЛПНП; это ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС. Сбор и утилизация ПНЖК в составе ЛПНП проходит в интима артерий; только частичный катаболизм поли-ЭХС при действии моноцитов гематогенного происхождения [32] формирует атероматозные отложения липидов (бляшки).

Мы ничего не сказали относительно таких этиологических факторов атеросклероза и атероматоза, как врожденные нарушения метаболизма, семейные формы ГЛП, патология изоформ апоЕ и формирование ГЛП фенотипа III [33, 34]. При разных по этиологии нарушениях первичной структуры апобелков формируется низкая аффинность связывания ими неполярных липидов. Нарушение активности гидролаз и эстераз эфиров спиртов глицерина и ХС,

блокада переноса пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий способствуют формированию атеросклероза. И в этих неблагоприятных для метаболизма ситуациях соблюдение оптимальной диеты является наиболее эффективным способом предотвратить осложнения атеросклероза и атероматоза ар-

терий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла, формирование АГ, острого коронарного синдрома и ишемических нарушений кровообращения мозга. В филогенезе иного нам не дано; важно помнить – *Homo sapiens* в филогенезе, по натуре, является травоядным.

Список литературы

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: Инфра-М, 2014. 222 с.
2. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: Инфра-М, 2014. 238 с.
3. Уголев А.М. Трофология – новая междисциплинарная наука // Вестн. Акад. наук СССР. 1980. № 1. С. 50–61.
4. Getz G.S., Reardon C.A. Natural Killer T Cells in Atherosclerosis // Nat. Rev. Cardiol. 2017. Vol. 14, № 5. P. 304–314.
5. Moutachakkir M., Lamrani Hanchi A., Baraoui A., Boukhira A., Chellak S. Immunoanalytical Characteristics of C-Reactive Protein and High Sensitivity C-Reactive Protein // Ann. Biol. Clin. (Paris). 2017. Vol. 75, № 2. P. 225–229.
6. Devaraj S., Singh U., Jialal I. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis // Clin. Chem. 2009. Vol. 55, № 2. P. 229–238.
7. Xie F., Zhan R., Yan L.C., Gong J.B., Zhao Y., Ma J., Qian L.J. Diet-Induced Elevation of Circulating HSP70 May Trigger Cell Adhesion and Promote the Development of Atherosclerosis in Rats // Cell Stress Chaperones. 2016. Vol. 21, № 5. P. 907–914.
8. Muller S. Autophagy, Autoimmunity and Autoimmune Diseases // Med. Sci. (Paris). 2017. Vol. 33, № 3. P. 319–327.
9. Трубникова О.А., Малева О.В., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования // Кардиология. 2015. Т. 55, № 4. С. 49–56.
10. Power S.E., O'Connor E.M., Ross R.P., Stanton C., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Jeffery I.B. Dietary Glycaemic Load Associated with Cognitive Performance in Elderly Subjects // Eur. J. Nutr. 2015. Vol. 54, № 4. P. 557–568.
11. Berendsen A.M., Kang J.H., van de Rest O., Feskens E.J.M., de Groot L., Grodstein F. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Cognitive Function, and Cognitive Decline in American Older Women // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2017. Vol. 18, № 5. P. 427–432.
12. Шендеров Б.А. Микробиоценозы человека и функциональное питание // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. 11, № 4. С. 78–90.
13. Kim J.Y., Kang S.W. Relationships Between Dietary Intake and Cognitive Function in Healthy Korean Children and Adolescents // J. Lifestyle Med. 2017. Vol. 7, № 1. P. 10–17.
14. Zhao L., Fu Z., Wu J., Aylor K.W., Barrett E.J., Cao W., Liu Z. Globular Adiponectin Ameliorates Metabolic Insulin Resistance via AMPK-Mediated Restoration of Microvascular Insulin Responses // J. Physiol. 2015. Vol. 593, № 17. P. 4067–4079.
15. Титов В.Н. Единая этиология, раздельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных // Междунар. журн. сердца и сосудистых заболеваний. 2016. Т. 4, № 12, С. 26–43.
16. Rush T.M., Kritz-Silverstein D., Laughlin G.A., Fung T.T., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Association Between Dietary Sodium Intake and Cognitive Function in Older Adults // J. Nutr. Health Aging. 2017. Vol. 21, № 3. P. 276–283.

17. *Титов В.Н., Эмануэль В.Л.* Патогенез атеросклероза активирован, когда филогенетически травоядные животные начинают в избытке поедать мясную (плотоядную) пищу // *Клин. лаб. диагностика*. 2016. Т. 61, № 9. С. 553.
18. *Шноль С.Э.* Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука, 1979. 270 с.
19. *Kimming L.M., Karalis D.G.* Do Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Cardiovascular Disease? A Review of the Randomized Clinical Trials // *Lipid Insights*. 2013. Vol. 6. P. 13–20.
20. *Weldon S.M., Mullen A.C., Loscher C.E., Hurley L.A., Roche H.M.* Docosahexaenoic Acid Induces an Anti-Inflammatory Profile in Lipopolysaccharide-Stimulated Human THP-1 Macrophages More Effectively Than Eicosapentaenoic Acid // *J. Nutr. Biochem*. 2007. Vol. 18, № 4. P. 250–258.
21. *Соколов Е.И., Зыкова А.А., Сущик В.В., Гончаров И.Н.* Значение жирных кислот в формировании тромботического статуса у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 5. С. 16–21.
22. *Singla D.K., Wang J., Singla R.* Primary Human Monocytes Differentiate into M2 Macrophages and Involve Notch-1 Pathway // *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2017. Vol. 95, № 3. P. 288–294.
23. *Patel K., Tarkin J., Serruys P.W., Tenekecioglu E., Foin N., Zhang Y.J., Crake T., Moon J., Mathur A., Bourantas C.V.* Invasive or Non-Invasive Imaging for Detecting High-Risk Coronary Lesions? // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2017. Vol. 15, № 3. P. 165–179.
24. *Jiang H., Liang C., Liu X., Jiang Q., He Z., Wu J., Pan X., Ren Y., Fan M., Li M., Wu Z.* Palmitic Acid Promotes Endothelial Progenitor Cells Apoptosis via p38 and JNK Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways // *Atherosclerosis*, 2010. Vol. 210, № 1. P. 71–77.
25. *Oliveira-Santos M., Castelo-Branco M., Silva R., Gomes A., Chichorro N., Abrunhosa A., Donato P., Pedroso de Lima J., Pego M., Gonçalves L., Ferreira M.J.* Atherosclerotic Plaque Metabolism in High Cardiovascular Risk Subjects – A Subclinical Atherosclerosis Imaging Study with ¹⁸F-NaF PET-CT // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 260. P. 41–46.
26. *Tian D., Qiu Y., Zhan Y., Li X., Zhi X., Wang X., Yin L., Ning Y.* Overexpression of Steroidogenic Acute Regulatory Protein in Rat Aortic Endothelial Cells Attenuates Palmitic Acid-Induced Inflammation and Reduction in Nitric Oxide Bioavailability // *Cardiovasc. Diabetol*. 2012. Vol. 11. Art. № 144.
27. *Handelsman Y., Shapiro M.D.* Triglycerides, Atherosclerosis, and Cardiovascular Outcome Studies: Focus on Omega-3 Fatty Acids // *Endocr. Pract*. 2017. Vol. 23, № 1. P. 100–112.
28. *Marangoni F., Galli C., Ghiselli A., Lercker G., La Vecchia C., Maffei C., Agostoni C., Ballardini D., Brignoli O., Faggiano P., Giacco R., Macca C., Magni P., Marelli G., Marrocco W., Miniello V.L., Mureddu G.F., Pellegrini N., Stella R., Troiano E., Verduci E., Volpe R., Poli A.* Palm Oil and Human Health. Meeting Report of NFI: Nutrition Foundation of Italy Symposium // *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2017. Vol. 68, № 6. P. 643–655.
29. *Poledne R., Jurčiková-Novotná L.* Experimental Models of Hyperlipoproteinemia and Atherosclerosis // *Physiol. Res*. 2017. Vol. 66 (suppl. 1). P. S69–S75.
30. *Sanadgol N., Mostafaie A., Mansouri K., Bahrami G.* Effect of Palmitic Acid and Linoleic Acid on Expression of ICAM-1 and VCAM-1 in Human Bone Marrow Endothelial Cells (HBMECs) // *Arch. Med. Sci*. 2012. Vol. 8, № 2. P. 192–198.
31. *Borén J., Williams K.J.* The Central Role of Arterial Retention of Cholesterol-Rich Apolipoprotein-B-Containing Lipoproteins in the Pathogenesis of Atherosclerosis: A Triumph of Simplicity // *Curr. Opin. Lipidol*. 2016. Vol. 27, № 5. P. 473–483.
32. *Anzinger J.J., Chang J., Xu Q., Buono C., Li Y., Leyva F.J., Park B.C., Greene L.E., Kruth H.S.* Native Low-Density Lipoprotein Uptake by Macrophage Colony-Stimulating Factor-Differentiated Human Macrophages Is Mediated by Macropinocytosis and Micropinocytosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010. Vol. 30, № 10. P. 2022–2031.
33. *Meyrelles S.S., Peotta V.A., Pereira T.M., Vasquez E.C.* Endothelial Dysfunction in the Apolipoprotein E-Deficient Mouse: Insights into the Influence of Diet, Gender and Aging // *Lipids Health Dis*. 2011. Vol. 10. P. 211–217.
34. *Jawien J.* The Role of an Experimental Model of Atherosclerosis: ApoE-Knockout Mice in Developing New Drugs Against Atherogenesis // *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2012. Vol. 13, № 13. P. 2435–2439.

References

1. *Titov V.N.* *Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabet* [Phylogenetic Theory of General Pathology. Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes]. Moscow, 2014. 222 p.

2. Titov V.N. *Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz* [Phylogenetic Theory of General Pathology. Pathogenesis of Diseases of Civilization. Atherosclerosis]. Moscow, 2014. 238 p.
3. Ugolev A.M. Trofologiya – novaya mezhdistsiplinarnaya nauka [Trophology: A New Interdisciplinary Science]. *Vestnik Akademii nauk SSSR*, 1980, no. 1, pp. 50–61.
4. Getz G.S., Reardon C.A. Natural Killer T Cells in Atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 304–314.
5. Moutachakir M., Lamrani Hanchi A., Baraou A., Boukhira A., Chellak S. Immunoanalytical Characteristics of C-Reactive Protein and High Sensitivity C-Reactive Protein. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 2017, vol. 75, no. 2, pp. 225–229.
6. Devaraj S., Singh U., Jialal I. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis. *Clin. Chem.*, 2009, vol. 55, no. 2, pp. 229–238.
7. Xie F., Zhan R., Yan L.C., Gong J.B., Zhao Y., Ma J., Qian L.J. Diet-Induced Elevation of Circulating HSP70 May Trigger Cell Adhesion and Promote the Development of Atherosclerosis in Rats. *Cell Stress Chaperones*, 2016, vol. 21, no. 5, pp. 907–914.
8. Muller S. Autophagy, Autoimmunity and Autoimmune Diseases. *Med. Sci. (Paris)*, 2017, vol. 33, no. 3, pp. 319–327.
9. Trubnikova O.A., Maleva O.V., Tarasova I.V., Mamontova A.S., Uchasova E.G., Barbarash O.L. Vliyaniye statinov na razvitiye ranney posleoperatsionnoy kognitivnoy disfunktsii u patsientov posle koronarnogo shuntirovaniya [Effect of Statins on Development of Early Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Grafting]. *Kardiologiya*, 2015, vol. 55, no. 4, pp. 49–56.
10. Power S.E., O'Connor E.M., Ross R.P., Stanton C., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Jeffery I.B. Dietary Glycaemic Load Associated with Cognitive Performance in Elderly Subjects. *Eur. J. Nutr.*, 2015, vol. 54, no. 4, pp. 557–568.
11. Berendsen A.M., Kang J.H., van de Rest O., Feskens E.J.M., de Groot L.C.P.G.M., Grodstein F. The Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Cognitive Function, and Cognitive Decline in American Older Women. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2017, vol. 18, no. 5, pp. 427–432.
12. Shenderov B.A. Mikrobiotsenozy cheloveka i funktsional'noe pitaniye [Human Microbiocenosis and Functional Nutrition]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2001, vol. 11, no. 4, pp. 78–90.
13. Kim J.Y., Kang S.W. Relationships Between Dietary Intake and Cognitive Function in Healthy Korean Children and Adolescents. *J. Lifestyle Med.*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 10–17.
14. Zhao L., Fu Z., Wu J., Aylor K.W., Barrett E.J., Cao W., Liu Z. Globular Adiponectin Ameliorates Metabolic Insulin Resistance via AMPK-Mediated Restoration of Microvascular Insulin Responses. *J. Physiol.*, 2015, vol. 593, no. 17, pp. 4067–4079.
15. Titov V.N. Edinaya etiologiya, razdel'nyy patogenez i osnovy profilaktiki ateroskleroza i ateromatoza. Vyrzheniye razlichiya perenosa zhirnykh kislot v lipoproteinakh v krovi travoyadnykh i plotoyadnykh zhivotnykh [Common Etiology, Different Pathogenesis and Basics of Atherosclerosis and Atheromatosis Prevention. Marked Differences in Lipoprotein-Mediated Fatty Acids Transport in Blood of Herbivores and Carnivores]. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy*, 2016, vol. 4, no. 12, pp. 26–43.
16. Rush T.M., Kritz-Silverstein D., Laughlin G.A., Fung T.T., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Association Between Dietary Sodium Intake and Cognitive Function in Older Adults. *J. Nutr. Health Aging*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 276–283.
17. Titov V.N., Emanuel' V.L. Patogenez ateroskleroza aktivirovan, kogda filogeneticheski travoyadnye zhivotnye nachinayut v izbytko poedat' myasnuyu (plotoyadnyuyu) pishchu [Pathogenesis of Atherosclerosis Is Activated When Phylogenetically Herbivorous Animals Start Eating Meat in Excess]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2016, vol. 61, no. 9, p. 553.
18. Shnol' S.E. *Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii* [Physicochemical Factors of Biological Evolution]. Moscow, 1979. 270 p.
19. Kimming L.M., Karalis D.G. Do Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Cardiovascular Disease? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Lipid Insights*, 2013, vol. 6, pp. 13–20.
20. Weldon S.M., Mullen A.C., Loscher C.E., Hurley L.A., Roche H.M. Docosahexaenoic Acid Induces an Anti-Inflammatory Profile in Lipopolysaccharide-Stimulated Human THP-1 Macrophages More Effectively Than Eicosapentaenoic Acid. *J. Nutr. Biochem.*, 2007, vol. 18, no. 4, pp. 250–258.

21. Sokolov E.I., Zykova A.A., Sushchik V.V., Goncharov I.N. Znachenie zhirnykh kislot v formirovanii tromboticheskogo statusa u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Role of Fatty Acids in the Formation of Thrombotic Status in Patients with Ischemic Heart Disease]. *Kardiologiya*, 2014, vol. 54, no. 5, pp. 16–21.
22. Singla D.K., Wang J., Singla R. Primary Human Monocytes Differentiate into M2 Macrophages and Involve Notch-1 Pathway. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 288–294.
23. Patel K., Tarkin J., Serruys P.W., Tenekecioglu E., Foin N., Zhang Y.J., Crake T., Moon J., Mathur A., Bourantas C.V. Invasive or Non-Invasive Imaging for Detecting High-Risk Coronary Lesions? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 165–179.
24. Jiang H., Liang C., Liu X., Jiang Q., He Z., Wu J., Pan X., Ren Y., Fan M., Li M., Wu Z. Palmitic Acid Promotes Endothelial Progenitor Cells Apoptosis via p38 and JNK Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. *Atherosclerosis*, 2010, vol. 210, no. 1, pp. 71–77.
25. Oliveira-Santos M., Castelo-Branco M., Silva R., Gomes A., Chichorro N., Abrunhosa A., Donato P., Pedrosa de Lima J., Pego M., Gonçalves L., Ferreira M.J. Atherosclerotic Plaque Metabolism in High Cardiovascular Risk Subjects – A Subclinical Atherosclerosis Imaging Study with ¹⁸F-NaF PET-CT. *Atherosclerosis*, 2017, vol. 260, pp. 41–46.
26. Tian D., Qiu Y., Zhan Y., Li X., Zhi X., Wang X., Yin L., Ning Y. Overexpression of Steroidogenic Acute Regulatory Protein in Rat Aortic Endothelial Cells Attenuates Palmitic Acid-Induced Inflammation and Reduction in Nitric Oxide Bioavailability. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012, vol. 11, Art. no. 144.
27. Handelsman Y., Shapiro M.D. Triglycerides, Atherosclerosis, and Cardiovascular Outcome Studies: Focus on Omega-3 Fatty Acids. *Endocr. Pract.*, 2017, vol. 23, no. 1, pp. 100–112.
28. Marangoni F., Galli C., Ghiselli A., Lercker G., La Vecchia C., Maffei C., Agostoni C., Ballardini D., Brignoli O., Faggiano P., Giacco R., Macca C., Magni P., Marelli G., Marocco W., Miniello V.L., Mureddu G.F., Pellegrini N., Stella R., Troiano E., Verduci E., Volpe R., Poli A. Palm Oil and Human Health. Meeting Report of NFI: Nutrition Foundation of Italy Symposium. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 2017, vol. 68, no. 6, pp. 643–655.
29. Poledne R., Jurčiková-Novotná L. Experimental Models of Hyperlipoproteinemia and Atherosclerosis. *Physiol. Res.*, 2017, vol. 66 (suppl. 1), pp. S69–S75.
30. Sanadgol N., Mostafaie A., Mansouri K., Bahrami G. Effect of Palmitic Acid and Linoleic Acid on Expression of ICAM-1 and VCAM-1 in Human Bone Marrow Endothelial Cells (HBMECs). *Arch. Med. Sci.*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 192–198.
31. Borén J., Williams K.J. The Central Role of Arterial Retention of Cholesterol-Rich Apolipoprotein-B-Containing Lipoproteins in the Pathogenesis of Atherosclerosis: A Triumph of Simplicity. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2016, vol. 27, no. 5, pp. 473–483.
32. Anzinger J.J., Chang J., Xu Q., Buono C., Li Y., Leyva F.J., Park B.C., Greene L.E., Kruth H.S. Native Low-Density Lipoprotein Uptake by Macrophage Colony-Stimulating Factor-Differentiated Human Macrophages Is Mediated by Macropinocytosis and Micropinocytosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 10, pp. 2022–2031.
33. Meyrelles S.S., Peotta V.A., Pereira T.M., Vasquez E.C. Endothelial Dysfunction in the Apolipoprotein E-Deficient Mouse: Insights into the Influence of Diet, Gender and Aging. *Lipids Health Dis.*, 2011, vol. 10, pp. 211–217.
34. Jawien J. The Role of an Experimental Model of Atherosclerosis: ApoE-Knockout Mice in Developing New Drugs Against Atherogenesis. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2012, vol. 13, no. 13, pp. 2435–2439.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174

Vladimir N. Titov*, **Tat'yana A. Rozhkova***, **Violetta I. Kaminnaya***

*National Medical Research Center of Cardiology
(Moscow, Russian Federation)

THE ROLE OF EXCESSIVE MEAT INTAKE IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMATOSIS IN HUMANS AND ANIMALS (Review)

We believe that in the process of phylogenesis, seven biological functions were formed in consecutive order: trophology, homeostasis, endoecology, adaptation, perpetuation of the species, locomotion, and cognitive biological function (including intellect). The biological function of trophology

(nutrition) is realized through the exotrophic (external nutrition) and endotrophic (internal nutrition) reactions. The endoecological function is realized through the biological reactions of excretion and inflammation. Its purpose is to prevent exceeding the upper limit of the physiological interval by any of the substrates, catabolites, or endogenous phlogogens. The underlying factor of pathogenesis of atherosclerosis is the predominance of meat in human diet, causing deficiency of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the cells. Insulin initiates the transfer to the cells of oleic triglycerides (TGs) within olein apoE/B-100-containing very-low-density lipoproteins (VLDLs) and their absorption by cells; that is why low-density lipoproteins (LDLs) are not formed. The transfer of palmitic TGs into VLDLs is blocked under the conditions of their slow kinetic transformations into LDLs; this initiates retentional accumulation of palmitic LDLs in the blood. Partial utilization of ligand-free palmitic VLDLs→LDLs by monocytes, which occurs in the intima of elastic arteries, leads to the formation of atheromatosis. Atheromatous masses of the intima are, first of all, catabolites of PUFAs that cells failed to absorb within LDLs by way of apoB-100 endocytosis. Atherosclerosis, hyperlipoproteinemia, high LDL (LDL-C) content in the blood and PUFA deficiency in the cells are all disorders of the trophic function; atheromatosis of arterial intima is the result of only partial realization of the biological function of endoecology.

Keywords: *atherosclerosis, atheromatosis, insulin, biological functions, LDL-C, arterial intima.*

Поступила 21.06.2017

Received 21 June 2017

Corresponding author: Vladimir Titov, *address:* 3-ya Cherepkovskaya 15-a, Moscow, 121552, Russian Federation; *e-mail:* vn_titov@mail.ru.

For citation: Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I. The Role of Excessive Meat Intake in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Atheromatosis in Humans and Animals (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 174–187. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.174

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.13-004.6-02-074

DOI 10.17816/pmj361102-117

ОЛЕИНОВЫЕ, ПАЛЬМИТИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ. АТЕРОСКЛЕРОЗ, АТЕРОМАТОЗ АРТЕРИЙ И ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.Н. Титов¹, А.П. Щёктова^{2*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, г. Москва,

²Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

OLEIC, PALMITIC TRIGLYCERIDES, VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS. ATHEROSCLEROSIS, ARTERIAL ATHEROMATOSIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE PATHOGENESIS

V.N. Titov¹, A.P. Schekotova^{2*}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

В клинике и в эксперименте основным в патогенезе гиперлиппротеинемии, атеросклероза и атероматоза является нарушение физико-химических параметров липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В кровоток их секретируют гепатоциты в биологической реакции экзотрофии, внешнего питания, биологической функции трофологии – питания. При отсутствии генетических нарушений параметры ЛПОНП определены главным образом индукцией субстратом, реализацией биологической реакции экзотрофии. Афизиологичная индукция субстратом – это высокое содержание в пище вида *Homo sapiens* экзогенной пальмитиновой насыщенной жирной кислоты и пальмитиновых позиционных форм триглицеридов при употреблении пациентом избыточного количества мясной пищи и малом количестве углеводов. Для первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), мы полагаем, необходимо: а) в плане нормализации биологической функции эндоекологии уменьшить поступление в интиму безлигандных пальмитиновых липопротеинов низкой плотности и б) ингибировать атероматоз артерий эластического типа, в частности, атероматоз коронарных артерий. Для того чтобы ингибировать становление атеросклероза, необходимо нормализовать биологическую функцию питания, уменьшить количество мясной пищи, заменив ее рыбой, при увеличении количества растительной пищи соответственно параметрам общей биологии. Основным в первичной профи-

© Титов В.Н., Щёктова А.П., 2019

тел. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru

[Титов В.Н. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена; Щёктова А.П. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО].

лактике атеросклероза, атероматоза и ИБС, мы полагаем, является активация когнитивной биологической функции. Это позиционирование организма в единении: а) реакций метаболизма *in vivo*; б) воздействия факторов внешней среды и в) условий социального общества, понимание того, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный вид с плотоядным (рыбоядным) прошлым в океане. И если критическое осмысление необходимости оптимизации биологической функции питания у пациента-мясоеда не произойдет, ни профилактика атеросклероза и атероматоза, ни лечение ИБС успешными не станут. Иного ни биологией, ни медициной не дано.

Ключевые слова. Обзор, функция питания, реакция экзотрофии, атеросклероз, атероматоз, ишемическая болезнь сердца, профилактика.

In the clinic and experiment, the basic factor in pathogenesis of hyperlipoproteinemia, atherosclerosis and atheromatosis is disturbance of physicochemical parameters of very low density lipoproteins (VLDLP). They are secreted into the blood flow by hepatocytes in biological reaction of exotrophia, external nutrition, biological function of trophology – nutrition. When there are no genetic disorders, VLDLP parameters are determined mainly by substrate induction, realization of biological reaction of exotrophia. Aphysiological induction of substrate is: a) high content of exogenous palmitic saturated fatty acid and palmitic position forms of triglycerides in the food of *Homo sapiens*, when a patient uses an excessive amount of meat and little carbohydrates for food. We believe that for primary prevention of ischemic heart disease the following is required: a) as for normalization of biological function of endoecology – to reduce the supply of ligandless palmitic low density lipoproteins in the intima and b) to inhibit atheromatosis of elastic type arteries including coronary artery atheromatosis. To inhibit atherosclerosis, it is necessary to normalize the biological function of nutrition, reduce the amount of meat food, replacing it by fish, while increasing the amount of vegetable food according to parameters of general biology. The basic in prevention of atherosclerosis, atheromatosis and IHD, we suppose, is activation of cognitive biological function. This is positioning of organism in the unity of: a) metabolic reactions *in vivo* b) exposure of environmental factors and c) social conditions, understanding of the fact that in phylogenesis, the species *Homo sapiens* was formed as herbivorous species with carnivorous (fish-eating) past in the ocean. If there is no critical understanding of the necessity of optimization of biological nutritional function in patients “meat-eaters”, neither prevention of atherosclerosis and atheromatosis, nor treatment of IHD will be successful. Nothing different in biology or medicine is available.

Key words. Review, function of nutrition, reaction of exotrophia, atherosclerosis, atheromatosis, ischemic heart disease, prevention.

В клинических наблюдениях и в экспериментах основным в патогенезе гиперлипотеинемии (ГЛП), атеросклероза и атероматоза является нарушение физико-химических параметров липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [36]. В кровотоках секретируют гепатоциты в биологической реакции экзотрофии, внешнего питания, биологической функции трофологии – питания. При отсутствии генетических нарушений параметры ЛПОНП определены в первую очередь индукцией субстратом, реализацией биологической реакции экзотрофии [36]. Индукция субстратом – это:

а) высокое содержание в пище вида *Homo sapiens* экзогенной [3], пальмитиновой, насыщенной жирной кислоты (НЖК) и пальмитиновых позиционных форм триглицеридов (ТГ) при поедании пациентом избыточного количества мясной пищи при малом количестве углеводов [1];

б) физиологично высокое содержание в пище пациентов углеводов, из которых гепатоциты *in situ de novo* синтезируют олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) и формируют олеиновые позиционные формы ТГ при физиологичном (оптимальном) содержании мясной пищи [5].

Согласно филогенетической теории общей патологии [4], в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался не как всеядный (*Omnivores*); это *nonsense*, биология таких видов не создавала. На ступенях филогенеза вид Человек разумный за миллионы лет жизни на суше стал травоядным (*Herbivores*), однако с плотоядным (*Carnivores*) прошлым при жизни в океане. Все предки человека при жизни в водах океана были плотоядными (рыбоядными). От прошлого плотоядного (рыбоядного) периода в филогенезе человек сохранил то, что он:

а) является млекопитающим и в раннем постнатальном периоде вскармливает новорожденных молоком;

б) став в филогенезе при жизни на суше травоядным, *Homo sapiens* физиологично поедает и переваривает (метаболизирует) оптимальное количество рыбы и мясной пищи. Можно обоснованно утверждать, что *Homo sapiens* на ступенях филогенеза сформировался не как эфемерный, всеядный вид, а реально с позиций анатомии, биохимии, физиологии как травоядный с плотоядным прошлым.

На ступенях филогенеза, мы полагаем, далеко не одновременно, с интервалом в миллионы лет, возможно в иной последовательности произошло становление *in vivo* биологических функций. Мы насчитали их семь:

1) биологическая функция трофологии (питания);

2) биологическая функция гомеостаза;

3) биологическая функция эндоэкологии («чистоты» межклеточной среды);

4) биологическая функция адаптации;

5) биологическая функция продолжения вида (размножения);

6) биологическая функция локомоции;

7) когнитивная биологическая функция. Проявлением когнитивной функции в апогее ее является интеллект.

Физиологичное количество мясной пищи, которое может поедать травоядный *Homo sapiens*, определено физико-химическими параметрами позиционных форм ТГ, физиологичной индукцией субстратом. Напомним, что липидами являются все ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. Холестерин (ХС) не липид; это циклический одноатомный вторичный спирт; в то же время эфиры его с ЖК (к примеру, холестерололеат) – это липид. С позиций филогенетической теории общей патологии, филогенез мы рассматриваем как единый анамнез всего живого на планете Земля на протяжении более четырех миллиардов лет. Каковы же физико-химические различия пальмитиновых и олеиновых апоВ-100 ЛПОНП, которые формируют и секретируют гепатоциты?

Позиционные формы триглицеридов и активное поглощение клетками липопротеинов

В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в позиции *sn*-2 трехатомного спирта глицерина, все ТГ структурно и функционально разделяют на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и т.д., формируя разнообразие позиционных форм ТГ. В физиологичных условиях в кровотоке пациентов натошак циркулируют \approx 40–45 индивидуальных форм ТГ. Клетки белой жировой ткани депонируют более 80 позиционных форм ТГ [10]. Доминируют же в ЛПОНП всего две позиционные формы ТГ: а) ранние в филогенезе пальмитиновые и б) более поздние на ступенях филогенеза, инсулинзависимые, олеиновые ТГ [21].

Пальмитиновыми позиционными формами, которые гепатоциты с ранних ступеней

филогенеза этерифицируют в пальмитиновые ЛПОНП, являются: олеил-пальмитоил-олеат (ОПО) глицерол; олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП); пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП); вместе это ОПО-ОПП-ППО-ППП. Олеиновыми позиционными формами ТГ являются олеил-олеил-олеат (ООО), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), олеил-олеил-пальмитат (ООП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП); вместе это ООО-ПОО-ООП-ПОП. Если в плазме крови пациента умеренно повышено содержание только ТГ, можно обоснованно говорить, что в крови циркулируют олеиновые ТГ как ООО-ПОО-ОПО-ПОП. Увеличение в крови содержания пальмитиновых ТГ как ОПО-ППО-ОПП-ППП – основная причина повышения содержания в плазме крови спирта ХС в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Ранее, в 1996 году [6], мы опубликовали представления о структуре липопротеинов (ЛП), включая ЛПОНП, ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП); сделано это было с позиций филогенетической теории общей патологии. Миллионы лет в филогенезе в гемолимфе всех видов доминировал один стационарный аполипопротеин А-I (апоА-I) – белок, переносящий липиды. Миллионы лет все ЖК к клеткам в межклеточной среде *in vivo* переносили только ЛПВП в форме полярных липидов: фосфолипиды (ФЛ), ди-, моноглицериды и полярные неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Миллионы лет ТГ синтезированы не были; определено это тем, что переносить неполярные ТГ в гидратированной (водной) среде межклеточной среды, лимфы, гемолимфы и крови намного сложнее, чем полярные липиды. АпоА-I в составе ЛПВП переносить неполярные ТГ не может.

Вместе с тем эффективность переноса ЖК в составе полярных липидов не столь высока, как в форме неполярных ТГ. Из ЛПВП все клетки поглощали ЖК в форме полярных липидов только пассивно, путем диффузии и переэтерификации между фосфолипидами ЛПВП и плазматической мембраны клеток. В силу этого на более поздних ступенях филогенеза энтероциты тонкого кишечника, а далее и гепатоциты, начали синтез иного стационарного апобелка (апо) – апоВ-48, а гепатоциты – синтез функционально более совершенного апоВ-100. И уже миллионы лет апоВ-48 переносит в форме ТГ в составе хиломикрон (ХМ) все ЖК от энтероцитов тонкого кишечника к гепатоцитам. Далее от гепатоцитов ко всем клеткам экзогенную пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ и синтезированную *in situ de novo* из глюкозы олеиновую МЖК в форме олеиновых ТГ переносят пальмитиновые и олеиновые апоВ-100 ЛПОНП. В апоВ-48 число остатков аминокислот в цепи составляет 48 % от количества их в апоВ-100 при отсутствии домена-лиганда; отсутствие лиганда в апоВ-48 отчасти компенсирует наличие динамичного апоЕ [28].

Если из ЛПВП клетки поглощают только ЖК, то ХМ, ЛПОНП и ЛПНП клетки поглощают целиком со всеми липидами: а) ХМ клетки поглощают путем активного апоЕ/В-48-эндоцитоза; б) пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП путем апоВ-100 и в) олеиновые ЛПОНП – путем активного апоЕ/В-100-эндоцитоза. И если ХМ в форме ТГ переносят к гепатоцитам все экзогенные ЖК пищи, то ЛПОНП – только физиологические ТГ. Гепатоциты в пероксисомах окисляют все афизиологические ЖК при сочетании α -, β - и ω -вариантов реакции окисления. Афизиологическими ЖК являются: 1) ЖК с нечетным числом атомов угле-

рода, 2) ЖК с разветвленной цепью атомов С, 3) дикарбоновые ЖК, 4) ЖК с циклическими радикалами в цепи атомов углерода (липоевая тио-ЖК, фенофibrаты) и 5) ненасыщенные ЖК с 2–3 двойными связями ($-C=C-$); последние расположены по длине ЖК явно афизиологично – это конъюгированные ЖК [34].

АпоВ-100 и формирование гепатоцитами олеиновых и пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности

В течение 70 лет предложено несколько моделей ЛПОНП, формируют их гепатоциты преимущественно из: а) экзогенной пальмитиновой НЖК мясной пищи, из пальмитиновых ТГ и б) из эндогенно синтезированной из глюкозы пищи олеиновой МЖК и из олеиновых ТГ. Методические приемы, которые при этом использованы, не многочисленны: это а) электронная микроскопия нативных замороженных и контрастированных ЛПОНП при выделении их методом препаративного ультрацентрифугирования; б) двумерный неденатурирующий электрофорез в геле полиакриламида и в) магнитно-резонансная спектроскопия. Каждый из авторов после получения объективной неокончательной информации додумывал структуру ЛПОНП; и каждый автор делал это, естественно, субъективно, по-своему. Попытки сформировать структуру ЛПОНП *in vitro* при действии ультразвука важно сразу оценивать как абиологичные; это лишь биофизические модели, и к биологии, медицине они отношения не имеют; в филогенезе *in vivo* природа генератор ультразвука не действовала.

Экспериментаторы и клиницисты продолжают верить, что ЛПОНП – сферические ЛП; содержат ядро из гидрофобных, неполярных липидов: а) из ТГ и б) полиеновых жирных кислот с 4–6 двойными связями

(ПНЖК) в форме неполярных эфиров со спиртом ХС, поли-ЭХС. Поверхностный монослой формируют полярные ФЛ и незтерифицированный спирт ХС. На самом деле этого нет [39]. Мы предлагаем воссоздать структуру ЛПОНП теоретически (виртуально) на основе физико-химических представлений, используя «мануально-интуитивный» подход. Это, мы полагаем, позволит получить наиболее четкие представления о: а) нативной структуре ЛПОНП; б) превращении пальмитиновых ЛПОНП в одноименные ЛПНП; в) связывании домена лиганда апоВ-100 с рецепторами на плазматической мембране и г) поглощении клетками ЖК в форме неполярных гидрофобных ЖК в составе ЛПОНП и ЛПНП.

Аполипопротеины – стационарные протеины, в гидрофильной (водной) среде формируют молекулы дискообразной формы, одна сторона которой – более гидрофильна, вторая – более гидрофобна. По всей длине пептида апоВ-100 с молекулярной массой 450 кДа расположены многочисленные повторы домена из 11 остатков аминокислот; они-то и формируют дискоидную молекулу апо, определяя ее толщину. На гидрофильной стороне формируется домен-лиганд для связывания с рецепторами на плазматической мембране клеток. На гидрофобной стороне молекулы апо происходит связывание большого количества неполярных ТГ. По длине апоВ-100 в генетически определенной последовательности чередуются образованные аминокислотными остатками (первичная структура) α -спиральные, вторичные, более гидрофобные структуры; связывают они гидрофобные ТГ. Они чередуются с менее гидрофобными вторичными β -складчатыми структурами; они в ЛПОНП формируют домен-лиганд.

Гидрофобные α -спиральные домены апо связывают количество ТГ, которое по объему существенно превышает размеры самого апоВ-100; это и определяет очень низкую гидратированную плотность ЛПОНП. Стационарный апоА-I формирует ЛПВП; апоВ-48 образует ХМ, и стационарный апоВ-100 образует ЛПОНП и ЛПНП. Стационарные апо не покидают сформированные ими ЛП; клетки поглощают ЛП вместе с апо. Одновременно в составе ЛП реализуют активность и динамичные апо; в кровотоке они функционально перемещаются между ЛП: это апоА-II, апоС-II, апоС-III, апоЕ и иные.

В виртуальном «мануально-интуитивном» 3D-методе мы предлагаем «взять» апоВ-100 двумя руками за С-конец и N-конец молекулы и последовательно опускать апоВ-100 в сосуды, которые наполнены индивидуальными, позиционными формами ТГ. В зависимости от количества α -спиральных структур и параметров их гидрофобности, при каждом опускании в сосуд апоВ-100 ассоциирует (связывает) позиционные формы ТГ, пока все места возможного связывания не будут оптимально заполнены. Далее сформированную физико-химическую «модель ЛПОНП» мы опустим в сосуд с плазмой крови, лучше с подобием смоделированной гидрофильной средой цитоплазмы гепатоцитов. При наличии в среде полярных ФЛ и незтерифицированного ХС вместе они формируют полярный монослой ФЛ+ХС в апоВ-100-липидпереносящей молекуле во всех местах, где масса гидрофобных ТГ соприкасается с водной средой цитоплазмы. Выражено же гидрофобные домены апоВ-100 локализованы внутри макромолекулы, вне соприкосновения с гидрофильной средой.

Отпустим теперь оба конца апоВ-100 и погрузим молекулу в гидрофильную среду.

АпоВ-100 с ассоциированными молекулой неполярными ТГ, с участками, которые выстланы полярным монослоем ФЛ+ХС и доменами, образованными молекулой апо, спонтанно (физико-химически) осуществит конформацию и примет третичную оптимальную стабильную форму гидрофобной молекулы в гидрофильной среде. На этом физико-химические изменения, которые вызваны особенностями молекулы ЛПОНП, заканчиваются, как и конформация липидпереносящей апоВ-100 молекулы – ЛПОНП становится стабильной. АпоВ-100 принимает форму подобия диска: на гидрофобной стороне молекулы ассоциированы переносимые ТГ; покрыты они полярным монослоем ФЛ+ХС. На гидрофильной стороне располагаются домены апоВ-100, которые далее будут формировать лиганд для связывания с рецепторами на мембране клеток; монослоя полярных липидов здесь нет.

В принципе спонтанно (физико-химически) сформировавшаяся структура апоВ-100 ЛПОНП является бислоем «белок-липид». ЛПОНП – это структура наподобие бутерброда, в котором «масла во много раз больше, чем хлеба». Заметим, что формирование в гепатоцитах ЛПОНП является только физико-химическим процессом, ни одной биохимической реакции при формировании ЛПОНП не происходит. Реальные изменения структуры и функции ЛПОНП инициируют только физико-химические параметры переносимым ЖК – олеиновые и пальмитиновые ТГ. Поэтому каков характер пищи, растительная она или мясная, такими будут структура и функция физиологичных олеиновых и менее физиологичных пальмитиновых ТГ.

Однако на этом конформационные изменения липидпереносящей макромолекулы ЛПОНП не заканчиваются. В гидрофильной,

водной, среде, согласно физической химии, каждая гидрофобная молекула стремится принять форму, которая имеет меньшую поверхность соприкосновения с водной средой. В силу этого дисковидная форма апоВ-100-молекулы выражено деформируется, превращаясь при этом по сути в полую псевдосферу. При этом в гидрофильной среде липидпереносящие молекулы апоВ-100 становятся ориентированными в вертикальном направлении; сферическая форма массы ТГ всегда находится сверху, а домены апоВ-100 – снизу. Поэтому при электронной микроскопии, особенно при контрастировании фона, все апоВ-100 ЛПОНП выглядят как сферы. По сути все ЛПОНП – это полые псевдосферы.

Изображения ЛПОНП-псевдосфер при электронной микроскопии получены в 1968 году в лабораториях ВКНЦ АМН СССР [33]; однако в то время авторы расценили полученные при электронной микроскопии изображения как артефакты. Поверхность ЛПОНП является мозаичной, образуют ее как монослой ФЛ + ХС на поверхности массы переносимых ТГ, так и домены апоВ-100, которые далее призваны формировать лиганды для связывания с рецепторами на мембране клеток. Действенность виртуальных «мануально-интуитивных» представлений состоит в том, что в физико-химических превращениях апо + ТГ при формировании ЛПОНП, нарушения структуры и функциональных свойств последних могут изменять только различие позиционных форм ТГ, индукции субстратом и ничто более. Формирование в цитоплазме гепатоцитов ЛПОНП является чисто физико-химическим процессом; формирование ЛПОНП осуществляет только апоВ-100 и ТГ. В момент секреции гепатоцитами ЛПОНП содержат только

апоВ-100; ассоциация с ними динамичных апо происходит уже в кровотоке. Все ЛПОНП, которые секретируют гепатоциты, на гидрофильной стороне липидпереносящей молекулы апоВ-100 имеют одноименный лиганд, однако положение его в макромолекуле ЛПОНП не позволяет ему быть активным. Все секретируемые гепатоцитами ЛПОНП являются только прелигандными, неактивными с позиций биохимии.

Согласно филогенетической теории общей патологии, вид *Homo sapiens* реально травоядный, но с плотоядным (рыбоядным) прошлым. Вид Человек разумный стал травоядным при жизни на суше благодаря становлению далеко не на ранних ступенях филогенеза биологической функции инсулина. Инсулин в первую очередь призван регулировать метаболизм ЖК и только во вторую метаболизм глюкозы; это два функционально сочетанных субстрата для наработки клетками энергии в форме макроэргического АТФ.

Когда далекие предки человека оказались на суше, основным субстратом в метаболизме клеток оставались ЖК животной («рыбной») пищи. На суше было много растительной пищи, плодов, которые содержат много глюкозы. Биологическое предназначение инсулина – превращение плотоядных видов млекопитающих в океане в травоядные виды на суше. Для этого инсулин на ступенях филогенеза экспрессировал синтез двух ферментов метаболизма ЖК и инициировал превращение *in vivo* всей экзогенной глюкозы целенаправленно в олеиновую МЖК. Определено это тем, что митохондрии всех клеток окисляют олеиновую МЖК в разы с более высокой константой скорости реакции, чем пальмитиновую НЖК. Инсулин сформировал: а) превращение экзогенной глюкозы в олеиновую МЖК; б) перенос ЖК

в форме олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП и в) активное поглощение ЛПОНП *in vivo* всеми инсулинзависимыми клетками. Ими являются: 1) поперечнополосатые скелетные миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) перипортальные гепатоциты; 4) зависимые от инсулина подкожные адипоциты и 5) специализированные оседлые макрофаги печени – клетки Купфера.

Метаболизм олеиновых ЛПОНП в крови при физиологичном употреблении преимущественно растительной пищи

Когда гепатоциты большую часть глюкозы пищи физиологично превращают в ω -9 С18:1 цис-олеиновую МЖК, синтезируют олеиновые ТГ и секретируют в кровотоки в форме прелигандных ЛПОНП, они содержат не только олеиновые, но и пальмитиновые ТГ в отношении 8:3. В таком же соотношении с позиций общей биологии оптимально (желательно) соотносить количество растительной и рыбной (мясной) пищи. Внеклеточной липазой, которая гидролизует олеиновые ТГ в кровотоке в одноименных ЛПОНП, является поздняя в филогенезе, зависимая от инсулина, постгепариновая липопротеинлипаза и ее кофактор апоС-II [18, 35].

При физиологичной, преимущественно растительной, пище постгепариновая липопротеинлипаза быстро гидролизует неполярные, олеиновые ТГ с образованием трех полярных молекул: две НЭЖК и 2-моноацилглицерин. Олеиновые ЛПОНП содержат преимущественно олеиновые ТГ как ООО-ПОО-ОПО-ПОП. Поскольку полярные молекулы покидают ЛПОНП, переходя в ЛПВП (часть их связывает альбумин), количество олеиновых ТГ, ассоциированных апоВ-100, становится меньше. На оптимальном этапе липолиза апоВ-100 в ЛПОНП изменяет конформацию (пространственную форму), фор-

мируя активное положение апоЕ/В-100 домена лиганда. Связывая лиганды своими рецепторами на мембране, инсулинзависимые клетки поглощают олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Физиологично в крови олеиновые ЛПОНП не образуются; поэтому ХС-ЛПОНП остается низким. Происходит все это в биологической реакции экзотрофии (внешнее питание), в постпрандиальном периоде после приема пищи. Инсулин на поздних ступенях филогенеза у травоядного вида *Homo sapiens* сформировал самый короткий, самый эффективный перенос к клеткам ЖК в форме олеиновых ТГ в составе ЛПОНП по пути: *олеиновые ЛПОНП* → *апоЕ/В-100-эндоцитоз* → *клетка*.

Метаболизм пальмитиновых ЛПОНП в крови пациентов при употреблении преимущественно мясной пищи

У пациентов-мясоедов при высоком поступлении с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК поздний на ступенях филогенеза инсулин не может превратить ее в олеиновую МЖК. Гепатоциты этерифицируют пальмитиновую НЖК в одноименные ТГ, а апоВ-100 связывает их в составе пальмитиновых ЛПОНП, секретируя их далее в кровотоки. Пальмитиновые ЛПОНП содержат преимущественно пальмитиновые формы ТГ как ОПО-ППО-ОПП-ППП. Гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП происходит афизиологично медленно: ранние в филогенезе пальмитиновые ТГ являются не оптимальным субстратом для поздней на ступенях филогенезе постгепариновой ЛПЛ. При медленном липолизе пальмитиновые ЛПОНП не формируют лиганд и они медленно превращаются в одноименные более плотные ЛПНП, так и не сформировав и апоВ-100 лиганд. В крови накапливаются афизиологичные, безлигандные, с высокой гидратированной

плотностью пальмитиновые ЛПНП, они формируют гиперлипидемию, гиперлипопротеинемию типа IIb (ГЛП) и высокое содержание ХС-ЛПНП. Поглощение клетками пальмитиновых ТГ происходит по более длинному, менее эффективному пути: пальмитиновые ЛПОНП → одноименные ЛПНП → апоВ-100-эндоцитоз → клетка [7].

Избыток мяса и пальмитиновой НЖК при недостатке растительной пищи и глюкозы формирует в кровотоке ГЛП типа IIb. В этой ситуации гепатоциты компенсаторно начинают синтез и секрецию в кровоток вместо постгепариновой ЛПЛ иную, более раннюю в филогенезе печеночную триглицеролгидролазу и ее кофактор апоС-III. Эта липаза более оптимальна для гидролиза в крови пальмитиновых ТГ [27]. Повышение в плазме крови содержания апоС-III является тестом более выраженного нарушения метаболизма ЛП по причине более длительного и «усердием» употребления человеком мясной пищи. Когда же мясо становится в пище основным компонентом, в плазме крови увеличивается содержание апоВ-48, вначале без сопровождения выраженной хиломикронемией. Когда же пациент-мясоед начинает уподобляться неандертальцу и представлять себе, что он не травояден, а плотояден, формируются ГЛП типа V и выраженная хиломикронемия даже натошак [14]. Определяя в динамике содержание в плазме крови ТГ (спирта глицерина), ХС-ЛПНП, апоС-III, апоВ-48 и выявляя ГЛП типа V при электрофорезе ЛП, можно объективно, без опроса пациента, оценить характер питания каждого индивидуума [8].

Различие физико-химических параметров пальмитиновых и олеиновых позиционных форм ТГ, которые синтезируют гепатоциты, определяют все различия метаболизма

в кровотоке пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП:

- а) активность гидролиза в кровотоке пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП;
- б) поглощение олеиновых ЛПОНП клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза;
- в) превращение в кровотоке пальмитиновых ЛПОНП в одноименные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и поглощение их клетками путем апоВ-100-эндоцитоза [32].

Нарушение биологической функции питания, метаболизма ЛПОНП и формирование афизиологического синдрома атеросклероза

Результатом нарушения пациентами физиологического травоядного характера питания, секреции гепатоцитами в кровоток преимущественно пальмитиновых ЛПОНП является:

- а) накопление в кровотоке безлигандных пальмитиновых ЛПНП, повышение ХС-ЛПНП и формирование чаще ГЛП типа IIb;
- б) блокада поглощения клетками пальмитиновых, олеиновых ТГ и дефицит в клетках субстратов для наработки энергии, образования макроэргического АТФ;
- в) блокада апоВ-100-экзоцитоза, поглощения клетками ПНЖК в составе ЛПНП и формирования дефицита ПНЖК во всех клетках;
- г) синтез афизиологических гуморальных медиаторов эйкозаноидов. Вместо физиологических ω -3- и ω -6-простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов, клетки в результате патологической компенсации синтезируют эндогенно только ω -9-эйкозаноиды; действие всех их *in vivo* является афизиологичным. Нарушение биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии, абиологический характер питания и формируют синдром атеросклероза. Атеро-

склероз – патология биологической функции трофологии (питания) биологической реакции экзотрофии, внешнего питания.

Нарушение биологической функции эндэкологии *in vivo* и формирование синдрома атеросклероза и атероматоза

Формирование при атеросклерозе выраженной ГЛП за счет накопления во внутрисосудистой межклеточной среде большого количества безлигандных, пальмитиновых ЛПНП нарушает биологическую функцию эндэкологии, поддержание «чистоты» единого пула межклеточной среды многоклеточного организма. Согласно филогенетической теории общей патологии, в межклеточной среде всегда должно быть «чисто». Это в первую очередь касается отсутствия в межклеточной среде как эндогенных флогенов, так и экзогенных инфекционных патогенов. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическую функцию эндэкологии *in vivo* реализуют две биологические реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Биологическая реакция экскреции призвана поддерживать «чистоту» межклеточной среды путем постоянного удаления с мочой всех катаболитов и афизиологичных метаболитов (короткоцепочечные дикарбоновые кислоты), молекулярная масса которых не превышает 70 кДа. Фильтрация катаболитов и метаболитов осуществима через базальную мембрану клубочков нефрона и экскрецию с окончательной мочой. Удаление из внутрисосудистого пула, из кровотока флогенов большой молекулярной массы происходит путем сбора их и утилизации *in situ* путем реализации биологической реакции воспаления [19, 25].

Согласно филогенетической теории общей патологии, с самых ранних ступеней

филогенеза в каждом из паракринно регулируемых сообществ (ПСК) клеток (структурная и функциональная единица каждого из органов) сочетано функционируют три вида клеток:

а) специализированные клетки, которые определяют функцию каждого ПСК;

б) осуществляют перфузию ПСК межклеточной средой, лимфой, гемолимфой и кровью; это гладкомышечные клетки, перистальтические локальные насосы в ПСК;

в) пул клеток, которые реализуют биологическую реакцию трофологии (питания) и биологическую реакцию эндэкологии. В каждом из органов имеются кластеры клеток рыхлой соединительной ткани, пулы филогенетически ранних клеток, мезенхимальных, оседлых макрофагов. Они ежеминутно реализуют биологическую функцию эндэкологии, биологическую реакцию воспаления. Биологическая реакция воспаления постоянно поддерживает «чистоту» межклеточной среды многоклеточного организма; инактивация же экзогенных инфекционных патогенов является лишь малой частью биологической реакции воспаления, биологической функции эндэкологии.

Основное предназначение биологической функции эндэкологии, биологической реакции воспаления состоит в сборе и утилизации разнообразных эндогенных флогенов, от которых избавляются все клетки в реализации всех биологических функций. Со времени жизни ранних одноклеточных организмов, предков человека в океане, каждая из клеток и *in vivo* тоже рассматривает межклеточную среду как внешнюю для нее среду, выводя в нее все, что перестало для клетки быть необходимым. Биологическая реакция воспаления реализует все продукты запрограммированной гибели клеток по ти-

пу апоптоза (тельца апоптоза) и все конечные продукты, образуемые при реализации биологической реакции аутофагии. Реализует биологическая реакция воспаления: а) скопившиеся в крови безлигандные, пальмитиновые ЛПНП и б) все органоспецифичные, столь уважаемые нами, белки цитоплазмы, маркеры гибели клеток, также как АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, комплексы «антиген : антитело», ксенобиотики, бактерии и вирусы.

Безлигандные пальмитиновые ЛПНП и атероматоз интимы артерий в патогенезе ишемической болезни сердца

Когда настало время замкнуть миллионы лет незамкнутую систему кровообращения, возник вопрос, как при этом осуществить сбор и утилизацию эндогенных макромолекул, которые завершили свой функциональный цикл. Где утилизировать многочисленные разнообразные флогогены (инициаторы биологической функции воспаления), которые каждая клетка физиологично выводит во внутрисосудистый локальный пул межклеточной среды, в том числе и в форме эндосом. В итоге пул сбора и утилизации эндогенных флогогенов (биологического «мусора») из замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды (из крови) расположился в интимах поздних на ступенях филогенеза артериях эластического типа, в проксимальном отделе артериального русла. Утилизировать эндогенные флогогены и экзогенные, инфекционные патогены стали оседлые (резидентные) макрофаги в интимах артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла. Напомним, что в раннем филогенезе в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа, в стенке артерий интимы нет.

Процесс сбора и утилизации эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов из внутрисосудистого пула межклеточной среды является не столь простым. Вначале происходит физиологичная денатурация всех эндогенных флогогенов в кровотоке. Все безлигандные ЛПНП и ферменты цитоплазмы функционально специфичных клеток, которые вышли в кровоток при гибели клеток (реакции цитолиза), являются нативными («своими») молекулами. И прежде чем начать удаление из кровотока, их необходимо функционально денатурировать. Сочетанная функция Toll-подобных рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток и циркулирующие нейтрофилы в реакциях «респираторного взрыва» осуществляют перекисное окисление флогогенов, формируя на поверхности молекул афизиологичные эпитопы [22]. Секрция нейтрофилами активных форм кислорода является субстратзависимой; сколь много эндогенных флогогенов надо в кровотоке денатурировать, такое количество активных форм O_2 и будет наработано [24].

Далее Toll-подобные рецепторы активизируют систему комплемента; последние опсонизируют денатурированные флогогены и выводят их в интиму артерий эластического типа (пул сбора и утилизации «биологического мусора») [31]. Осуществлено это путем направленной активированной реакции транцитоза (экзо- и эндоцитоз) через монослой эндотелия. Активирует позднюю на ступенях филогенеза биологическую реакцию транцитоза – давление в эластических артериях проксимального отдела артериального русла. Это далеко не эфемерная «инфильтрация». Выведение денатурированных, опсонизированных флогогенов в интиму артерий является процессом направленным и активированным [11]. Поскольку

реакция трансцитоза является обратимой и чтобы флогогены не возвратились в кровоток, их в матриксе интимы необратимо связывают гликозамингликаны.

Разнообразные эндогенные флогогены и экзогенные патогены в интима артерий эластического и смешанного типа утилизируют оседлые, ранние в филогенезе, полифункциональные макрофаги. Утилизируют они: а) эндогенные флогогены, б) экзогенные патогены, в) бактерии и вирусы – все, что может быть путем трансцитоза перенесено в интиму. Будучи ранними в филогенезе, макрофаги реализуют *in situ* вариант внеклеточного пищеварения [38]. Для этого они секреторируют в матрикс интимы комплекс протеолитических ферментов – металлопротеиназ [30]. Ферменты гидролизуют все протеогликианы матрикса интимы, освобождают все флогогены, далее макрофаги поглощают весь детрит матрикса, перенося его в лизосомы и пероксисомы. В лизосомах происходит окончательный протеолиз флогогенов, патогенов, и эндогенные флогогены, инфекционные патогены перестают существовать [16]. По ходу гидролиза в лизосомах и липолиза в пероксисомах клетки утилизируют физиологичные фрагменты молекул белка и ЖК, как это делали миллионами лет ранее все клетки, когда внеклеточное пищеварение было общим для всех клеток.

Целостность нарушенного макрофагами матрикса восстанавливают столь же ранние в филогенезе гладкомышечные клетки меди (средний слой в стенке) артерий эластического типа. Они, изменяя свой фенотип, из сократительных становятся секреторными и, активно синтезируя гликозамингликаны, восстанавливают целостность матрикса интимы [15]. Пролиферации гладкомышечных клеток способствует функциональная активность специфичного апо –

апо(а). Апо(а), мы полагаем, является белком – вектором направленного переноса ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе лигандных ЛПНП к тем клеткам, которые физиологично, активированно реализуют биологическую реакцию пролиферации. Мы полагаем, что апо(а), связываясь с ЛПНП, перекрывает их апоВ-100-лиганд, сам становится лигандом и направляет поток ПНЖК к клеткам, которые, функционально пролиферируя, выставляют на плазматической мембрану рецепторы к апо(а). Повышение в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) апо(а) указывает на активацию пролиферации гладкомышечных клеток в меди артерий эластического типа и активацию функции макрофагов в интима артерий эластического и смешанного типов [23].

В то же время оседлых макрофагов в интима немного, и они, к сожалению, не пролиферируют. Вместе с тем потенциальных возможностей оседлых макрофагов функционально достаточно, если пациенты потребляют растительную пищу и образования в кровотоке безлигандных пальмитиновых ЛПНП не происходит. Когда же пациент «специализируется» на употреблении мясной пищи и количество образуемых в кровотоке пальмитиновых ЛПНП превышает все возможные пределы, функции оседлых макрофагов оказывается явно недостаточно. Они не могут в полной мере реализовать биологическую функцию эндоэкологии и предупредить развитие при синдроме атеросклероза выраженной ГЛП, чаще типа IIв.

Атероматоз артерий и биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации

Когда функциональной активности макрофагов по утилизации эндогенных флогогенов – безлигандных пальмитиновых ЛПНП –

оказывается явно недостаточно, макрофаги активируют биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. Полифункциональные оседлые макрофаги начинают синтезировать и секретировать хемиаттрактанты – биологические гуморальные медиаторы. Они призваны по градиенту концентрации привлекать в интиму из кровотока моноциты гематогенного происхождения. Это популяция поздних на ступенях филогенеза клеток, которые призваны реализовать биологическую функцию эндоэкологии. Моноциты действительно обладают функциональной активностью, которая свойственна оседлым макрофагам, но, к сожалению, не в полной мере [13].

Пул моноцитов гематогенного происхождения именуют «рекрутами», поскольку в разных тканях, в серозных полостях они исполняют далеко не идентичные функции. Преодолев монослой эндотелия путем *per diaporesis*, войдя в разные ткани и серозные полости, макрофаги в течение короткого цикла специализации овладевают функциональными особенностями, которые свойственны отдельным тканям. После этого они начинают реализовать биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления, утилизацию в тканях эндогенных флогогенов и экзогенных флогогенов. В процессе реализации активной функции моноциты постепенно трансформируются в пул специализированных моноцитов → макрофагов [12]. В то же время замещение функции оседлых макрофагов большим количеством моноцитов → макрофагов равноценным, к сожалению, не является.

Среди многих способностей, которыми обладают моноциты → макрофаги, отсутствует одна: на этих поздних на ступенях филогенеза в клетках не экспрессирован один

фермент – кислая гидролаза поли-ЭХС, этерифицированных спиртом холестеринном полиеновых жирных кислот (неполярная форма ПНЖК). Заметим, что ЛПНП переносят к клеткам все ПНЖК в форме поли-ЭХС, они переходят в ЛПНП из ЛПВП при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина. И блокада при атеросклерозе апоВ-100-эндоцитоза приводит к тому, что все ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые столь необходимы для регуляции метаболизма всех клеток *in vivo*, оказываются в пуле сбора и утилизации «биологического мусора» в интиме артерий эластического типа [29].

Если пристально посмотреть на бляшки в интиме артерий, состоят они из атероматозной массы липидов. Это неполярные полуметаболизированные ЖК, этерифицированные со спиртом ХС в неполярные молекулы. Длина ЖК в атероматозных липидах не превышает С17, однако если рассмотреть положение двойных связей в цепи атомов углерода ЖК, становится ясно, что это катаболиты ω -3 и ω -6 ПНЖК. Поздние на ступенях филогенеза моноциты → макрофаги катаболизируют все компоненты пальмитиновых ЛПНП, но они не могут гидролизовать поли-ЭХС, точнее ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС.

Афизиологичность синдрома атеросклероза состоит в том, что избыточное употребление мясной пищи, высокое содержание в ней экзогенной пальмитиновой НЖК, формирование пальмитиновых безлигандных ЛПНП блокируют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. И все столь функционально необходимые для каждой клетки ПНЖК оказываются катаболизованы в пуле эндогенных флогогенов в интиме артерий [26]. При недоступности для клеток ω -3 и ω -6 ПНЖК

клетки, в плане патологической компенсации, синтезируют эйкозаноиды (простациклины, тромбоксаны и лейкотриены) из эндогенной ω -9 ненасыщенной ЖК, функционально все они оказываются афизиологичными. Омега-9-простациклины, вместо выраженных вазодилататоров, оказываются вазоконстрикторами, ω -9-тромбоксаны выражено активируют агрегацию клеток, в частности тромбоцитов, вместо того чтобы реакцию ингибировать. Одновременно ω -9-лейкотриены, вместо синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты, стимулируют синдром системного воспалительного ответа, активируя все проявления в организме биологической реакции воспаления. Апогеем действия атеросклероза является формирование выраженной ГЛП, преимущественно типа Пв, и повышение в плазме крови содержания С-реактивного белка [37].

Безусловно, помимо нарушений липидного обмена, патогенез атеросклероза является многофакторным, тем не менее традиционно основное внимание уделяется коррекции именно обмена липидов с помощью лекарственных препаратов, снижающих эндогенный синтез холестерина [9]. Довольно давно проведены исследования, подтверждающие корректирующее действие различных видов вегетарианства на ГЛП, в том числе при ИБС [20].

Для первичной профилактики ИБС, мы полагаем, необходимо: а) в плане нормализации биологической функции эндоекологии уменьшить поступление в интиму безлигандных пальмитиновых ЛПНП при синдроме атеросклероза и б) ингибировать атероматоз артерий эластического типа, в частности, атероматоз коронарных артерий [17]. Для того чтобы ингибировать становление атеросклероза, необходимо нормализо-

вать биологическую функцию питания, уменьшить количество мясной пищи, заменив ее рыбой, при увеличении количества растительной пищи соответственно всем параметрам общей биологии [20, 32]. Вид *Homo sapiens* на поздних ступенях филогенеза сформировался как травоядный с плотоядным (рыбоядным) прошлым. Человек разумный филогенетически не был мясоедом и стать им он не сможет.

Таким образом, основным в первичной профилактике атеросклероза, атероматоза и ИБС, мы полагаем, является активация когнитивной биологической функции. Это позиционирование организма в единении: а) реакций метаболизма *in vivo*, б) воздействия факторов внешней среды и в) условий социального общества, понимание того, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный вид с плотоядным (рыбоядным) прошлым. И если подобное критическое осмысление необходимости оптимизации биологической функции питания у пациента-мясоеда не произойдет, ни профилактика атеросклероза и атероматоза, ни лечение ИБС успешными, к сожалению, не станут. Иного ни биологией, ни медициной не дано.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коткина Т.И., Тутов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для наработки энергии. Клиническая лабораторная диагностика 2014; 1: 22–43.
2. Медкова И.Л. Современное представление о вегетарианстве с позиций метаболической концепции ассимиляции пищи. Вопросы питания 2009; 78 (3): 4–10.

3. Рожкова Т.А., Аристовский 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): 655–665.
4. Сажина Н.Н., Евтеева Н.М., Титов В.Н. Константы скорости реакций взаимодействия озона с пальмитиновой, олеиновой и другими жирными кислотами. Роль озонлиза в метаболизме жирных кислот. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (8): 460–465.
5. Титов В.Н. Клиническая биохимия. Курс лекций. М. Инфра-М 2017; 440.
6. Титов В.Н. Структура апоА-I липопротеинов высокой плотности. Биохимия 1997; 62 (1): 3–19.
7. 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): 174–187.
8. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени переедания травоядным в филогенезе *Ното сарпиенс* (пациентов) плотоядной, мясной пищи. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (6): 324–332.
9. Томпсон Г.П. Руководство по гиперлипидемии. MSD. Reprinted 1991; 225.
10. Al-Sulaiti H., Diboun I., Vanu S. Triglyceride profiling in adipose tissues from obese insulin sensitive, insulin resistant and type 2 diabetes mellitus individuals. J Transl Med 2018; 16 (1): 175–187.
11. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. Circ Res 2016; 118 (4): 692–702.
12. Chaabane C., Coen M., Bochaton-Pierrat M.L. Smooth muscle cell phenotypic switch: implications for foam cell formation. Curr Opin Lipidol 2014; 25 (5): 374–379.
13. Chang M.Y., Chan C.K., Braun K.R. Monocyte-to-macrophage differentiation: synthesis and secretion of a complex extracellular matrix. J Biol Chem 2012; 287 (17): 14122–14135.
14. Chaudhry R., Viljoen A., Wierzbicki A.S. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11(6): 589–598.
15. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis. Acta Physiol (Oxf) 2015; 214(1): 33–50.
16. Feng Y., Yao Z., Klionsky D.J. How to control self-digestion: transcriptional, post-transcriptional, and post-translational regulation of autophagy. Trends Cell Biol 2015; 25(6): 354–363.
17. Fujii S. Atherosclerosis, chronic inflammation, and thrombosis: in search of the missing link in laboratory medicine. Rinsho Byori 2015; 63(5): 605–611.
18. Gimbrone M.A., Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res 2016; 118(4): 620–636.
19. Guba M., Gursky O. Effects of oxidation on structural stability and remodeling of human very low density lipoprotein. Biochemistry 2010; 49(44): 9584–9593.
20. Hjermann I., Holme I., Velve Byre K., Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. Lancet 1981; II: 1303–1310.

21. 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.
22. Koopenol-Raab M., Nita-Lazar A. A methodology for comprehensive analysis of toll-like receptor signaling in macrophages. *Methods Mol Biol* 2017; 1636: 301–312.
23. Lorentzen K.A., Chai S., Chen H. Mechanisms involved in extracellular matrix remodeling and arterial stiffness induced by hyaluronan accumulation. *Atherosclerosis* 2016; 244: 195–203.
24. Moreira D.M., da Silva R.L., Vieira J.L. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(1): 1–11.
25. Nakajima K., Tanaka A. Atherogenic postprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2018; 478: 200–215.
26. Ridker P.M. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013; 124: 174–190.
27. Rocha N.A., East C., Zhang J., McCullough P.A. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 62–69.
28. Sacks F.M. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(1): 56–63.
29. Shao B.L., Han B.Z., Zeng Y.X. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(2): 150–156.
30. Shibata N., Glass C.K. Macrophages, oxysterols and atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74(10): 2045–2051.
31. Singh R., Devi S., Gollen R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. *Diabetes. Metab Res Rev* 2015; 31(2): 113–126.
32. Torres N., Guevara-Cruz M., Velázquez-Villegas L.A., Tovar A.R. Nutrition and atherosclerosis. *Arch Med Res* 2015; 46(5): 408–426.
33. Yang Ch., Cu Z.W., Valentinova N. Human very low density lipoprotein structure: Interaction of the C apolipoproteins with apolipoprotein B-100. *J Lipid Res* 34(8): 1311–1321.
34. Young S.G., Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev* 2013; 27(5): 459–484.
35. Young S.G., Davies B.S., Voss C.V. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2011; 52(11): 1869–1984.
36. Yu Q., Li Y., Wang Y. C-reactive protein levels are associated with the progression of atherosclerotic lesions in rabbits. *Histol Histopathol* 2012; 27(4): 529–535.
37. Yu Y., Kuang Y.K., Lei D. Polyhedral 3D structure of human plasma very low density lipoproteins by individual particle cryo-electron tomography1. *J Lipid Res* 2016; 57(10): 1879–1888.
38. Zeller I., Srivastava S. Macrophage functions in atherosclerosis. *Circ Res* 2014; 115(12): e83–e85.
39. Zhang L., Song J., Cavigiolo G. Morphology and structure of lipoproteins revealed by an optimized negative-staining protocol of electron microscopy. *J Lipid Res* 2011; 52(1): 175–184.

Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий

В.Н. ТИТОВ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России Москва

Абстракт

Если расставить индивидуальные триглицериды (ТГ) сыворотке крови в пальмитиновых и олеиновых липопротеинах очень низкой плотности в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой липопротеинлипазы, получится следующее: пальмитоил-пальмитоил-пальмитат – пальмитоил-пальмитоил-олеат – пальмитоил-олеил-пальмитат – олеил-пальмитоил-пальмитат – олеил-олеил-пальмитат – олеил-олеил-олеат. в этом спектре изоформ триглицеридов PPP – PPO – POP – OPP – OOP – OOO можно различать сдвиг влево и вправо. Сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ТГ, происходит при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, когда содержание пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (ЖК) превышает 15% всех ЖК и при б) развитии эндогенного синдрома резистентности к инсулину. в крови высок уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, содержание apoE и apoC-III. Сдвиг вправо с преобладанием олеиновых ТГ происходит при малом содержании в пище говядины и жирных молочных продуктов, поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, физиологическом уровне углеводов в пище и функции инсулина, при высокой физической активности. Сдвиг вправо инициирует действие инсулина, ω -3 эссенциальных полиеновых ЖК, глитазонов и фибратов; все они повышают активность Δ 9-стеарил-КоА-десатуразы-2, превращение пальмитиновой насыщенной ЖК в мононенасыщенную олеиновую ЖК. Сдвиг влево формирует пальмитиновый вариант метаболизма субстрата для наработки клетками энергии, сдвиг вправо – более эффективный олеиновый вариант.

Ключевые слова: жирные кислоты, триглицериды, резистентность к инсулину, Δ 9-стеарил-КоА-десатураза.

High dietary content of palmitic fatty acid is the major cause of increase in low-density lipoprotein cholesterol and arterial intima atheromatosis .

V.N. Titov

Russian Cardiology Research-and-Production Center, Russia, Moscow

Abstract

According to an increase in the rate constant of hydrolysis by post-heparin lipoprotein lipase individual blood serum triglycerides are arranged as follows: palmitoyl-palmitoyl-palmitate – palmitoyl-palmitoyl-oleate – palmitoyl-oleyl-palmitate – oleyl-palmitoyl-palmitate – oleyl-oleyl-palmitate – oleyl-oleyl-oleate. Left and right shifts can be identified in this spectrum of TG isoforms: PPP – PPO – POP – OPP – OOP – OOO. Left shift to palmitic TG occurs when a) animal food, beef and fat dairy products are consumed, i.e., the content of palmitic saturated fatty acid (FA) is 15% over other FA and b) in endogenous syndrome of insulin resistance. Blood level of low-density cholesterol and apoE and apoC-III contents are high. Right shift with prevalence of oleic TG occurs at low dietary contents of beef and fat dairy products and high contents of fish, seafood and olive oil, physiological levels of carbohydrates, normally functioning insulin and high physical activity. Right shift initiates the effects of insulin, ω -3 essential polyenic FA, glitazol and fibrates which increase the activity of Δ 9-stearyl-CoA-desaturase-2 and conversion of palmitic saturated FA into monounsaturated oleic FA. Left shift results into a palmitic metabolic pathway of energy substrate, while right shift leads to a more effective oleic pathway.

Keywords: fatty acids, triglycerides, insulin resistance Δ 9-stearyl-CoA-desaturase.

Длительно текущие заболевания часто сопровождается умеренная гиперлипидемия, повышение содержания триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови; механизмы развития гипертриглицеридемии (гиперТГ) могут быть разными. Вне зависимости от этиологии, основу патогенеза гиперТГ (нарушения переноса жирных кислот в составе липопротеинов) всегда составляет уменьшение активного, рецепторного поглощения клетками липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) путем апоЕ/В-100 эндоцитоза; происходит это, в первую очередь, в инсулинзависимых клетках [1, 2]. Ими являются скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты. Образование в гепатоцитах пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП из экзогенных и эндогенных насыщенных (н-ЖК) и мононенасыщенных жирных кислот (моно-ЖК) – субстратов для окисления в митохондриях и синтеза АТФ, регулирует филогенетически поздний инсулин. При этом гормон: а) инициирует запасание н-ЖК + моно-ЖК в адипоцитах; б) ингибирует мобилизацию депонированных в клетках ЖК; в) тормозит окисление в митохондриях н-ЖК + моно-ЖК и г) вторично создает условия для усиления окисления клетками глюкозы. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией функции движения, которую реализуют инсулинзависимые скелетные миоциты. На поздних ступенях филогенеза, мы полагаем, формирование системы ЛПОНП при становлении биологической функции локомоции, функции длительной и интенсивной физической активности, инициировал инсулин.

На ранних ступенях филогенеза, задолго до инсулина, миллионы лет продолжалась (и продолжается) функция липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Клетки активно поглощают все ЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. Миллионы лет это происходило в рамках реализации биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии – внешнего питания. Каким же путем, далеко не на ранних ступенях филогенеза, при реализации биологической роли инсулина произошло становление новой системы переноса ЖК – ЛПОНП с иной, чем у ЛПНП функцией? Реально, что их предшественником стали филогенетически более ранние ЛПНП и из них сформировались филогенетически поздние ЛПОНП, которые призваны реализовать уже иную функцию – функции локомоции. ЛПОНП направленно обеспечивают инсулинзависимые скелетные миоциты субстратами для выработки энергии – н-ЖК и моно-ЖК. Для этого в биологической функции локомоции филогенетически поздно сформировался направленный перенос ЖК к миоцитам в форме неполярных ТГ в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза [3].

Во времени становления в филогенезе системы инсулина, которая стала регулировать биологиче-

скую функцию локомоции на уровне организма, регуляция метаболизма глюкозы была завершена миллионами лет ранее, на аутокринном уровне и в паракринно регулируемых сообществах клеток. Гуморальными медиаторами этого являются: а) гипергликемия и б) глюкагон. Для инсулина места в регуляции метаболизма глюкозы не осталось. Одновременно, глюкоза не является *in vivo* оптимальным субстратом для миоцитов с целью выработки ими энергии, синтеза АТФ: а) энергетическая ценность глюкозы низкая; б) активное поглощение клетками гидрофильной глюкозы невозможно и в) хранить *in vivo* гидрофильный полимер глюкозы – гликоген просто негде. Поэтому основное внимание в реализации биологической функции локомоции и обеспечении субстратами для выработки энергией скелетных миоцитов инсулин «уделил» метаболизму ЖК и только опосредованно (вторично) глюкозе. в регуляции метаболизма глюкозы, филогенетически ранняя гипергликемия и филогенетически поздний инсулин – два независимых фактора. Филогенетически ранние инсулиннезависимые ЛПНП реализуют биологическую функцию трофологии, а филогенетически более поздние, инсулинзависимые ЛПОНП, осуществляют биологическую функцию локомоции; ЛПНП и ЛПОНП это две самостоятельные функциональные системы. в физиологических условиях лишь немногие ЛПОНП (линолевые и линоленовые), как и ранее реализуют биологическую функцию трофологии и физиологично превращаются в ЛПНП [4, 5]. Каковы же в филогенезе этапы переноса к клеткам ЖК липидпереносящими молекулами белка от эритроцитов и гепатоцитов ко всем клеткам *in vivo*?

1. Филогенетически ранние липопротеины низкой плотности.

Первые молекулы, которые переносили ЖК еще у насекомых, были аполипипопротеины (апо) – апоА ЛП. Способность апоА связывать липиды низкая; апоА связывает мало липидов, поэтому гидратированная плотность их высокая и формируются ЛП высокой плотности (ЛПВП). АпоА у насекомых, как и апоА-I у приматов и человека, связывает только полярные липиды, поэтому ЛПВП переносят ЖК только в форме фосфолипидов (ФЛ) и диглицеридов; форма филогенетически ранних ЛПВП, далеко не напоминает диск. Клетки поглощали ЖК только пассивно, путем обмена полярными липидами между ЛПВП и наружным монослоем плазматической мембраны. Из ЛПВП клетки пассивно поглощают все ЖК: н-ЖК + моно-ЖК, главным образом с 16:0 пальмитиновую (Пальм н-ЖК) и С 18:1 олеиновую моно-ЖК, а также с 18:2 линолевую, с 18:3 α - и γ -линоленовые ненасыщенные ЖК (нена-ЖК) и эссенциальные полиеновые ЖК (ЭС поли-ЖК) – ω -6 с 20:4 арахидоновую (Арахи) ЭС поли-ЖК и ω -3 с 20:5 эйкозапентаеновую (Эйкоза). Функция ЛПВП и пассивное поглощение клетками ЖК

в форме полярных липидов (без поглощения ЛПВП клетками) продолжается миллионы лет, пока этих систем и пассивного поглощения клетками ЖК не стало явно недостаточно.

На более поздних ступенях филогенеза произошло совершенствование как переноса ЖК в ЛП, так и поглощения (эндоцитоза) ЛП клетками. Для этого в филогенезе: а) произошел синтез иного апо – апоВ-100, который, согласно первичной структуре и большому количеству α -спиралей, стал связывать ЖК не в форме полярных ФЛ и диглицеридов, а в форме неполярных эфиров ЖК со спиртом глицеринном – ТГ и эфиров со спиртом холестеринном (ХС) – эфиров ХС. в гепатоцитах апоВ-100, формируя отдельно пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛП, стал связывать существенно большие количества ТГ; при этом гидратированная плотность их стала ниже; так произошло формирование апоВ-100 ЛПНП. Большинство клеток *in vivo*, которые сформировались в филогенезе рано, стали синтезировать и выставлять на мембрану апоВ-100 рецепторы, связывать ими лиганды на поверхности ЛПНП и активно поглощать их и все ЖК, которые они переносят.

Филогенетически наиболее ранние, оседлые макрофаги рыхлой соединительной ткани (РСТ) не имеют на мембране апоВ-100 рецепторов и все количество ЖК, которое необходимо для осуществления их функций, они поглощают пассивно из ЛПВП. Правда, на более поздних ступенях филогенеза при реализации специализированных вариантов снабжения клеток РСТ субстратами для работы АТФ, в частности, при реализации биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления, *in vivo* произошло формирование направленного переноса ЖК при действии такого белка-вектора как С-реактивный белок в форме пентамера. Апобелками-векторами направленного переноса ЛП к функционально разным клеткам *in vivo* являются также апоЕ, апо(а) и ЛП(а), а также неспецифичный CD36 рецептор на мембране разных клеток.

В процессе оптимизации в гепатоцитах экзогенных ЖК, которые клетки поглотили в составе хиломикроннов, в полном соответствии с содержанием ЖК в пище, происходит ресинтез пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ. Это определено тем, какая ЖК этерифицирована во второй (средней позиции), в sn-2 молекулы ТГ в принятых с пищей липидах; после всасывания и ресинтеза в энтероцитах и оптимизации в гепатоцитах, она не меняет своего положения. Связывая пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ, апоВ-100 формирует одноименные ЛПНП, которые по каналам эндоплазматической сети гепатоциты секретируют в межклеточную среду, в локальный пул внутрисосудистой среды. Гепатоциты секретируют ЛПНП, которые функционально перегружены триглицеридами. в них, в ассоциации с избыточным коли-

чеством ТГ, пространственная структура молекулы апоВ-100 не является оптимальной, и на поверхности ЛПНП еще нет апоВ-100 лиганда. Для формирования лиганда необходимо убрать из связи с апоВ-100 определенное количество ТГ.

Для гидролиза в кровотоке ТГ в составе ЛПНП гепатоциты секретируют печеночную липазу и ее кофактор апоС-III. Этот апо, как и все иные апо, в гидрофильной среде при наличии гидрофобных липидов формирует дисковидную структуру, одна сторона которой становится гидрофильной, а вторая – гидрофобной. При этом, апоС-III формирует функциональный тройственный ассоциат: гидрофобная молекула ЛПНП – донор субстрата липолиза; апоС-III – структура, в которой происходит гидролиз ТГ; фермент – гидрофильная печеночная липаза в среде кровотока. После гидролиза ТГ, формирования диглицерида и неэтерифицированной ЖК (НЭЖК), обе полярные молекулы покидают неполярную структуру ЛПНП: НЭЖК связывается с липид-переносящим белком альбумином (АЛБ), а полярный диглицерид спонтанно переходит в ЛПВП, которые состоят, главным образом, из полярных липидов. в ассоциации с оптимальным количеством ТГ, апоВ-100 принимает активную конформацию и выставляет на поверхность апоВ-100 лиганд. Связывая его своими рецепторами, клетки активно поглощают ЛПНП и все переносимые ими ЖК. При жизни многоклеточных последовательно в трех мировых океанах, в составе ЛПНП преобладали нена-ЖК при низком содержании н-ЖК и моно-ЖК. в этих условиях кинетические параметры печеночной липазы были оптимальным, главным образом, для гидролиза линолевых и линоленовых ТГ в одноименных ЛПНП. Так функционировала система ЛПНП в течение миллионов лет, когда содержание пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ в ЛПНП было примерно одинаковым.

2. Становление биологической функции локомоции и ЛПОНП.

Становление в филогенезе новой биологической функции, функции длительной и интенсивной мышечной активности (движения), явилось причиной выраженных изменения не только в физиологии, но и морфологии многоклеточных. Это привело к: а) формированию из гладкомышечных миоцитов поперечно-полосатых скелетных миоцитов; б) образованию из РСТ специализированных адипоцитов, которые начали запасать ЖК в форме ТГ в одной большой липидной капле цитозоля. Далее становление биологической функции локомоции привело к дифференцировке из α -клеток островков Лангерганса, которые секретируют глюкагон, функционально иных β -клеток; они начали синтез и депонирование инсулина [6]. Действие инсулина в биологической функции трофологии происходит только во время биологической реакции экзотро-

фии, после приема пищи. в биологической реакции эндотрофии (при отсутствии приема пищи, во сне и биологической реакции гибернации, спячке) секреция инсулина β -клетками происходит; β -клетки синтезируют и депонируют инсулин.

Функциональное предназначение инсулина, мы полагаем, – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции, снабжение миоцитов субстратами для наработки ими энергии; в первую очередь ЖК и во вторую – глюкозой. Биологическая функция инсулина обеспечила: а) оптимизацию эндогенного синтеза н-ЖК и моно-ЖК из глюкозы; б) депонирование больших количеств ЖК в форме ТГ в адипоцитах; в) направленный, векторный перенос больших количеств ЖК в составе ЛП и г) активное рецепторное поглощение ЛП миоцитами. Инсулин действует только на клетки, которые имеют рецепторы к гормону. Для активного рецепторного поглощения миоцитов ЖК, гепатоциты уже секретируют ЛПНП; при этом апоВ-100 рецепторы имеют на мембране все специализированные клетки. Однако для реализации биологической роли инсулина, ЛПНП не являются оптимальными. Сформированные в филогенезе рано, ЛПНП переносили схожие количества пальмитиновых + олеиновых и линолевых + линоеновых ТГ; первые клетки используют как субстрат для окисления в митохондриях; вторые – для структурных, пластических целей, для построения мембран. Физиологично клетки не окисляют в митохондриях ни линолевую, ни линоленовую нена-ЖК; ЛПНП являются универсальными переносчиками ЖК. Для реализации биологической функции локомоции инсулин инициировал специализированную систему переноса ЖК: а) перенос к клеткам на порядок большего количества ЖК, чем это делали ЛПНП; б) перенос только н-ЖК и моно-ЖК, которые являются субстратами для окисления в митохондриях скелетных миоцитов и наработки АТФ и в) направленный перенос всего количества н-ЖК + моно-ЖК в составе ЛП только к инсулинзависимым скелетным миоцитам; иные миоциты *in vivo* рецепторов к инсулину не имеют.

В соответствии с описанным нами методологическим приемом биологической преемственности развития, инсулин, используя филогенетически раннюю систему ЛПНП, сформировал на ее основе новую систему – систему ЛПОНП. На этих ступенях филогенеза произошло разделение функций; системе ЛПНП продолжила реализацию биологической функции трофологии, а ЛПОНП начали реализовывать биологическую функцию локомоции. Для становления функции ЛПОНП инсулин экспрессировал: а) синтез нового изофермента стеарил-КоА-десатуразы-2 в дополнение к филогенетически ранней, инсулин-независимой стеарил-КоА-десатуразе-1; б) синтез инсулинзависимыми скелетными миоцитами нового апо – апоЕ и формирование кооператив-

ного апоЕ/В-100 рецептора; в) синтез не гепатоцитами, а монослоем эндотелия позиционно специфичной липопротеинлипазы (ЛПЛ), которую позже стали называть постгепариновой ЛПЛ [7, 8] и г) синтез иного кофактора ЛПЛ – апоС-II. На основании филогенетической теории патологии [9], мы полагаем, что печеночная липаза и ее кофактор апоС-III, сформированы на более ранних ступенях филогенеза, как и ЛПНП, а постгепариновая ЛПЛ, апоС-II, апоЕ и ЛПОНП являются в филогенезе более поздними.

Кроме того инсулин, реализуя обеспечение энергией биологической функции локомоции, стал:

а) активировать запасы глюкозы в форме гидрофильного полимера гликогена в перипортальных гепатоцитах и скелетных миоцитах;

б) усилить липогенез – синтез Пальм н-ЖК из экзогенной глюкозы; Пальм н-ЖК, формально ее можно рассматривать как «гидрофобную форму глюкозы» для целей депонирования;

в) активировать превращение эндогенно синтезированной с 16:0 Пальм н-ЖК в С 18:1 олеиновую моно-ЖК: с 16:0 Пальм н-ЖК (пальмитоил-КоА-элонгаза) → с 18:0 (стеарил-КоА-десатураза) → с 18:1 олеиновая моно-ЖК; митохондрии окисляют олеиновую ЖК с более высокой константой скорости реакции, чем Пальм н-ЖК [10];

г) увеличивать синтез олеиновых ТГ и секрецию гепатоцитами олеиновых ЛПОНП при снижении доли пальмитиновых ТГ и ЛПОНП;

д) активировать синтез инсулинзависимыми клетками филогенетически поздних глюкозных транспортеров 4 (глюкозТ4) и создавать условия для усиления пассивного поглощения глюкозы гепатоцитами, миоцитами и адипоцитами [11];

ж) блокировать активность гормонзависимой липазы в инсулинзависимых клетках, уменьшать содержание НЭЖК в межклеточной среде, в цитозоле клеток и вынуждать митохондрии окислять глюкозу [12]. Создавая условия для усиления депонирования субстратов энергии, инсулин проявляет и умеренное действие вазодилатора, экспрессируя в клетках эндотелия синтез NO-синтазы и секрецию оксида азота (NO). Инсулин создает условия для усиления поглощения клетками глюкозы, однако сам усилить это процесс не может. Пассивное поглощение клетками глюкозы по градиенту концентрации регулирует только гипергликемия. Она, как гуморальный медиатор, на миллионы лет старше инсулина, и гормон не может повлиять на процессы, которые регулирует филогенетически ранняя гипергликемия. Гипергликемия и инсулин – два разных регулятора метаболизма глюкозы. Казалось бы, действие инсулина является столь многообразным, однако функционально оно едино; это обеспечение энергией биологической функции локомоции, которую инсулин может реализовать только на уровне организма.

3. Метаболические превращения в крови ЛПОНП и величина ХС-ЛПНП.

Инсулин сформировал ЛПОНП и отделил их функцию от ЛПНП; это разные системы переноса к клеткам ЖК. Экзогенные ЖК и эндогенные, синтезированные из глюкозы пищи, после оптимизации в пероксисомах (окисление афизиологичных ЖК) гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ, из которых апоВ-100 формирует одноименные ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровоток. При этом количество пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП в 10–15 раз превышает количество линолевых + линоленовых ЛПОНП. Соотношение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП определено содержанием в пище экзогенных ЖК и углеводов:

а) чем больше в пище количество н-ЖК, в первую очередь, Пальм н-ЖК, тем выше содержание пальмитиновых ЛПОНП [13];

б) при физиологичной функции инсулина, чем выше в пище содержание углеводов, тем выше секреция в кровь олеиновых ЛПОНП;

в) при формировании эндогенного синдрома резистентности к инсулину, инсулинорезистентности (ИР), чем выше в пище содержание липидов и углеводов, тем больше гепатоциты формируют пальмитиновых ЛПОНП, по сравнению с олеиновыми.

Анализируя развитие гиперТГ, неприемлемо, мы полагаем:

1. детально охарактеризовать те ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровоток и далее в межклеточную среду;

2. дать характеристику биохимическим превращениям липидов и физико-химическим изменениям апо раздельно в пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП;

3. охарактеризовать активное поглощение клетками ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза и ЛПНП апоВ-100 активного поглощения;

4. понять механизмы формирования высокого уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), как достоверного фактора риска – атероматоза коронарных артерий, основного клинического проявления атеросклероза и

5. выяснить пути формирования гетерогенности субклассов ЛПНП, включая малые, плотные, наиболее атерогенные ЛПНП.

Чем больше в составе ЛПОНП пальмитиновых ТГ, тем более высока вероятность формирования гиперТГ и наоборот; чем больше образуется олеиновых ЛПОНП, тем ниже и короче постпрандиальная гиперТГ [14]. Еще на ранних ступенях филогенеза все клетки сформировали превращение экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК. Осуществляют эту реакцию два фермента: пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарин-КоА-десатураза-1 [15, 16]. Активируют превраще-

ния экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую ЖК гормон сетчатой зоны надпочечников дегидроэпиандростерон и филогенетически ранние эстрогены; в филогенезе активность этих реакций низкая. Превращения же эндогенно синтезированной из глюкозы Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК инициирует инсулин, который экспрессирует синтез стеарил-КоА-десатуразы-2. При физиологичном действии инсулина, большую часть эндогенной Пальм н-ЖК гепатоциты превращают в олеиновую моно-ЖК. На ранних ступенях филогенеза, на аутокринном уровне регуляции, все животные клетки из экзогенной глюкозы могут синтезировать только с 16:0 Пальм н-ЖК и ничего более. Максимально на что способны клетки приматов и человека – из глюкозы синтезировать Пальм н-ЖК и далее превратить ее при действии инсулина в олеиновую моно-ЖК и не более [17]. в чем же смысл превращения эндогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК?

4. Диагностическое значение спектра изоформ ТГ в сыворотке крови.

Чем больше гепатоциты синтезируют олеиновой моно-ЖК, тем более ее этерифицировано в олеиновые ТГ, из которых апоВ-100 формирует олеиновые ЛПОНП. Изоформы ТГ, которые содержат пальмитиновые ЛПОНП, это: олеил-пальмитоил-олеат (ОПО), олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), трипальмитат. Основные изоформы олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОНП – это: пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), олеил-олеил-олеат (ООО) или триолеат. Если мы расставим индивидуальные ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ, как это мы сделали ранее в отношении константы скорости окисления ЖК озоном [18], получится следующая последовательность:

ППП – ППО – ПОП – ОПП – ООП – ООО.

Этот спектр включает только большие по количеству изоформы ТГ, которые переносят пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП; в него не включены стеариновые ТГ, линолевые и линоленовые ТГ, которые также переносят ЛПОНП [19]. Методом же жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в сыворотке крови добровольцев можно определить 40–45 индивидуальных ТГ [20]. в составе линоленовых ТГ может быть этерифицирована и Арахид ЭС поли-ЖК. Мы только начали эти исследования и пока не имеем достаточно данных, чтобы указать количественные параметры каждого из индивидуальных ТГ в сыворотке крови. Иные исследователи пока вообще не рассматривают роль изоформ ТГ в патогенезе атеросклероза [21].

На основании многолетних исследований лаборатории и данных литературы, мы полагаем рационально, в плане диагностики, рассматривать

в спектре изоформ ТГ такие понятия как сдвиг влево и сдвиг вправо. Сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ТГ, происходит при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, в которых высоко содержание н-ЖК, главным образом Пальм н-ЖК [22]; оно намного превышает физиологичный уровень (15 % количества всех ЖК в пище) и б) при развитии эндогенного синдрома ИР, при котором основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в Пальм н-ЖК, пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОНП и не происходит превращение Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК [23]. в крови преобладают пальмитиновые ЛПОНП, формируется длительная постпрандиальная гиперТГ, высокий уровень ХС-ЛПНП и низкие цифры ХС-ЛПВП. в сыворотке крови высоко содержание апоЕ и аРС-III. Функционально сдвиг спектра изоформ ТГ влево нежелателен; при этом развивается неэффективный вариант снабжения *in vivo* всех клеток субстратами для выработки энергии. Сдвиг вправо, с преобладанием олеиновых ТГ, происходит при: а) соблюдении средиземноморской диеты, малом содержании в пище говядины и жирных молочных продуктов, поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, физиологичном потреблении углеводов [24] и б) при физиологичной функции инсулина и хорошей физической активности – функции локомоции. При этом нормальный уровень ТГ сопровождают низкие значения ХС-ЛПНП и высокий уровень ХС-ЛПВП, физиологично невысокое содержание в сыворотке крови апоЕ и апоС-III и высокоэффективное снабжение всех клеток субстратами для выработки энергии. в условиях гипертриглицеридемии оптимального обеспечения клеток субстратами для выработки энергии не происходит. Сдвиг влево имеет афизиологичные последствия. в силу каких же причин это происходит?

Насцентные (новорожденные) ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровоток, состоят из молекулы апоВ-100, которая связала отдельно много пальмитиновых, олеиновых, линолевых или линоленовых ТГ. Вероятно, формирование в гепатоцитах отдельно пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ обусловлено особенностями функции микросомального белка переноса ТГ, который подвозит ТГ к апоВ-100 при формировании ЛПОНП [25]. Сверху гидрофобную массу ТГ гепатоциты покрывают монослоем из полярного ФЛ (фосфатидилхолина) и незтерифицированного, полярного спирта ХС. Синтез гепатоцитами этого-то, функционально транспортного пула ХС и ингибируют статины. ЛПОНП при секреции их в кровоток, функционально несколько перегружены ТГ и еще не имеют на поверхности апоВ-100 лиганда; это прелигандные ЛПОНП. Для формирования лиганда надо удалить из ЛПОНП часть ТГ, оставив оптимальное их количество. Гидролиз ТГ в ЛПОНП активирует филогенетически поздняя, инсулинзависимая, позиционно специфич-

ная постгепариновая липаза и ее кофактор апоС-II, которые синтезируют клетки эндотелия. в крови липаза плотно связана с гликокаликсом эндотелия и освобождается в кровоток при действии гепарина. Постгепариновая ЛПЛ обладает позиционной специфичностью; она гидролизует в пальмитиновых и олеиновых ТГ только одну ЖК из sn-1 спирта глицерина. При этом гидролиз из ТГ олеиновой моно-ЖК происходит со значительно более высокой константой скорости реакции, по сравнению с Пальм н-ЖК.

Чем больше среди ЛПОНП пальмитиновых, тем медленнее формируются лигандные ЛПОНП и более длительна гиперТГ после приема пищи. При гидролизе неполярные ТГ превращаются в две полярные молекулы липидов и, теряя гидрофобное взаимодействие с апоВ-100, покидают ЛПОНП. ЖК в форме полярной НЭЖК связывается с АЛБ, а полярный диглицерид встраивается в ЛПВП. При образовании оптимальной конформации апоВ-100, на поверхности появляется апоВ-100 домен-лиганд, с которым связывается апоЕ – специфичный белок-вектор. Вместе они формируют кооперативный апоЕ/В-100 лиганд, а инсулинзависимые клетки выставляют на мембрану апоЕ/В-100 рецепторы. Используя рецепторы, инсулинзависимые клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП. Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП клетки поглощают с плотностью ЛПОНП; в филогенетически ранние ЛПНП филогенетически поздние ЛПОНП превратиться не могут. Через 12-14 ч после еды, в плазме крови физиологично остаются:

а) линолевые и линоленовые ЛПНП, поскольку гидролиз ТГ при действии печеночной липазы происходит медленно, как и переход эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП;

б) пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, в которые гепатоциты реэтерифицируют и апоВ-100 структурирует ЖК, которые в форме НЭЖК + АЛБ освобождают адипоциты и клетки РСТ в биологической реакции эндотрофии, при отсутствии приема пищи.

В составе линолевых и линоленовых ЛПОНП, гидролиз ТГ осуществляет не постгепариновая ЛПЛ, а иной фермент – печеночная липаза и ее кофактор апоС-III [26]. Гидролиз происходит намного медленнее, чем в олеиновых ЛПОНП, поскольку активируют его ЭС поли-ЖК, которые переходят из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП в форме эфиров ХС. в процессе этого перехода, который инициирует белок переноса эфирных холестерина, гидратированная плотность линолевых и линоленовых ЛПОНП увеличивается и они физиологично превращаются в одноименные ЛПНП. Если плотность ЛПОНП увеличивается за счет уменьшения в них содержания ТГ, то возрастание плотности ЛПНП происходит, главным образом, за счет увеличения содержания эфиров ХС, плотность которых выше любых ТГ; однако

содержание в них ТГ также понижается при действии печеночной липазы. Далее при выставлении на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганда, клетки поглощают ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза.

5. Непростые пути формирования ХС-ЛПНП.

В физиологических условиях, при преобладании в ЛПОНП олеиновых ТГ над пальмитиновыми, при сдвиге спектра изоформ ТГ вправо и большим количестве ООП и ООС, гидролиз ТГ происходит быстро. в ЛПОНП быстро формируется апоЕ/В-100 лиганд и клетки поглощают все ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Постпрандиальная гиперТГ это то время, в течение которого инсулин-зависимые клетки поглощают все секретированные печенью пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с характерной для них плотностью; в плазме крови остаются только физиологические ЛПНП. Однако если в спектре изоформ ТГ преобладают пальмитиновые ТГ и происходит сдвиг влево, гидролиз ТГ в пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП происходит медленно, особенно при наличии ТГ как ППП и ППО. При медленном гидролизе пальмитиновых ЛПОНП, в них начинают переходить из ЛПВП те ЭС поли-ЖК в форме эфиров ХС, которые физиологично медленно переходят только в линолевые и линоленовые ЛПОНП, когда пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП в крови уже нет. Этот переход и способствует превращению пальмитиновых ЛПОНП в афизиологические ЛПНП. При переходе эфиров ХС из ЛПВП в пальмитиновые ЛПОНП, при увеличении гидрофобности липидов в ЛПОНП, формирование апоЕ/В-100 лиганда не происходит. При продолжении липолиза пальмитиновые ЛПОНП приобретают гидратированную плотность, характерную для ЛПНП, однако по составу ЖК они остаются ЛПОНП.

В силу того, что не только плотность, но и физико-химические свойства пальмитиновых ЛПОНП становятся сходными с ЛПНП, гидролиз ТГ в них продолжает печеночная липаза и ее кофактор апоС-III. Можно полагать, что при накоплении в плазме крови афизиологического субстрата – пальмитиновых, реже олеиновых ЛПОНП с плотностью ЛПОНП, происходит индукция субстратом, синтез печеночной липазы и его кофермента апоС-III. Мы полагаем, что увеличение в крови содержания апоС-III как в апоВ-100, так и в ЛПВП, является тестом накопления в крови афизиологических пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с плотностью ЛПНП [27]. При этом в крови увеличивается содержание по-сути, не ХС-ЛПНП, а ХС пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, которые имеют плотность характерную для ЛПНП. Даже в момент секреции гепатоцитами ЛПОНП, диаметр пальмитиновых ЛПОНП является наименьшим. Превращения в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП заканчивается

формированием малых, плотных и наиболее атерогенных ЛПНП, класса Б. Одновременно, окончательной формой превращения в крови безлигандных олеиновых ЛПОНП являются большие по размерам ЛПНП класса А.

На основании этого, четыре субкласса ЛПНП, которые выявляют метод ядерной магнитной резонансной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (рис. 1) формируют, в порядке возрастания плотности:

1. афизиологические, лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП при фенотипе апоЕ, чаще Е2/Е2, при гиперлипопротеинемии типа III, при наличии апоЕ/В-100 лиганда с низкой аффинностью к апоЕ/В-100 рецептору на мембране инсулинзависимых клеток;

2. афизиологические, безлигандные олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП, которые составляют основу субкласса а ЛПНП;

3. физиологические и афизиологические лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП при дефиците на мембране клеток апоВ-100 рецепторов при семейной гомо- или гетерозиготной гиперхолестеринемии;

4. афизиологические, безлигандные пальмитиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП и самыми малыми размерами. Поэтому, в большинстве случаев высокие значения ХС-ЛПНП, кроме пациентов с семейной гиперхолестеринемией, это реально ХС не ЛПНП, а ХС пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с плотностью ЛПНП, но с составом ЖК в ТГ характерным для ЛПОНП. Одновременно, при использовании диск электрофореза ЛП в геле полиакриламида можно искусственно сформировать такой градиент плотности геля, чтобы выявить большее число субфракций ЛПНП; однако диагностического значения эти механически выделенные дополнительные фракции ЛПНП не имеют.

6. Пальмитиновая ЖК и атероматоз интимы артерий.

Сформировавшиеся в крови безлигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП становятся в кровотоке биологическим «мусором». Все они подлежат утилизации *in situ* в локальном пуле интерстициальной РСТ при реализации биологической реакции воспаления. Со времен И.И. Мечникова, фагоцитоз чего-либо функциональными фагоцитами мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Однако и без лиганда ЛПНП это «свои» молекулы, и для того, чтобы функциональные системы начали удалять их из кровотока, их надо физиологично денатурировать. Для этого биологический «мусор» – как субстрат инициирует в нейтрофилах биологическую реакцию «респираторного взрыва». При этом клетки образуют и секретируют в кровотоке большое количество активных форм O_2 . Последние физиологично, неспецифично денатурируют

все эндогенные флогогены (инициаторы воспаления), формируя на поверхности ЛПНП патологические эпитопы. Наличие их распознают Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток и активируют систему комплемента [28]. Эту физиологичную реакцию часто именуют «окислительным стрессом» и рассматривают как начало биологической реакции воспаления. Компоненты комплемента опсонизируют биологический «мусор», формируя на нем функциональную метку – «подлежит удалению» [29]. После этого клетки эндотелия, путем активированного трансцитоза (пиноцитоза) [30] выносят физиологично денатурированные ЛП в интиму артерий [31].

С определенной долей сомнения можно воспринимать работы о модифицированных ЛПНП. Все ЛПНП, которые не сформировали апоВ-100 лиганд (пре- и постлигандные) становятся в крови биологическим «мусором» и для удаления из кровотока их надо физиологично денатурировать. Эту функцию исполняют нейтрофилы и это – облигатная часть биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления. Однако денатурация ЛПНП может быть и афизиологичной и происходить при гликировании, сialiровании, взаимодействии с гликотоксинами. Однако пристального внимания модифицированные ЛПНП не заслуживают поскольку: а) ни один из них клетки не поглощают путем апоВ-100 эндоцитоза, б) для макрофагов и их сквенджер рецепторов (рецепторов мусорщиков) не имеет значения, каким образом ЛПНП стали биологическим «мусором»; макрофаги поглотят все опсонизированные ЛПНП без разбора.

В интиме артерий эластического типа располагается локальный пул РСТ, который призван поддерживать «чистоту» внутрисосудистой межклеточной среды [32]. Весь «мусор» больших размеров, будь то эндогенные флогогены или экзогенные, инфекционные патогены [33], эндотелий переносит в интиму артерий эластического типа [34]. Далее оседлые макрофаги и те клетки, которые формируются из мигрировавших из крови моноцитов [35], утилизируют разнообразный биологический «мусор» из сосудистого русла. Если в крови накапливаются безлигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП, в интиме начинается воспалительно-деструктивное поражение по типу атеротромбоза, При этом формируются мягкие, богатые ТГ, порой редко расположенные бляшки, которые склонны к разрыву и тромбозу коронарных артерий. в крови при семейной гиперхолестеринемии происходит формирование афизиологичных, безлигандных линолевых и линоленовых ЛПНП; в интиме артерий они формируют поражение по типу атероматоза. Происходит формирование больших по площади, плоских бляшек; они не склонны к разрыву, но могут подвергаться некрозу с развитием тромбоза коронарных артерий. Из 10 случаев тромбоза коронарных артерий,

в 9 – причиной является разрыв покрышки мягкой атероматозной бляшки и только в одном – некротические изъязвления плотной бляшки [36]. Поэтому столь важно отслеживать у пациентов с ишемической болезнью сердца высокое содержание в сыворотке крови ТГ и эффективно понижать даже с большим вниманием, чем мы это делаем по отношению к ХС. Методами снижения высокого уровня ТГ, в первую очередь, является строгая диетотерапия.

Желательно ясно представлять, что вторичная профилактика ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, профилактика летального исхода это одно, а первичная профилактика атеросклероза с молодого возраста для миллионов людей, длительное сохранение здоровья, уменьшение заболеваемости ишемической болезнью сердца и увеличение продолжительности жизни – это иное [37]. Мы неоднократно писали, что с позиций общей биологии и филогенетической теории патологии, атеросклероз – это синдром внутриклеточного дефицита ЭС поли-ЖК. Однако редко причиной этого является алиментарный дефицит ЭС поли-ЖК. Основной причиной, которая обуславливает низкую биодоступность ЭС поли-ЖК, является избыточное количество в пище н-ЖК, в первую очередь Пальм н-ЖК [38]. в результате этого, полученные с пищей ЭС поли-ЖК, клетки не могут поглотить путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза в составе ЛПНП. Все количество их в безлигандных ЛПНП, вместе с безлигандными ЛПОНП с плотностью ЛПНП, оказываются в интиме артерий и становятся компонентом атероматозных масс. и если прием с профилактической и лечебной целью даже больших доз очищенных ЭС поли-ЖК (Омакор) при высоко содержании в животной пище Пальм н-ЖК, то, в условиях низкой биодоступности, большинство ЭС поли-ЖК окажется в интиме артерий и увеличит количество атероматозной массы [39]. Продуктами, которые содержат большое количество Пальм н-ЖК являются: а) говядина и продукты из нее; б) жирное коровье молоко и все приготовленные из него продукты [40], а также в) растительное пальмовое масло. и если филогенетически, физиологичной является пища, в которой Пальм н-ЖК не превышает 15% количества всех ЖК, то при еде в учреждениях быстрого питания (fast food), содержание Пальм н-ЖК достигает 60% [41].

Возвращаясь к приведенному нами впервые спектру изоформ ТГ – ППП – ППО – ПОП – ОПП – ООП – ООО, важно отметить, что увеличение в пище содержания Пальм н-ЖК, одноименных ТГ и ЛПОНП с плотностью ЛПНП выражено сдвигает спектр изоформ ТГ влево, вплоть до образования ТГ как ППО и ППП. Чем более сдвинут спектр изоформ ТГ влево, тем больше масса депонированных в адипоцитах ТГ, в которых преобладают пальмитиновые ТГ [42], тем выше концентрация в плазме крови безлигандных ЛПНП с плотностью ЛПОНП; все они будут перенесены в интиму и сформируют

атероматозную массу липидов. Действие инсулина выражено смещает спектр изоформ ТГ вправо; это определено тем, что физиологичное действие инсулина реализовано путем превращения всей эндогенно синтезированной из глюкозы Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК при экспрессии гормоном филогенетически поздней стеарил-КоА-десатуразы-2 (Δ^9 -десатуразы). Позитивно сдвигает спектр изоформ ТГ вправо и действие лигандов рецепторов активации пролиферации пероксисом – глицазонов, в частности розиглицазона [43]; подобный же сдвиг вправо осуществляют фибраты и ω -3 ЭС поли-ЖК, флаваноиды и изофлавоны [44]. Все лиганды, которые связываются с рецепторами активации пролиферации пероксисом, усиливают экспрессию α -, β - и ω -оксидаз и окисление в пероксисомах части экзогенной Пальм н-ЖК. Одновременно гепатоциты экспрессируют синтез филогенетически ранней стеарил-КоА-десатуразы-1 (рис. 2). Этот фермент активирует превращение части экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК [45], вызывая в спектре изоформ ТГ сдвиг вправо.

В противоположность действию филогенетически ранних эстрогенов и дегидроэпиандросте-

рона [46], филогенетически поздний инсулин, ЭС поли-ЖК, натуральные и искусственные лиганды для рецепторов активации пролиферации пероксисом [47], сдвигают спектр изоформ ТГ вправо. в соответствии с предложенной нами филогенетической теорией патологии, сахарный диабет это, в первую очередь, нарушения метаболизма ЖК и только во-вторую – нарушение метаболизма глюкозы [48]. Можно утверждать, что основу формирования экзогенного синдрома резистентности к инсулину тоже является избыточное количество в пище Пальм н-ЖК; по большому счету это определяет и высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [49, 50]. На основании всего сказанного, рационально формировать единую стратегию (Национальную программу) профилактики одновременно атеросклероза и синдрома резистентности к инсулину (сахарного диабета 2 типа), поскольку в основе их заложено действие единых этиологических факторов и для них характерно выраженное сходство патогенеза. Только это может послужить основой снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний в популяции.

Список литературы.

1. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза. Диагностика, профилактики и лечения атеросклероза. Изд-во «Алтус». Фонд «Клиника XXI века». 2002. 730 с.
2. Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. 2009; 5: 14 – 22.
3. Zago V, Lucaro D, Macri EV, et al. Circulating very-low-density lipoprotein characteristics resulting from fatty liver in an insulin resistance rat model. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 56: 198 – 206.
4. Ooi EM, Darrett PH, Chan D.C., Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin. Sci.* 2008; 114(10): 611 – 624.
5. Титов В.Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. *Успехи совр. биол.* 2008; 128(5): 435 – 452.
6. Rosenfeld L. *Insulin: discovery and controversy.* *Clin. Chem.* 2002; 48(12): 2270 – 2288.
7. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах. *Вестник РАМН.* 2010; 6: 49 – 54.
8. Jiang Z, Michal JJ, Wu XL, et al. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7(5): 659 – 663.
9. Титов В.Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций титания и эндоэкологии. *Успехи совр. биол.* 2009; 129(2): 124 – 143.
10. Schmidt DE, Allred JB, Kien CL. Fractional oxidation of chylomicron-derived oleate is greater than of palmitate in healthy adults fed frequent small meals. *J. Lipid. Res.* 1999; 40: 2322 – 2332.
11. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors $Erbeta$ and $Eralpha$. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(5): 1605 – 1608.
12. Coassin S, Schuejger M, Kloss-Brandstatter A, et al. Investigation and functional characterization of rare genetic variants in the adipose triglyceride lipase in a large healthy working population. *PLOS. Genetics.* 2010; 6(12): 211 – 219.
13. Hunter JE, Zhang J, Krisetherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans-, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *A.J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 46 – 63.
14. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes.* 1998; 47: 953 – 960.
15. Collins JM, Neville MJ, Hoppa MD, Frayn KN. De novo lipogenesis and stearyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(9): 6044 – 6052.
16. Miyazaki M, Kim Y.C., Gray-Keller MP, et al. The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearyl-CoA desaturase 1. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(39): 30132 – 30138.
17. Peter A, Cegan A, Wagner S, et al. Hepatic lipid composition and stearyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin. Chem.* 2009; 55(12): 2113 – 2120.
18. Titov V.N., Konovalova G.G., Lisitsyn D.M. et al. Kinetics of fatty acid oxidation in low density lipoproteins evaluated by registration of the oxidizer consumption and reaction product yield. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 140(1): 38 – 40.

19. Leskinen H, Suomela JP, Kallio H. Quantification of triacylglycerol regiosomers in oils and fat using different mass spectrometric and liquid chromatographic methods. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* 2007; 21(14): 2361 – 2373.
20. Nagai T, Gotob N, Mizobe H. et al. Rapid separation of triacylglycerol positional isomers binding two saturated fatty acids using octanoyl silylation column. *J. Oleo Sci.* 2011; 60: 345 – 350.
21. Bird SS, Marur VR, Sbiatynski MJ. et al. Serum lipidomics profiling using LC-MS and high-energy collisional dissociation fragmentation: focus on triglyceride detection and characterization. *Anal. Chem.* 2011; 83(17): 6648 – 6657.
22. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ. et al. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 668 – 676.
23. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(2): 412 – 433.
24. Razguin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. et al. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63: 1387 – 1393.
25. Gambino R, Bo S, Musso G. et al. Microsomal triglyceride transfer protein 493-T variant is associated with resistin levels and C-reactive protein. *Clin. Biochem.* 2007; 49(16-17): 1219 – 1224.
26. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: 271 – 288.
27. Cohn JS, Patterson BW, Uffelman KD. et al. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3949 – 3955.
28. Fessler MB, Rudel LL, Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20(5): 379 – 385.
29. Каишкин КП, Дмитриева ЛН. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. *Клин. лаб. диагност.* 2000; 7: 25 – 32.
30. Parham P. *The immune system.* Carland Sci. Publishing. NY. 2005. 137 – 154.
31. Подколотная ОА, Игнатьева ЕВ, Подколотный НЛ, Колчанов НА. Пути поступления наночастиц в организм млекопитающих, их биосовместимость и клеточные эффекты. *Успехи совр. биол.* 2012; 132(1): 3 – 15.
32. Титов ВН. Интимма – биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. *Вестник РАМН.* 2003; 8: 40 – 43.
33. Кьювинд ДТ, Киммельстил КД. Инфекционные причины атеросклероза. *Международный мед. журнал.* 2011; 137(20): 603 – 612.
34. Ley K, Miller YI, Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 1506 – 1516.
35. Swirski FK. The spatial and developmental relationships in the macrophage family. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 1517 – 1522.
36. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(23): 2129 – 2138.
37. Houston MC, Fazio S, Cbilton FH. et al. Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2009; 52: 61 – 94.

Относительный избыток животного белка в питании – инициатор развития атеросклеротического процесса

Е. Н. Николаева

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

Абстракт

В предложенной гипотезе возникновения и развития атеросклероза относительный избыток животного белка в питании рассматривается как инициатор процесса. При этом в гепатоцитах возникает истощение резервов орнитинового цикла образования мочевины. Непроореагировавший аммиак ингибирует ферменты дыхательной цепи, электроны переходят непосредственно на кислород, и в гепатоцитах происходит образование активных форм кислорода (АФК). В результате возникает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах эндоплазматического ретикулума и изменение конформации аполипопротеинов. Из гепатоцитов в кровь поступают ок-ЛОНП и ок-ЛВП, содержащие активный малоновый диальдегид (МДА). Изменение конформации апо-В-100, апо-С-II, апо-А-I приводит к развитию дислипидемий.

МДА ок-ЛП повреждает мембраны эндотелиоцитов с возникновением эндотелиальной дисфункции. Поступление ок-ЛП апо-В-100 в сосудистую стенку вызывает в ней иммуно-воспалительную реакцию. При длительном поступлении ок-ЛП происходит образование «пенистых» клеток и развитие атеросклеротических изменений, прогрессирование которых ведёт к стенокардии и инфаркту миокарда. МДА ок-ЛП повреждает также мембраны эритроцитов с нарушением микроциркуляции в тканях и тромбоцитов – с усилением адгезии. Представленная гипотеза охватывает все основные этапы развития атеросклероза.

Ключевые слова: *относительный избыток животного белка, аммиак, дыхательная цепь, АФК, ПОЛ, аполипопротеины, МДА, ок-ЛОНП, ок-ЛВП, эндотелий интимы, иммунное воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемии, атеросклероз, инфаркт миокарда.*

Relative abundance of animal protein in diet: the initiator of the atherosclerotic process

E. N. Nikolaeva

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

In the presented atherosclerosis genesis and development hypothesis relative abundance of animal protein in diet is assumed as the initiator of the process.

Relative abundance of dietary protein causes exhaustion of ornithine cycle resources in hepatocytes. Unreacted ammonia (NH₃) inhibits ferments of the respiratory chain; electrons transmit directly to oxygen, and reactive oxygen species (ROS) develop in hepatocytes. It results in lipid peroxygenation in cells of endothelial reticulum and in apolipoproteins conformational changes. From hepatocytes oxidized VLDL and oxidized HDL containing active malondialdehyde (MDA) release into blood. Apo-B100, apo-C-II, and apo-A-I conformational changes cause development of dyslipidemias.

MDA of oxidized lipoproteins damages membranes of endotheliocytes with endothelial dysfunction genesis. Oxidized apolipoprotein apo-B100 provokes the immune-inflammatory response in the vessel wall. During a longtime receiving of oxidized lipoprotein apo-B100, foam cells develop as well as atherosclerotic changes with their progression leading to angina pectoris and myocardial infarction. MDA of oxidized lipoproteins also damages membranes of erythrocytes and those of thrombocytes causing microcirculation disorder in tissues and enhanced adhesion respectively.

The presented hypothesis covers all the main stages of atherogenesis.

Keywords: *relative abundance of animal protein, ammonia (NH₃), respiratory chain, reactive oxygen species, lipid peroxidation, apolipoproteins, MDA, ox-VLDL, ox-HDL, intima endothelium, immune inflammation, endothelial dysfunction, dyslipidemias, atherosclerosis, myocardial infarction.*

Заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные атеросклерозом, остаются в центре внимания врачей и учёных.

В XIX веке в Европе констатировались единичные случаи заболеваний атеросклерозом [1]. В середине XX века в экономически развитых странах рост сердечно-сосудистых заболеваний, причиной которых является атеросклероз, принял масштабы эпидемии. В XXI веке эта тенденция сохраняется [2, 3] и усугубляется в нашей стране тем, что смертность у молодых людей в возрасте 25–30 лет (период с 1990 по 2005 гг.) увеличилась более чем в 2 раза [4]. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) как причина смерти с пятого места (в 1990 году) выйдет на первое [5].

Такой пессимистичный прогноз, скорее всего, не случаен, так как вклад огромного числа баллонных ангиопластик, стентирования и операций аортокоронарного шунтирования, выполняющихся в экономически развитых странах Запада (1,6 млн. вмешательств ежегодно только в США), в снижение сердечно-сосудистой смертности оказался небольшим [6, 7, 8]. И применение статинов, даже несмотря на очень выраженное снижение уровней общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [8, 9], хотя улучшает качество жизни и снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в одной трети случаев не останавливает прогрессирование атеросклероза, незначительно сокращает количество смертельных исходов, повторных инфарктов миокарда (ИМ) и других осложнений [2, 7, 9, 10].

Так, применение аторвастатина в дозе 80 мг в день снизило количество указанных осложнений всего на 2,6% по сравнению с данными в группе больных, не получавших статины [11]. Этот показатель приближается к величине снижения смертности от ишемической болезни сердца – 3,5% – при лечении симвастатином на протяжении почти 6-ти лет в Скандинавском исследовании 4S [12]. Подобные данные получены и в других исследованиях [13–15]. Следовательно, значительного снижения уровня ОХС и ХС ЛНП в плазме крови недостаточно для выраженного уменьшения смертности и осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом. Предпринята попытка применить препараты, повышающие уровень ХС ЛВП, но обнадеживающих результатов не получено [16]. Применение ненасыщенных жирных

кислот омега-3 также не уменьшило смертность от ИБС [17].

Высказано предложение о поиске причин возникновения атеросклероза, имеющих нелипидную точку приложения [9, 18].

В данной статье представлена гипотеза возникновения и развития атеросклероза, отличающаяся от общепринятой. На первое место среди факторов риска выдвинут относительный избыток животного белка в питании, являющийся инициатором атеросклеротического процесса.

Данные исследований в эксперименте показали, что животные белки, не содержащие ХС и животных жиров, вызывают развитие ГХС. При содержании в суточном рационе кроликов 27% очищенного молочного белка казеина уровень ХС плазмы повышался до 313 мг/дл через 28 дней с начала эксперимента, а удвоение дозы казеина сопровождалось выраженным нарастанием ГХС и развитием липоидоза [19, 20]. В эпидемиологических исследованиях обнаружена также положительная корреляция между количеством потребления белка и уровнем ХС плазмы крови [21].

В известном исследовании D. Ornish и его группы [22] у 82% пациентов с ишемической болезнью сердца, которые чуть более года находились на вегетарианской диете, отмечено снижение ХС ЛНП на 37%, и при этом выявлена выраженная регрессия стенозов в венечных артериях [22]. Никакие современные медикаментозные средства такого эффекта за столь короткий срок не давали [13]. Именно применение вегетарианской диеты отличает исследование D. Ornish и его группы от большого числа других [23].

И это наблюдение не ново, так как давно отмечено, что вегетарианцы реже страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25], а у больных атеросклерозом при переходе на вегетарианский пищевой режим урежаются приступы грудной жабы и уменьшаются проявления перемежающейся хромоты [26]. Мысль о влиянии животного белка на возникновение и развитие атеросклероза была высказана российскими учеными Л. М. Старокадомским [27] и А. И. Игнатовским [28] ещё в начале XX века, на что обратил внимание А. Л. Мясников в своей последней монографии [25]. Он также писал, что «... уровень холестерина в крови может не вызывать, а лишь отражать метаболические расстройства, которые способствуют развитию атеросклеротического процесса».¹

¹ А. Л. Мясников, «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», 1965, с. 251 [25]

Таблица 1. Употребление продуктов, содержащих животный белок, жителями Окинавы и США

Продукты	Окинава	США
Мясо, птица, яйца	3%	29%
Рыба	11%	1%
Молочные продукты	1%	23%
Общий % белковых продуктов	15%	53%

Примечание: процентное соотношение взято по весу отдельных продуктов [29].

В Японии, где ИБС констатируется в 10 раз реже, чем в США, и где самая большая продолжительность жизни в мире, белковых продуктов животного происхождения пожилое население острова Окинава употребляет в 3,5 раза меньше, чем в США [29]:

Как ранее нами было отмечено [18], при относительно избыточном потреблении животного белка, который не откладывается в депо, как жир и гликоген, возникает снижение резервной мощности орнитинового цикла образования мочевины в клетках печени. В этих условиях в гепатоцитах начинает накапливаться аммиак, который свободно проникает как малая полярная незаряженная молекула [30] во все структуры клетки. Аммиак блокирует активность ферментов окислительного декарбоксилирования α -кето кислот, окисление изоцитрата в 2-оксиглутарат в цикле трикарбоновых кислот [31], в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата. При этом уменьшается концентрация 2-кетоглутарата, что вызывает гипоэнергетическое состояние в результате снижения скорости цикла трикарбоновых кислот. А именно цикл трикарбоновых кислот даёт дополнительную энергию в виде АТФ орнитinovому циклу в норме для обезвреживания аммиака путём синтеза мочевины [32]. В данном случае гипоэнергетическое состояние является митохондриальным, связанным с нарушением использования кислорода в гепатоцитах [33, 34] вследствие воздействия аммиака как ингибитора ферментов митохондриальной дыхательной цепи.

Конечно, в организме действуют мощные механизмы обезвреживания аммиака. Основной реакцией его связывания является синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы [32], но ингибирование ферментных систем в цепи переноса электронов происходит, видимо, быстрее включения действия обезвреживающих реакций, и электроны, минуя субстрат, переходят непосредственно на кислород, что ведет к образованию активных форм кислорода (АФК) и, в первую очередь, супероксидного аниона O_2^- [33, 35, 36].

Антиоксидант супероксиддисмутаза (СОД) приводит к снижению уровня супероксидных

анионов, превращая их в пероксид водорода (H_2O_2) [35]. Пероксид водорода может инициировать образование чрезвычайно активной формы кислорода – гидроксильного радикала (OH^\cdot) [36], – если он полностью не разрушается антиоксидантом каталазой. Известно, что при ИБС уровень антиоксидантных ферментов снижен [36]. Неразрушенный гидроксильный радикал отнимает водород от $-CH_2-$ групп ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов (ФЛ) мембран органелл поражённых клеток печени (эндоплазматический ретикулум и др.), что указывает на начавшийся процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). Затем образуются активные липидные радикалы и липопероксиды [35, 36]. Эти радикалы окисляют новые ненасыщенные жирные кислоты, что свидетельствует о цепной реакции ПОЛ в гепатоцитах. При недостатке АТФ в клетках печени, поражённых аммиаком, происходит включение анаэробного гликолиза [37]. Этот процесс не зависит от работы митохондриальной дыхательной цепи. АТФ образуется за счёт реакций субстратного фосфорилирования [38] и несколько увеличивает энергетический потенциал гепатоцитов. Но при анаэробном гликолизе пировиноградная кислота, служащая акцептором водорода, превращается в молочную кислоту и снижает рН клетки и межклеточного матрикса. В закисленные клетки поступает больше O_2 , так как ослабляется его связь с гемоглобином [37, 39, 40].

Во временно повреждённых аммиаком и закисленных клетках печени с начавшимся процессом ПОЛ избыток кислорода способствует его продолжению в ненасыщенных жирных кислотах фосфолипидов мембран органелл этих клеток. Нестабильные липопероксиды под действием глутатионпероксидазы частично распадаются в гепатоцитах с образованием вторичных продуктов ПОЛ и в том числе токсичного реакционноспособного малонового диальдегида (МДА) [35, 36, 41]. В этих условиях гладкий эндоплазматический ретикулум поражённых аммиаком клеток печени продуцирует окисленные фосфолипиды [34, 36], содержащие липопероксиды и МДА, а в аппарате Гольджи завершается сборка уже окисленных липопротеидов очень низкой плотности (ок-ЛОНП) и окисленных

липопротеидов высокой плотности (ок-ЛВП), которые и секретируются в кровь.

В крови больных ИБС обнаружено увеличение содержания и первичных (липопероксиды), и вторичных (МДА и др.) продуктов перекисного окисления липидов [36, 42]. Окисляемость ЛВП и ЛНП, выявленная в них по уровню МДА, у больных ИБС возрастала практически в 1,8 раза по сравнению со здоровыми [43].

Токсичные окисленные липопротеиды (ок-ЛП), проходя по сосудистому руслу, повреждают эндотелий всей сосудистой системы организма, включая и гематоэнцефалический барьер, вызывая в результате отёк интимы [44, 45] и увеличение щелей между клетками эндотелия. Ок-ЛП увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул, стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора и подавляя фибринолиз [46]. Вероятно, действие ок-ЛП отражается и на эндотелии венозных сосудов.

В клетках эндотелия сосудистой стенки, подвергающихся воздействию продуктов ПОЛ, увеличивается пассивная проницаемость липидного бислоя и нарушаются его физико-химические свойства (текучесть, заряд) [47, 48]. Изменение текучести бислоя приводит к нарушению работы важнейших ферментов эндотелиальной клетки, увеличивается чувствительность ее рецепторов к нейрогуморальным воздействиям [49, 50] и ведёт к возникновению эндотелиальной дисфункции.

Исследования на плёночных препаратах эндотелиальных клеток интимы аорты и артерий у людей с атеросклерозом выявляют и морфологические изменения: их выраженный полиморфизм, появление гигантских клеток, а на отдельных участках полная утрата эндотелия [51]. Такие изменения усиливают проницаемость сосудистой стенки, что особенно заметно при капилляроскопии. У здоровых лиц, получавших в течение 10 дней только мясо и воду с лимоном, к концу срока происходило значительное расширение капилляров (местами аневризматическое, с кровоизлияниями), увеличивалась их извитость, а также проницаемость. Через 2 недели после перевода этих лиц на молочно-растительную пищу произошло сужение и выпрямление капиллярных петель, уменьшилась и проницаемость капилляров [52].

Из-за усилившейся проницаемости повреждённого эндотелия интимы в субинтимальное пространство артерий поступают наряду с неокисленными и окисленными липопротеидами (ЛП) белки плазмы крови [53], лимфоциты, моноциты, тучные клетки (ТК), а также, вероятно, различные микроорганизмы (вирусы, хламидии и др.), если последние находятся в крови.

Лимфоциты, моноциты и ТК на пленочных препаратах интимы аорты и лёгочных артерий у здоровых людей, умерших от случайных причин,

обнаруживаются постоянно в интактных участках и в большей степени в липидных пятнах интимы даже у детей [54]. Следует отметить, что у новорожденных в интимах аорты и венечных артерий исследователи обнаруживали богатые липидами макрофаги и лимфоциты и значительное накопление ХС [55]. Первые липидные пятна появляются уже на первом году жизни у 50% детей [56]. Однако это не означает, что липидный обмен нарушается у всех с самого рождения. У людей любого возраста при относительном избытке животного белка в пище и воздействии аммиака на гепатоциты, в них начинают вырабатываться ок-ЛП.

Ок-ЛП, попадая в кровь, проникают в субинтимальное пространство и вызывают иммунное воспаление с выраженной лимфоцитарно-моноцитарно-макрофагальной реакцией [54, 57], которую авторы связывают с антигенными свойствами окисленных ЛНП. Токсичные ок-ЛП образуют в крови и в сосудистой стенке аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело [58, 59], рассматриваемые некоторыми авторами как независимый фактор риска развития острого инфаркта миокарда [60]. Иммунное воспаление является ответной защитной реакцией организма на появление окисленных ЛП [61, 62].

Контакт комплекса антиген-антитело с поверхностью лейкоцитов активирует фосфолипазу А₂, что приводит к синтезу эйкозаноидов, выполняющих функцию медиаторов воспаления, которые увеличивают проницаемость сосудистой стенки [1, 33]. Лейкоциты проникают через эндотелий и фагоцитируют поступившие в субинтимальное пространство чужеродные частицы – ок-ЛП. Эйкозаноид липоксин А₄ (LXA₄) в лейкоцитах стимулирует образование супероксидного аниона, что приводит при распаде лейкоцитов к началу перекисного окисления нативных ЛНП, поступивших в субинтимальное пространство [33]. Установлено также, что в процессе фагоцитоза макрофагами усиливается поглощение ими кислорода и образование его активных радикалов [34, 51]. АФК образуются в результате активации NADPH-оксидазы, преимущественно локализованной на наружной стороне плазматической мембраны, инициируя так называемый «респираторный взрыв» [34].

Дальнейшее поступление ок-ЛП в сосудистую стенку приводит к захвату их моноцитами-макрофагами, которые превращаются в «пенистые» клетки [63], а затем некротизируются с выходом липидных масс с преобладанием ХС во внеклеточное пространство [63, 64, 65]. Этот процесс стимулирует миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) из медиа, и они берут на себя функцию макрофагов, поглощая ок-ЛП и вырабатывая также коллаген, эластин и гликозаминогликаны для изоляции содержимого из распавшихся макрофагов. Этот процесс постепенно приводит к утолщению интимы, образованию липидных пятен, полосок

и атеросклеротических бляшек в гемодинамически уязвимых местах артерий. Так как венечные артерии больше других подвергаются воздействию турбулентного движения крови из-за постоянного сокращения сердца, то они в первую очередь и поражаются атеросклерозом.

От функционирующих *v. vasorum* в бляшки могут прорасти капилляры для улучшения кровоснабжения и уменьшения их размеров. Однако возникающие спазмы артерий при стрессовых ситуациях даже при малых концентрациях сосудосуживающих веществ при дисфункции повреждённого эндотелия могут вести к разрыву этих капилляров и кровоизлияниям. Если этот процесс происходит в тонкой покрышке бляшки, то здесь образуется эрозия и возникает опасность атеротромбоза [66].

По существу, асептическая иммуно-воспалительная реакция является защитной реакцией организма на повреждение окисленными токсичными ЛП, направленная на очищение внеклеточного пространства от окисленных ЛП, утративших свою функциональную значимость [53]. Именно преимущественно апо-В-100 ЛП обнаруживаются в стенке аорты и артерий, поражённых атеросклеротическим процессом [36, 67], за что и получили название атерогенных [68, 69].

Самые начальные проявления этого процесса можно считать физиологичными, но в дальнейшем, при периодическом и длительном поступлении ок-ЛП, процесс приобретает патологические черты.

Если меняется характер питания, что обычно происходит летом, когда потребляется меньше животного белка и много овощей и фруктов, то затихает и атеросклеротический процесс. Он затихает и в период вынужденного постепенно наступающего голодания (блокада города Ленинграда) [70], и при изменении набора продуктов в годы войны. Так, во время Второй мировой войны в странах Европы снизилось количество инфарктов миокарда несмотря на стрессовую ситуацию, связанную с фашистской оккупацией [70, 71]. А в США в этот, мирный для них период, когда Америке удалось преодолеть экономический кризис, значительно увеличилось количество сердечно-сосудистых заболеваний [70].

Однако в мирной жизни, при новом относительно избыточном добавлении животного белка в пищу, возобновляется поступление апо-В-100 ок-ЛП в субинтимальное пространство и процесс развивающегося атеросклероза обостряется.

Ок-ЛОНП и ок-ЛВП, повреждая эндотелий сосудистой стенки, активно влияют на ее физиологические свойства. В артериях с поврежденным окисленными липопротеидами эндотелием снижается активность NO-синтазы, возникает его дисфункция и существенно нарушается сосудорасширяющая реакция на оксид азота [72, 73, 74]. Из-за дисфункции эндотелия возрастает действие вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1,

ангиотензин II, катехоламины и др.), что приводит к спастическим реакциям даже при малых концентрациях указанных веществ. Изменения в интимае сопровождаются активацией молекул адгезии (селектины, хемокины, интегрин и др.), чтобы предотвратить опасность кровотечения в капиллярах [51, 52]. Экспрессия рецепторов этих молекул опосредуется медиаторами (цитокины, гормоны, простагландины и др.) В результате тромбоциты активно фиксируются к поврежденному эндотелию, возникает их агрегация, образуются пристеночные тромбы, видимые сначала только под микроскопом [51]. Указанные изменения способствуют увеличению коагулирующих свойств крови [75].

АФК в печеночной клетке, поражённой аммиаком, воздействуют не только на липиды, но и на аполипопротеины липопротеидов, изменяя их конформацию [34, 36, 75–80]. Установлено, что аполипопротеин-В-100 (апо-В-100) окисленных липопротеидов низкой плотности выступает над поверхностью фосфолипидного монослоя, а не погружен в него, как в неокисленных ЛНП [77, 81].

Окисленные ЛП с измененной конформацией белка апо-В-100 перестают опознаваться рецепторами клеток к ЛНП [82, 83], образуясь в окаймленных ямках мембран клеток, нуждающихся в ХС, ЭХС, насыщенных и ненасыщенных жирных кислотах.

Но так как в течение суток имеются интервалы в приеме пищи и в организме активно включаются реакции обезвреживания аммиака (NH₃), печёночные клетки вновь начинают вырабатывать нативные ЛОНП и ЛВП. Поскольку поступление в субинтимальное пространство липопротеидов происходит медленно, то в сумме ок-ЛП с апо-В-100 и образовавшиеся нативные ЛП с апо-В-100 могут повышать уровень общего ХС плазмы крови вплоть до гиперхолестеринемии (ГХС), т.е. в организме возникает изолированная дислипидемия.

У ок-ЛВП плазмы крови аполипопротеины А-I и С-II, вероятно, так же конформированы, как апо-В-100 у ок-ЛНП, так как они образуются на рибосомах в одинаковых условиях [35] при повреждении гепатоцитов аммиаком. Вследствие этого ок-ЛВП не могут переносить апо-С-II на хиломикроны (ХМ), образовавшиеся в кишечнике, и на нативные ЛОНП, образовавшиеся в печени, как это происходит в норме [35, 67]. Известно, что апо-С-II является активатором липопротеинлипазы (ЛПЛ) [35, 84] в капиллярах тканей. Часть ХМ и ЛОНП, не получивших этот белок-фермент, не могут активировать сосудистую ЛПЛ при прохождении по капиллярному руслу, и, следовательно, ткани не получают пластический и энергетический материал – жирные кислоты, в том числе и ненасыщенные [85], в полном объёме. ХМ и ЛП, обогащённые триглицеридами (ТГ), дольше задерживаются в плазме крови, что может способствовать усилению ГХС и появлению гипертриглицеридемии (ГТГ), что будет соответствовать атерогенной комбинации

ной дислипидемии [84, 86].

Воздействие продуктов ПОЛ на мембраны липопротеидов, клеток эндотелия и крови приводит к приобретению ими дополнительного заряда, а увеличение плотности зарядов ведет к снижению электрической стабильности мембран [87]. Молекула ХС, встраиваясь в мембраны путём простой диффузии, снимает последствия воздействия продуктов перекисного окисления липидов, увеличивает электрическую стабильность мембран [87], но при этом возрастает содержание свободного ХС в ЛНП, что повышает микровязкость их липидного монослоя [88]. Увеличение содержания ХС ЛНП, как известно, рассматривается как один из главных факторов риска развития атеросклероза [89]. Вероятно, для поддержания электрической стабильности мембран липопротеиды плазмы крови постоянно обмениваются ХС, что доказано при введении меченого ХС [21, 90].

Образовавшиеся АФК в гепатоцитах, поражённых аммиаком, вероятно, изменяют и конформацию аполипопротеина – А-I (апо-А-I) в ок-ЛВП. А это ведет к нарушению обратного транспорта ХС. Известно, что апо-А-I является активатором фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) [35, 67], и если фермент не активируется, то он не может перенести радикал жирной кислоты от фосфатидилхолина (лецитина) на гидроксильную группу свободного ХС и превратить его в эфир ХС [35]. Следовательно, ок-ЛВП не могут акцептировать ХС из мембран клеток тканей, клеток крови и мембран ЛП, богатых ТГ.

Обнаружена достоверная обратная зависимость между окисляемостью ЛВП и их ХС-акцепторной емкостью [43]. Отмечено, что у больных ИБС уровень МДА ЛВП был тем выше, чем больше увеличивался функциональный класс (ФК) стенокардии. Без стенокардии уровень МДА ЛВП увеличивался на 10%, при II ФК – на 51%, при III ФК – на 75,5% [43], то есть окисленных ЛВП тем больше, чем выше ФК стенокардии. Окисленные ЛВП, не способные выполнять функции нативных ЛВП, становятся чужеродными организму и поступают в клетки печени через скэвенджер-рецепторы BI (SR-BI) [91], где превращаются в желчные кислоты. Из-за того, что ок-ЛВП содержат мало ХС, а нативные ЛВП, видимо, нормальное количество ХС, в сумме получается, что содержание ХС в ЛВП уменьшается.

Таким образом, в организме возникает наиболее атерогенная дислипидемия – мало ХС ЛВП и много ХС ЛНП [67, 92, 93], но уровень ХС ЛВП не отражает количества циркулирующих в крови нативных и окисленных ЛВП [94].

Возникновение различных дислипидемий, встречающихся у больных атеросклерозом, вероятно, связано со степенью поражения печёночных клеток аммиаком, частотой и временем его воздействия.

МДА ок-ЛОНП и ок-ЛВП, поступающих в кровь, оказывает свое токсическое действие не только

на эндотелий интимы сосудов и монослой неокисленных ЛП, но и на мембраны клеток крови.

Особенно страдают при этом эритроциты и тромбоциты, т.к. они не могут обновлять свой липидный бислой из-за отсутствия ядра и соответствующих органелл. В поврежденные мембраны встраивается ХС, увеличивая соответственно вязкость бислоя, уменьшая его проницаемость и осмотическую неустойчивость [87].

Но увеличение в мембране эритроцитов отношения ХС/ФЛ снижает активность мембраносвязанного фермента Na^+ , K^+ -АТФазы [95, 96]. Это снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы способствует накоплению ионов натрия, поступающих вместе с водой в клетку. Мембрана растягивается, в нее снова встраивается ХС для уменьшения проницаемости и предотвращения гемолиза. Дополнительное поступление ХС в мембрану эритроцита дополнительно увеличивает отношение ХС/ФЛ, что ведет к дальнейшему снижению активности Na^+ , K^+ -АТФазы [95] и вновь к увеличению проникновения ионов натрия и воды. ХС опять поступает в мембрану. При этом постепенно увеличивается диаметр эритроцита, его форма приближается к сферической. Эритроцит теряет свою пластичность и становится «жестким», что затрудняет его прохождение по узким капиллярам. Такое уменьшение деформируемости эритроцитов отмечено у больных стабильной стенокардией и ИМ [97].

В норме диаметр эритроцита составляет 5–8 мкм, в среднем – около 7 мкм, а у больных ИБС со стенокардией эритроциты в 25% случаев достигали диаметра 9,4 мкм, их доля составляла около 10% всех эритроцитов. При ИМ или нарушении мозгового кровообращения у 80% больных были выявлены эритроциты большого размера, средний диаметр клеток составлял 10 мкм, а у некоторых больных доходил до 13 мкм [98]. У больных ИБС была выявлена прямая корреляционная зависимость величины отношения ХС/ФЛ в эритроцитарных мембранах от размеров эритроцитов [97]. Авторы считают, что появление ненормально крупных эритроцитов у больных с нарушениями липидного обмена закономерно и тесно связано с тяжестью течения ИБС [98, 99].

Подобные изменения эритроцитов сопровождаются повышенной агрегацией, увеличивают вязкость крови и способствуют тромбообразованию [100]. Крупные эритроциты и их агрегаты нарушают циркуляцию крови, что ведёт к возникновению гипоксии и ишемии на микроциркуляторном уровне, т.к. поступление кислорода к тканям становится ограниченным. Гипоксия, ишемия, возможная реперфузия при распаде эритроцитов в капиллярах и реоксигенация способствуют появлению АФК, которые вызывают ПОЛ на тканевом уровне в мембранах клеток различных органов [101]. При недостатке кислорода и питательных веществ в тканях образуются новые

капилляры более узкого диаметра [98] и не могут при нормальных, а тем более крупных и «жестких», плохо деформирующихся эритроцитах обеспечивать эффективный газообмен, улучшать тканевой кровоток и, соответственно, обмен в тканях различных органов [98].

Подобные нарушения могут способствовать: в миокарде – развитию мелкоочагового кардиосклероза, развитию аритмий и сердечной недостаточности, в других органах, вероятно, – развитию других различных патологических состояний.

При исследовании тромбоцитов больных ИБС также отмечено увеличение индекса ХС/ФЛ из-за накопления ХС в мембране, с чем связывают увеличение скорости агрегации тромбоцитов [98, 102].

Установлено увеличение вязкости мембраны лимфоцитов у больных ИБС по сравнению со здоровыми [98], что свидетельствует о накоплении в ней холестерина. Вероятно, этот процесс также безразличен для организма.

Следовательно, относительно избыточное употребление животного белка не только вызывает дислипидемии и развитие атеросклероза в аорте и крупных артериях эластического типа с возникновением тяжелейших осложнений, но и влияет на клетки крови и микроциркуляцию в тканях всего организма.

Заключение

В статье представлена гипотеза возникновения и развития атеросклероза, отличающаяся от общепринятой.

На первое место среди факторов риска в качестве инициатора процесса выдвинут относительный избыток в питании животного белка, который при катаболизме истощает резервы орнитинового цикла образования мочевины в печени. Непрореагировавший аммиак (NH₃) как малая полярная незаряженная молекула проникает во все органеллы гепатоцитов и ингибирует ферментные системы митохондриальной дыхательной цепи. Электроны переходят непосредственно на кислород, что приводит к образованию АФК. АФК инициируют ПОЛ в мембранах эндоплазматического ретикулаума гепатоцитов и изменяют конформацию аполиппротеинов. Из гепатоцитов в кровь поступают ок-ЛОНП и ок-ЛВП, содержащие токсичный высокоактивный МДА. Ок-ЛП повреждают эндотелий интимы, что приводит к эндотелиальной дисфункции.

Ок-ЛП с измененной конформацией апо-В-100 не взаимодействуют с рецепторами к ЛНП клеток тканей и являются, по существу, антигенами. Поступая в субинтимальное пространство, они захватываются

лимфоцитами, моноцитами-макрофагами, вызывая иммуно-воспалительную реакцию. При длительном поступлении ок-ЛП апо-В-100 макрофаги постепенно превращаются в «пенистые клетки» и распадаются с выходом преимущественно ХС и детрита в межклеточное пространство, что постепенно ведет к утолщению интимы и образованию липидных пятен и бляшек.

В результате поражения эндотелия интимы и развития эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и возникновения спазмов может появиться стенокардия или возникнуть ИМ при разной степени поражения сосудов атеросклеротическим процессом.

При активном включении реакции обезвреживания аммиака (NH₃) гепатоциты начинают вновь вырабатывать нативные ЛП. Так как ЛП апо-В-100 медленно проникают в сосудистую стенку, то в крови одновременно находятся ок-ЛП и нативные ЛП с нормальной конформацией апо-В-100, в сумме дающие повышение уровня общего ХС или ГХС.

Конформированный белок окисленных ЛВП апо-С-II не активирует сосудистую липопротеинлипазу (ЛПЛ), и ХМ и ЛОНП, не подвергаясь её действию, дольше задерживаются в крови, усугубляя ГХС и вызывая повышение уровня триглицеридов, что приводит к комбинированной атерогенной дислипидемии.

Конформированный белок ок-ЛВП апо-А-I не активирует ЛХАТ, что нарушает обратный транспорт ХС. В результате возникает наиболее атерогенная дислипидемия: много ХС ЛНП и мало ХС ЛВП. От продолжительности и степени воздействия аммиака на гепатоциты зависит, вероятно, возникновение различных типов дислипидемий.

Ок-ЛП отрицательно воздействуют не только на эндотелий интимы, но и на мембраны клеток крови. Эритроциты увеличиваются в размерах, становятся жесткими и нарушают микроциркуляцию в тканях всего организма, что способствует развитию мелкоочагового кардиосклероза, аритмий, сердечной недостаточности и других нарушений в различных органах.

Кратко изложенная гипотеза охватывает все основные этапы развития атеросклероза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Aronov DM, Lupanov VP. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;1(2):48–56. Russian (Аронов ДМ, Лупанов ВП. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1(2):48–56).
2. Kukharchuk VV. Controversial and unsolved issues in atherosclerosis in the first decade of the XXI century. *Therapy archive*; 2009;81(5):14–20. Russian (Кухарчук ВВ. Спорные и нерешённые вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. *Тер. арх.*, 2009;81(5):14–20).
3. Zhdanov VS. 3-stage studies in human atherosclerosis evolution during 40 years in some cities of Europe and Asia; 74–87 in: *Cardiovascular Pathology of Present Time (Collection of Scientific Papers) To 80th Anniversary of RAS member Chazov EI*. *Media Medica*; 2009;364. Russian (Жданов ВС. Трёхэтапные исследования эволюции атеросклероза у человека на протяжении 40-летнего периода в некоторых городах Европы и Азии. 74–87. *Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы. (Сборник трудов) К 80-летию акад. Е.И. Чазова. Media Medica*, 2009;364).
4. Chazov EI. Introduction; 10–20 in: *Manual on Atherosclerosis and CAD ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA*. *Media Medica*, 2007, 735. Russian (Чазов ЕИ. Введение. 10–20. *Руководство по атеросклерозу и ИБС под ред. акад. Чазова ЕИ, чл.-корр. РАМН Кухарчука ВВ, проф. Бойцова СА. Media Medica*, 2007, 735).
5. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogosova GV, Koltunov IE. *Cardiovascular Prevention in Action. Kardiologiya*. 2011;51(1): 47–9. Russian (Оганов РГ, Герасименко НФ, Позосова ГВ, Колтунов ИЕ. *Кардиоваскулярная профилактика в действии. Кард.*, 2011;51(1):47–9).
6. Franklin BA. Coronary revascularization and medical management of coronary artery disease: changing paradigms and perceptions. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* 2006;13(5):669–73.
7. Azizova OA, Ivanov GG, Drinitsina SV, Sergienko VI. *Clinical significance of free-radical processes and electrophysiological myocardial remodeling at CAD*. Ed. by Lopukhin YuM, Dvornikov VE. M., Peoples' Friendship University of Russia; 2008, 191. Russian (Азизова ОА, Иванов ГГ, Дриницина СВ, Сергиенко ВИ. *Клиническое значение свободнорадикальных процессов и электрофизиологического ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца. Под ред. акад. РАМН проф. Лопухина ЮМ, проф. Дворникова ВЕ. Москва, Рос. Ун-т Дружбы народов. 2008, 191).*
8. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078–87.
9. Kobalava ZbD, Villevalde SV, Kotovskaya YuV, Shavarov AA. *Cardiology News in 2011. Kardiologiya*. 2012;4:1–40 (suppl). Russian (Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Котовская ЮВ, Шаваров АА. *Новости кардиологии 2011. Кард.*, 2012;4:1–40 (приложение к журналу «Кардиология»).
10. Gratsiansky NA. Some perspective trends in atherosclerosis pharmacological therapy and prophylactics. *Physicochemical Medicine Research Institute Atherosclerosis Centre, Moscow; www.athero.ru*, 2005. Russian (Грацианский НА. Некоторые перспективные направления в медикаментозном лечении и профилактике атеросклероза. *Центр атеросклероза НИИ Физико-химической медицины, Москва. www.athero.ru*, 2005).
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiber A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial // JAMA*, 2001;285:1711–18.
12. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. A randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994;344:1383–9.
13. Gratsiansky NA. Hypolipidemic therapy in primary CAD prevention. 79–87. *Discussion on pathogenesis, treatment and prevention of atherosclerosis*. (Ed. by Sidorenko BA, Gratsiansky NA) *Kardiologiya*. 1995; 9: 71–89. Russian (Грацианский НА. Гиполипидемическая терапия в первичной профилактике ишемической болезни сердца. 79–87. *Дискуссия по проблемам патогенеза, профилактики и лечения атеросклероза (Материалы подготовлены: Сидоренко БА, Грацианский НА) Кардиология*, 1995;9:71–89).
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071–80.
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction. 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350: 1495–1504.
16. Voight BF, Peloso GM, Orbo-Melander M. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomization study. *The Lancet Published Online May 17. – 2012, – doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 60312-2*.

17. Rizos EC. Association between omega-3-fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*, 2012;308:1024–36.
18. Nikolaeva EN. Animal proteins and atherosclerosis: a hypothesis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(5):74–9. Russian (Николаева ЕН. Животные белки и атеросклероз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009, 8(5): 74–9).
19. Huff MW, Hamilton RMG, Carroll KK. Plasma cholesterol levels in rabbits fed low fat cholesterol – free semipurified diets: effect of dietary proteins, protein hydrolysates and amino acid mixtures. *Atherosclerosis*, 1977;28:187–95.
20. Carroll KK. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein. *Fed. Proc.*, 1982;11:2792–96.
21. Myant NB. *The Biology of Cholesterol and Related Steroids*. William Heinemann Medical Books, London, 1981.
22. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA. Lifestyle changes and heart disease. *Lancet* 1990, Sep. 22;336 (8717):741–2.
23. Barmeyer J, Buchwalsky R, Blumchen G. Clinical course of arteriosclerosis of coronary and lower arteries (author's transl). *Dtsch. med. Wschr.*, 1976;101:339–44.
24. Anichkov NN. Present-day state of atherosclerosis etiology and pathogenesis. *Clinical Medicine*; 1937, 15 (3): 347–68. Russian (Аничков НН. Современное состояние вопроса об этиологии и патогенезе атеросклероза. *Клин. мед.*, 1937;15(3):347–68).
25. Myasnikov AL. Nutrition importance. 249–257 in *Hypertension and atherosclerosis*; Moscow, *Medicine*. 1965, 615. Russian (Мясников АЛ. Значение питания. 249–257 в кн. «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», М. Медицина, 1965, 615).
26. Myasnikov AL. Atherosclerosis. *Big Medical Encyclopedia*. 1957;2:1022–49. Russian (Мясников АЛ. Атеросклероз. *БМЭ*, 1957;2:1022–49).
27. Starokadomsky LM. On experimental arteriosclerosis. PhD thesis. S. Petersburg; 1909, 92. Russian (Старокадомский ЛМ. К вопросу об экспериментальном артериосклерозе. Дисс. на степень докт. медицины, С. Петербург, 1909, 92).
28. Ignatovsky AI. Regarding animal food influence on rabbits' organisms. *Bulletin of the Imperial Military Medical Academy of 1908*: 154–76. Russian (Игнатовский АИ. К вопросу о влиянии животной пищи на организм кроликов. *Изв. Императ. ВМА за 1908*: 154–76).
29. Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M. The Okinawa Program. *M. Ri pol Classic*; 2005, 544. Russian (Уилкокс БДж, Уилкокс ДК, Судзуки М. Программа жизни острова Окинава. М., РИПОЛ классик, 2005, 544).
30. Golenchenko VA. Biological membranes. Substances' membrane transport. 225–261. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009. Russian (Голенченко В.А. Биологические мембраны. Перенос веществ через мембраны. 225–261. *Биохимия*. Под ред. член-корр. РАН, проф. Е.С. Северина, М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 734).
31. Smirnov VN, Asafov GB, Cherpachenko NM, Chernousova GB, Mozzhechkov VT, Krivov VI. Ammonia neutralization and urea synthesis in cardiac muscle; 123–156. In: *Myocardial Metabolism (Papers of the Soviet-American symposium 4–6 Nov., 1973)* ed. by Chazov EI (RUS) and Braunwald Yu (USA). M, *Medicine*; 1975; 432. Russian (Смирнов ВН, Асафов ГБ, Черпаченко НМ, Черноусова ГБ, Можжечков ВТ, Кривов ВИ. Нейтрализация аммиака и синтез мочевины в сердечной мышце. 123–156. В кн. *Метаболизм миокарда. (Материалы сов.-амер. симпозиума 4–6 ноября 1973г.)* под ред. акад. АМН СССР проф. Е. Чазова (СССР) и проф. Ю. Браунвальда (США). М., «Медицина», 1975, 432).
32. Korlyakova OV, Likhacheva NV. Aminoacid exchange and functions. Ammonium metabolism. 449–510. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Корлякова ОВ, Лихачева НВ. Обмен и функции аминокислот. Обмен аммиака. 449–510. *Биохимия*. Под ред. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
33. Nikolaev AY. Hypoenergetic states. 230–31. *Biological chemistry*; M, MIA, 1998, 495. Russian (Николаев АЯ. Гипоэнергетические состояния. 230–31. *Биологическая химия*. М., МИА, 1998, 495).
34. Avdeyeva LV, Pavlova NA, Rubtsova GV. Energy metabolism. 262–93. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Авдеева ЛВ, Павлова НА, Рубцова ГВ. Энергетический обмен. 262–93. *Биохимия*. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
35. Gubareva AE. Lipid metabolism, 364–448. Lipid peroxidation: its role in cell damage pathogenesis. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Губарева АЕ. Обмен липидов. 364–448. Перекисное окисление липидов, роль в патогенезе повреждений клетки. 419–423. *Биохимия*. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
36. Lankin VZ, Tikhase AK, Belenkov YuN. Free-radical processes in diseases of cardiovascular system. *Kardiologiya*. 2000;7:48–61. Russian (Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Беленков ЮН. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кард.* 2000;7:48–61).
37. Gorokhova SG. Cardiovascular Continuum: Possibilities of Coenzyme-Q in Correction of Oxidative Stress. *Kardiologiya*. 2011;10:61–7. Russian (Горохова СГ. Сердечно-сосудистый континуум: возможности коэнзима Q10 в коррекции окислительного стресса. *Кардиология*. 2011;10:61–7).

38. Aleynikova TL, Vorobieva SA. Carbohydrate metabolism. Glucose catabolism. 328–38. In: *Biochemistry*. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOТАR-Media», 2009; 759. Russian (Алейникова ТЛ, Воробьёва СА. Обмен углеводов. Катаболизм глюкозы. 328–38. Биохимия. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. Е.С. Северина. М., «ГЭОТАР-Медиа», 2009, 759).
39. Culcasi M, Pietri S, Cozzzone PJ. Use of 3,3,5,5-Tetramethyl-1-pyrroline-1-oxid spin trap for the continuous flow ESR monitoring of hydroxyl radical generation in the ischemic and reperfused myocardium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989;164(2):1274–80.
40. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. *Clin. Res.* 1987;35(1):13–20.
41. Skulachev VP. On biochemical mechanisms of evolution and on oxygen role. *Biochemistry*. 1998;11:1570–9. Russian (Скулачев ВП. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода. Биохимия 1998;11:1570–9).
42. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 1991;88:1785–92.
43. Drinitsina SV, Torkhovskaya TI, Azizova OA. Correlation of HDL oxidation stability and cholesterol-accepting ability in CAD patients. *Kardiologiya*. 2004;5:36–9. Russian (Дриницина СВ, Торховская ТИ, Азизова ОА. и др. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестерин-акцепторной способностью липопротеинов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2004;5:36–9).
44. Shimamoto T. The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. *J. Atherosclerosis Res.* 1963;2:87–102.
45. Vikbert AM. Regarding etiology, pathogenesis and histogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1974;12:61–6. Russian (Вихерт АМ. К вопросу об этиологии, патогенезе и гистогенезе атеросклероза. Кардиология. 1974;12:61–6).
46. Martens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: Antagonists in atherothrombosis. *FASEBJ.* 2001; 15; (12): 2073–84.
47. Bilenko MV. Ischemic and reperfusion organ damages. (Molecular mechanisms, ways of prevention and therapy). М.; Medicine; 1989; 367. Russian (Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М., Медицина, 1989, 367).
48. Kumskova EM, Aksenov DV, Konovalova GG, Tikbase AK, Lanekin VZ. The Role of Oxidative Processes in Augmentation of Atherogenicity of Low Density Lipoprotein Particles. *Kardiologiya*. 2012;52(6):61–6. Russian (Кумскова ЕМ., Аксёнов ДВ, Коновалова ГГ, Тихазе АК, Ланкин ВЗ. Роль окислительных процессов в увеличении атерогенности частиц липопротеидов низкой плотности. Кардиология. 2012; 52(6):61–6).
49. Perova NV, Metelskaya VA. Biochemistry of atherosclerosis. 50–57. In *Human atherosclerosis. Collection of research papers ed. by Chazov EI, Smirnov VN.* М., Science. 1989, 312. Russian (Перова НВ, Метельская ВА. Биохимия атеросклероза. 50–57. Атеросклероз человека. Сб. научных трудов. Ред. акад. Чазов ЕИ и чл.-корр. Смирнов ВН. М., Наука. 1989, 312).
50. Burlakova EB. Molecular mechanisms of antioxidant effect in cardiovascular therapy. *Kardiologiya*. 1980;8:48–52. Russian (Бурлакова ЕБ. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 1980;8:48–52).
51. Zhdanov VS. Atherosclerosis Morphology. 29–49. In: *Manual on atherosclerosis and CAD*. Ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. *Medica Medica*, 2007, 735. Russian (Жданов ВС. Морфология атеросклероза. 29–49. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. *Medica Medica*, 2007, 735).
52. Rudnev I. Capillaroscopy. Moscow, Big Medical Encyclopedia; 1959;12:176–86. Russian (Руднев И. Капилляроскопия. М., БМЭ, 1959;12:176–86).
53. Kogan EM, Lopukhin YuM. Cholesterol in pathology. 187–254. In: *Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterolosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects)* М., Medicine. 1983, 352. Russian (Коган ЭМ, Лопухин ЮМ. Холестерин в патологии. 187–254. В книге Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина», 1983, 352).
54. Zhdanov VS, Chumachenko PV, Drobkova IP. Immuno-inflammatory cell-mediate reaction in aortal and pulmonary arterial intima and atherogenesis. *Kardiologiya*. 2004;2:40–4. Russian (Жданов ВС, Чумаченко ПВ, Дробкова ИП. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интиме аорты и лёгочной артерии и развитие атеросклероза. Кардиология. 2004;2:40–4).
55. Torkhovskaya TP, Fortinskaya ES, Khalilov EM, Zbukovsky AV. Correlation of the human aortal atherosclerotic involvement and cholesterol in the skin. *Kardiologiya*. 1997;37:18–23. Russian (Торховская ТИ, Фортинская ЕС, Халилов ЭМ, Жуковский АВ. Сопряжённость степени атеросклеротического поражения аорты человека с содержанием холестерина в коже. Кардиология. 1997;37:18–23).
56. Vikbert AM. Atherosclerosis. 417–443 In: *Manual on Cardiology ed. by Chazov EI.* М., Medicine. 1982;1:635. Russian (Вихерт АМ. Атеросклероз. 417–443. В кн. «Руководство по кардиологии» под ред. акад. ЕИ Чазова, М., «Медицина»).
57. Nagornev NA, Voskaryants AN. Atherogenesis as an immuno-inflammatory process. *RAS bulletin*, 2004;17:3–11. Russian (Нагорнев НА, Восканьянц АН. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс. *Вест. РАМН*, 2004;17:3–11).

58. Klimov AN, Popov AV. Modified lipoproteins formation in vivo and their role in pathogenesis of atherosclerosis. 106-119. Collection of scientific papers - Human atherosclerosis. Ed. by Chazov EI, Smirnov VN. M., Science. 1989;312. Russian (Климов АН, Попов АВ. Образование модифицированных липопротеидов in vivo и их роль в патогенезе атеросклероза. 106-119. Сб. науч. трудов. Атеросклероз человека. Под ред. Чазова ЕИ, Смирнова ВН. М., «Наука», 1989, 312).
59. Klimov AN, Denisenko AD. On immune complexes 'lipoprotein-antibody' role in atherogenesis. Soviet biology achievements, 1988;196(2):279-89. Russian (Климов АН, Денисенко АД. О роли иммунных комплексов липопротеид-антитело в атерогенезе. Успехи совр. биол. 1988;196(2):279-89.
60. Puurenen M, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Alftan G, Ehnholm C, Vaarala O, Aho K, Palosuo T. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein predicting myocardial infarction. Arch Intern Med, 1994;154(22):2605-09.
61. Denisenko AD. Autoimmune complexes 'lipoprotein-antibody' and their role in atherogenesis. Med acad journ. 2007;7(1):38-44. Russian (Денисенко АД. Аутоиммунные комплексы липопротеин-антитело и их роль в атерогенезе. Мед. акад. журн., 2007;7(1):38-44.
62. Shoenfeld Y, Sberer V, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. Trends Immunol., 2001;22(6):293-95.
63. Zhdanov VS. Atherosclerosis Morphology. 29-49. In: Manual on atherosclerosis and CAD. Ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Media Medica, 2007, 735. Russian (Жданов ВС. Морфология атеросклероза, 29-49. Руководство по атеросклерозу и ИБС. Ред. акад. Е.И. Чазов, чл.-корр. В.В. Кухарчук, проф. С.А. Бойцов. Media Medica, 2007, 735.
64. Puddu GM, Cravero E, Arnone G, Muscari A, Puddu P. Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. J Biomed Sci, 2005;18 (8):373-88.
65. Williams KJ, Fischer EA. Oxidation lipoproteins and atherosclerosis. Curr. Opin in Clin. Nutr Care, 2005;8:139-46.
66. Kukharchuk VV. News from the 78th European Atherosclerosis Society Congress (EAS 2010). Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2010;1:45-9. Russian (Кухарчук ВВ. Вестни с 78 Конгресса Европейского общества атеросклероза (EAS). Атеросклероз и дислипидемии. 2010;1:45-9).
67. Perova NV. Lipid metabolism disorders, their diagnostics and correction. 54-101. In: Cardiology: manual for practitioners, ed. by Oganov RG, Fomina IG. M., Medicine; 2004, 847. Russian (Перова НВ. Нарушения липидного обмена, их диагностика и коррекция. 54-101. Кардиология. Руководство для врачей. Под ред. акад. РАМН Р.Г. Оганова, проф. И.Г. Фоминой. М., «Медицина» 2004, 847.
68. Stocker R, Kearney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol. Rev., 2004;84:1381-478.
69. Aronov DM. Coenzyme Q10 therapy in cardiology. Rus Med Journal, 2004;15:905-9. Russian (Аронов ДМ. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике. РМЖ, 2004; 15:905-9.
70. Anichkov NN, Volkova R. Atherosclerosis. M., Big Med. Encycl. 1957;2:1003-22. Russian (Аничков Н.Н., Волкова К. Атеросклероз. М., БМЭ, 1957;2:1003-22.
71. Pyinsky BV. Atherosclerosis and other sclerotic forms. 151-261. In: Manual on internal diseases, v2: Cardiovascular diseases. Ed. by Myasnikov AL. M., Medicine; 1964, 614. Russian (Ильинский БВ. Атеросклероз и другие формы склероза артерий. 151-261. Руководство по внутренним болезням, т. 2. Болезни сердечно-сосудистой системы. Ред. Мясников АЛ. М., «Медицина», 1964, 614.
72. Kukharchuk VV. Etiology and pathogenesis of atherosclerosis. 21-28. In: Manual on atherosclerosis and CAD ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Media Medica, 2007, 735. Russian (Кухарчук ВВ. Этиология и патогенез атеросклероза. 21-28. Руководство по атеросклерозу и ИБС под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Media Medica, 2007, 735.
73. Gratsiansky NA. Prevention of coronary disease exacerbation. Interventions without proved clinical effect: inhibitors of the angiotensin converting enzyme and antioxidants. Kardiologiya. 1998;36(6):4-19. Russian (Грацианский НА. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. Кард., 1998;36(6):4-19).
74. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem, 1995. 270; (1): 319-24.
75. Ragino YuI, Sadovskiy EV, Krivchun AS, Baum VA, Polonskaya YaV. Oxidative modification of lipids and proteins in men with coronary atherosclerosis complication. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2012;2(7):27-31. Russian (Рагино ЮИ, Садовский ЕВ, Кривчун АС, Баум ВА, Полонская ЯВ. Окислительная модификация липидов и протеинов при остром инфаркте миокарда. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;2(7):27-31).
76. Lankin VZ, Tikhase AK, Belenkov YuN. Antioxidants in atherosclerosis complex therapy: pro et contra. Kardiologiya. 2004;2:72-81. Russian (Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Беленков ЮН. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология. 2004;2:72-81.

77. Formazyuk VE, Osis YuG, Deev AI, Lankin VZ, Vikbert AM, Vladimirov YuA. Alteration of protein-lipid interactions at blood serum lipid peroxidation. Presentation at RAS 1982;263;(2):497-500. Russian (Формазюк ВЕ, Осис ЮГ, Деев АИ, Ланкин ВЗ, Вихерт АМ, Владимиров ЮА. Изменение белок-липидных взаимодействий при перекисном окислении липопротеидов сыворотки крови. Докл. АН СССР 1982;263(2):497-500.
78. Kapelko VI. Active oxygen forms, antioxidants and heart diseases prevention. Rus. Med. Journal 2003;21:1185-88. Russian (Капелько ВИ. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. РМЖ. 2003;21:1185-88.
79. Yang CY, Raya JL, Chen HH, Chen CH, Abe Y, Pownall HJ, Taylor AA, Smith CV. Isolation, characterization and functional assessment of oxidatively modified subfraction of circulating low-density lipoproteins. Arterioscler ThrombVasc Biol, 2003;23(6):1083-90.
80. Haberland ME, Fogelman AM, Edwards PA. Specificity of receptor mediated recognition of malondialdehyde - modified low density lipoproteins. Proc. Nat. Acad. Sci USA. 1982;79:7112-16.
81. Ragino YuI, Polonskaya YaV, Semaeva EV, Kashtanova EV, Kulikov IV, Chernyavsky AM, Voevoda MI. Atherogenic oxidative and structural modification of low density lipoproteins in men with coronary atherosclerosis. Kardiologiya. 2007;11: 14-8. Russian (Рагино ЮИ, Полонская ЯВ, Семаева ЕВ, Каушанова ЕВ, Куликов ИВ, Чернышевский АМ, Воевода МИ. Атерогенные окислительная и структурная модификация липопротеинов низкой плотности у мужчин с коронарным атеросклерозом. Кардиология, 2007;11:14-8).
82. Goldstein JL, Brown MS. Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis. Metabolism 1977, Nov.; 26(11): 1257-75.
83. Goldstein JL, Brown MS. History of discovery: the LDL receptor. Arterioscler. ThrombVasc. Biol., 2009;29:431-38.
84. Perova NV, Gerasimova EN. Cholesterol-transport HDL function self-regulation and its disorders at coronary atherosclerosis. 187-203. In: Human atherosclerosis. Collection of research papers ed. by Chazov EI, Smirnov VN. M., Science. 1989;312. Russian (Перова НВ, Герасимова ЕН. Саморегуляция холестерин-транспортной функции липопротеинов высокой плотности и её нарушения при коронарном атеросклерозе. 187-203. Атеросклероз человека. Сб. науч. труд. Ред. академ. Е.И. Чазов и чл.-корр. АН СССР В.Н. Смирнов. М., «Наука» 1989, 312.
85. Titov VN. Laboratory diagnostics of lipid disorders at atherosclerosis. 144-158. In: Manual on Atherosclerosis and CAD ed. by Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. Media Medica; 2007, 735. Russian (Титов ВН. Лабораторная диагностика липидных нарушений при атеросклерозе. 144-158. Руководство по атеросклерозу и ИБС. Под ред. академ. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Media Medica, 2007, 735.
86. Beisigel U. Lipoprotein metabolism. Eur. Heart, 1998;19(Suppl. A):A20-A23.
87. Vladimirov YuA. Cholesterol and physical properties of the membranous lipid bilayer. 41-82. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983, 352. Russian (Владимиров ЮА. Холестерин и физические свойства липидного бислоя мембран. 41-82. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
88. Formazyuk VE, Dobretsov GE, Polessky VA, Torkhovskaya TI, Gerasimova BN, Vladimirov YuA. Alteration of atherogenic lipoprotein structure in experimental atherosclerosis. Problems of Med. Chem. 1980;4:540-44. Russian (Формазюк ВЕ, Добрецов ГЕ, Полесский ВА, Торховская ТИ, Герасимова ЕН, Владимиров ЮА. Изменение структуры атерогенных липопротеидов при экспериментальном атеросклерозе. Вopr. мед. хим. 1980;4:540-44.
89. Semenova AE, Kukharchuk VV. Intensive atorvastatin intake. Treatment efficiency improving - Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2011;2(3):36-42 Russian (Семёнова АЕ, Кухарчук ВВ. Интенсивная терапия аторвастатином. Повышение эффективности лечения. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;2(3):36-42).
90. Archakov AI, Vladimirov YuA. Cholesterol origin and transport in organism. 101-148. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983; 352. Russian (Арчаков АИ, Владимиров ЮА. Происхождение и транспорт холестерина в организме. 101-148. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
91. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-B I as a high density lipoprotein receptor. Science, 1996; 271: 518-20.
92. Voevoda MI, Ragino YuI, Semaeva EV. Blood lipid profile and resistance of blood lipoproteins to oxidation in patients with coronary atherosclerosis in Western Siberia. Bulletin of RAS. 2003;3:47-50. Russian (Воевода МИ, Рагино ЮИ, Семаева ЕВ. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири. Бюлл. СО РАМН. 2003;3:47-50).
93. Schaefer JR. HDL level or HDL function as the primary target in preventive cardiology. Herz, 2012;37(5):51-5.
94. Cromwell WC. High density lipoprotein associations with coronary heart disease. Does measurement of cholesterol content give the best result? J Clin Lipidol, 2007;1(1):57-64.

95. Archakov AI. Cholesterol impact on enzyme and reception systems of biological membranes. 83–100. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterolosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983, 352. Russian (Арчаков АИ. Влияние холестерина на ферментные и рецепторные системы биологических мембран. 83–100. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
96. Torkhovskaya TP, Kbalilov EM, Archakov AI. Phospholipid modeling of lipoprotein transport function. 232–249. Collection of scientific papers – Human atherosclerosis. Ed. by Chazov EI, Smirnov VN. M., Science. 1989; 312. Russian (Торховская ТИ, Халилов ЭМ, Арчаков АИ. Моделирование фосфолипидами транспортной функции липопротеинов. 232–249. Атеросклероз человека. Сб. науч. труд. Ред. академ. Е.И. Чазов и чл.-корр. АН СССР В.Н. Смирнов. М., «Наука» 1989, 312.
97. Zarubina EG, Milyakova MN. Erythrocyte membranes changes in patients with myocardial infarction. Kazan Med. Journal. 2002;1:20–2. Russian (Зарубина ЕГ, Милякова МН. Изменения мембран эритроцитов у больных инфарктом миокарда. Казанский мед. ж., 2002;1:20–2.
98. Kogan EM, Lopukhin YuM. Cholesterol in pathology. 187–254. In: Lopukhin YuM, Archakov AI, Vladimirov YuA, Kogan EM. Cholesterolosis (Cholesterol of biomembranes: theoretic and clinical aspects) M., Medicine. 1983, 352. Russian (Коган ЭМ, Лопухин ЮМ. Холестерин в патологии. 187–254. В кн. Лопухин ЮМ, Арчаков АИ, Владимиров ЮА, Коган ЭМ. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). М., «Медицина» 1983, 352.
99. Ganelina IE, Denisenko AD, Katyukhin LN. Blood plasma lipids and rheological properties of erythrocytes in patients with stable angina. Kardiologiya. 2000;40;(8):62–3. Russian (Ганелина ИЕ, Денисенко АД, Катюхин ЛН. Липиды плазмы крови и реологические свойства эритроцитов у больных со стабильной стенокардией. Кард., 2000;40;(8):62–3.
100. Titova TI. Biochemistry of blood. Erythrocyte metabolism. 643–73. In: Biochemistry. Ed. by Severin ES; Moscow, «GEOTAR-Media», 2009; 759. Russian (Титова Т.А. Биохимия крови. Метаболизм эритроцитов. 643–73. Биохимия. Под ред. чл.-корр. РАН проф. Е.С. Северина. М., ГЕОТАР-Медиа. 2009, 759.
101. Kapelko VI. Diastolic Dysfunction. Kardiologiya. 2011;1:79–90. Russian (Капелько ВИ. Диастолическая дисфункция. Кард., 2011;1:79–90).
102. Sokolov EI, Buryachkovskaya LI, Zyкова AA, Goloborodova IV. Dynamics of Morphological Structures of Platelets in Patients with Ischemic Heart Disease in Dependence on Blood Levels of Fatty Acids. Kardiologiya. 2011;1:20–33. Russian (Соколов ЕИ, Бурячковская ЛИ, Зыкова АА, Голобородова ИВ. Динамика морфологических структур тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от уровня жирных кислот крови. Кард., 2011;1:20–33).

Животные белки и атеросклероз (гипотеза)

Е.Н. Николаева

Animal proteins and atherosclerosis: a hypothesis

E.N. Nikolaeva

Известно, что с конца 20-х годов XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза в экономически развитых странах приняли характер эпидемии, а в экономически неразвитых встречались в 25-30 раз реже [1-3]. Однако в последние десятилетия их частота увеличивается в Китае, в развивающихся странах Африки [4] и других регионах.

Рост благосостояния людей, прежде всего, меняет характер их питания. В развитых странах преобладает “западный” тип питания, характеризующийся большим содержанием в пище животных белков, жиров и простых углеводов, а в неразвитых странах – “восточный”, в котором преобладает растительная пища с небольшим добавлением животного белка и жира [68]. При переезде африканцев, китайцев, японцев в страны с “западным” типом питания гиперхолестеринемия (ГХС), внезапная смерть, инфаркты миокарда (ИМ), ишемические инсульты у них начинают появляться чаще и приближаются по частоте возникновения к характерной для местного населения [1,5-7]. Эти сведения дают основание считать, что возникновение атеросклероза связано с характером питания, о чем было высказано предположение более 100 лет назад [8]. Увеличение потребления мяса и дичи (статистические данные) способствует росту ССЗ во Франции.

В начале XX века отечественными учеными в опытах на кроликах было показано, что мясо, а также молоко и яйца способствуют развитию липоидоза аорты. В связи с тем, что на вскрытии у больных атеросклерозом в бляшках артерий находили в большом количестве холестерин (ХС), то развитие атеросклероза стали соотносить с ХС, содержащимся в указанных продуктах.

Получение липоидоза, сходного с развивающимся у человека, путем введения кроликам

с пищей чистого ХС (200 мг на 1 кг веса животного) закрепило создание модели экспериментального атеросклероза и позволило Н.Н.Аничкову в 1915г [9] сформулировать холестериновую теорию генеза атеросклероза, которая была и остается признанной многими учеными в разных странах. Однако по прошествии 85 лет “ни в одном эпидемиологическом исследовании не обнаружено достаточной корреляции между снижением уровня ХС в рационе и уменьшением смертности от ССЗ либо общей смертности” [4].

Необходимо подчеркнуть, что при кормлении кроликов мясом (экспериментальная работа [11]), содержание ХС в нем было недостаточно, чтобы вызвать у животных липоидоз и что “должна быть какая-то другая причина атерогенного действия мяса” [10]. О непонятной причине атерогенного влияния мясных продуктов упоминается в других работах [12]. Следует отметить, что при кормлении кроликов молоком [11] содержание ХС составляло лишь 23 мг на 1 кг веса животного, т. е. тоже было недостаточным для быстрого воспроизведения липоидоза.

Но мясо, молоко и яйца помимо ХС содержат также белки, жиры и другие соединения. Известные многочисленные эпидемиологические исследования показали, что животные жиры пищи повышают уровень ХС в плазме крови у больных атеросклерозом [13]. Введение не содержащих ХС насыщенных жирных кислот (ЖК), из которых преимущественно состоят животные жиры, вызывает в эксперименте ГХС и выраженный липоидоз, а введение ненасыщенных ЖК, из которых преимущественно состоят растительные жиры, не ведет к развитию ГХС [14]. Экспериментальные и эпидемиологические наблюдения показали, что животные белки, не содержащие ХС, способствуют развитию ГХС и липоидоза

[15-24], и тем самым подтвердили предположение об атерогенном действии мяса.

При содержании в суточном рационе кроликов 27% очищенного молочного белка казеина уровень ХС плазмы повышался до 313 мг/дл через 28 дней с начала кормления животных полусинтетическим бесхолестериновым кормом (декстроза – 60%, целлюлоза – 5%, смесь солей – 4%, патока – 3%, смесь витаминов – 0,2%), содержащим 1% кукурузного масла [23]. Продление эксперимента или удвоение дозы казеина сопровождались нарастанием ГХС и развитием выраженного липоидоза. ГХС наблюдалась и при замене казеина на белок яичного желтка [24] или на белок говядины [25]. Замена казеина на изолированный белок сои, других бобовых, овса, подсолнечника, кунжута, в том же процентном соотношении, к повышению ХС в плазме крови не приводила [23].

Уменьшение в рационе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) количества животного белка за счет растительного (15% соевого белка) снижало уровень ХС в крови [26,27]. Малобелковое питание сопровождалось значительным снижением уровня общего ХС (ОХС) и ХС β-липопротеидов (β-ЛП) в плазме крови [28]. У вегетарианцев, относящихся, по существу, к людям с “восточным” типом питания, уровень ХС плазмы составляет в среднем 150-170 мг/дл, ИБС у них возникает значительно реже [29-31].

На основе этих данных можно заключить, что животные жиры, а также животные белки, не содержащие ХС, способствуют развитию ГХС и липоидоза аорты у кроликов, а растительные жиры, а также растительные белки не вызывают повышения уровня ХС в плазме крови. Избыток в пище животных атеросклерозом людей животных жиров и животных белков увеличивает содержание ХС в плазме крови, а недостаток – уменьшает. По-видимому, это связано с различием химического состава растительных и животных продуктов.

Известно, что животные продукты имеют кислый зольный остаток, обусловленный, главным образом, содержанием фосфора [32]. Длительное употребление относительно большого количества животной пищи уменьшает буферную емкость крови и вызывает сдвиг ее кислотно-щелочного состояния (КЩС) в кислую сторону [33].

Растительные продукты имеют щелочной зольный остаток вследствие большого содержания калия, кальция, магния, натрия и устраняют тканевую ацидоз, способствуя снижению уровня ХС в плазме крови [34]. Входящие в продукты растительного происхождения соли органических кислот (лимонной, яблочной, щавелевой, янтарной и др.) расщепляются в процессе метаболизма до углекислого газа, который выводится легкими, а щелочные компоненты остаются в организме,

участвуя в образовании некоторого количества сильных оснований [35].

Уменьшение содержания ХС в плазме крови при употреблении большого количества овощей и фруктов отмечают и другие исследователи [36-39], связывая этот факт с действием антиокислителей, пектинов и клетчатки.

Известно, что в здоровом организме в процессе жизнедеятельности в норме за сутки образуется количество кислот, в 20 раз превышающее образование оснований [32]. Следовательно, увеличение содержания кислот за счет постоянного преобладания кислотообразующих продуктов питания будет закислять организм и затруднять нормальные обменные процессы. Хорошо известно, что для оптимального действия каждого фермента, гормона или другого активного вещества необходимо свое значение рН среды как внутри клетки и ее компартментах, так и вне ее. Установлено, что буферные системы крови регулируют КЩС организма, поддерживая значение рН на относительно постоянном уровне 7,35-7,45, но буферная емкость крови может быть различной. Ее показатели (уровень буферных оснований, стандартных бикарбонатов, абсолютных бикарбонатов и др.) лучше характеризуют КЩС организма. Удаление избытка углекислоты из плазмы крови осуществляется легкими при усилении дыхания, а нелетучих кислот – почками. Выделение избытка кислот почками происходит сравнительно медленно (от нескольких часов до 2-3 суток) [32,33], что служит причиной периодического неблагоприятного воздействия кислот на весь организм при относительно избыточном употреблении кислотообразующих продуктов.

При разовом введении в желудок крыс животных белков (альбумина сыворотки марки Б из расчета 1 г на 100 г веса) [40] через 3 часа отмечено достоверное снижение уровня буферных оснований, стандартных бикарбонатов, рН и повышение уровня общих липидов в сыворотке крови на 100%. Введение крысам животных жиров и маргарина (1 г на 100 г веса) изменяло указанные показатели в кислую сторону и повышало уровень общих липидов в сыворотке крови на 64%. Введение растительного масла вызывало короткий недостоверный сдвиг показателей КЩС плазмы крови в кислую сторону, а уровень общих липидов в сыворотке крови практически не изменялся [41].

Таким образом, избыточное разовое введение крысам животного белка или жира не только сопровождается увеличением содержания общих липидов в сыворотке крови, но и приводит к сдвигу КЩС в кислую сторону. Однако введение кроликам ХС также приводит к сдвигу КЩС плазмы крови в кислую сторону. Этот факт был отмечен в 1961г [42] при воспроизведении обычного экспериментального холестеринового атеросклероза. При введении кроликам ХС в водной взвеси по 400 мг на 1

кг веса животного отмечено снижение рН крови с 7,46 в начале опыта до 7,2 через 4 нед. и до 7,1 через 8 нед. Содержание ХС в крови через 4 нед. опыта повысилось со 110 мг% до 1159 мг%, уровень фосфолипидов (ФЛ) – со 112 мг% до 525 мг%, индекс ХС/ФЛ увеличился с 0,98 до 2,2, уровень ЖК, не входящих в состав ФЛ – со 147 мг% до 1321 мг%, а общих липидов в плазме повысился с 288 до 2320 мг%. За время опыта животные потеряли в весе > 500 г. По мнению автора, все изменения липидного обмена в крови были связаны с нарушением КЩС. Сдвиг КЩС в сторону ацидоза и нарушения липидного обмена были отмечены и при других модификациях экспериментального атеросклероза [42]. Введение кроликам ежедневно на 1 кг веса ХС в количестве в 2 раза меньшем в 1 мл подсолнечного масла не уменьшало развития ГХС (1047 мг%) в аналогичные сроки опыта и не снижало веса животных [43]. Для всасывания поступившего с пищей ХС эпителиальными клетками тонкого кишечника необходимы ЖК [32], которые поступают из жировых депо в процессе обмена в печени вместе с желчью. В эксперименте [42] дополнительно жиры не вводились, животные худели. Расщепление жира при эндогенном и экзогенном поступлении приводило к сдвигу КЩС плазмы в кислую сторону вплоть до возникновения декомпенсированного ацидоза [41]. Хорошо известно, что через один месяц при введении кроликам ХС липоидоза в аорте еще нет, а выраженный ацидоз (рН 7,2), как показывают исследования [42], уже возник! При дальнейшем введении ХС нарастают ГХС и другие нарушения липидного обмена, развивается выраженный липоидоз на фоне прогрессирующего декомпенсированного ацидоза (рН 7,1).

На основе этих данных можно прийти к заключению, что большое количество работ на модели холестерина атеросклероза посвящено изучению изменений липидного обмена и других нарушений при кислотном сдвиге, который однако не учитывался.

Известно, что полное голодание сопровождается развитием ацидоза [32] и повышением уровня ХС плазмы крови. Отмечено увеличение содержания кетоновых тел в крови у кроликов через 3-5 дней голодания в 5 раз, а повышение уровня ХС в 3 раза. Причиной увеличения уровня ХС авторы считали гиперкетонемию [44]. ГХС у голодающих кроликов выявлена также и другими авторами [45].

Был констатирован тяжелейший атеросклероз аорты, коронарных и мозговых сосудов у нескольких десятков тысяч заключенных концентрационного лагеря Дахау [46]. Уже в первый месяц люди теряли в весе 15-20 кг, а в дальнейшем вес снижался до половины и ниже первоначального. Рацион же заключенных состоял почти исключительно из углеводов и содержал ~ 600-1000 ккал; экзогенный ХС, естественно, не поступал. Распро-

страненный атеросклероз обнаруживали уже в возрасте 17-30 лет. В миокарде определяли инфаркты различного срока давности, в сосудах – тяжелейшие атеросклеротические изменения и множественные тромбы.

По результатам этого исследования можно предположить, что практически полное голодание вело к быстрой потере веса вследствие расщепления собственных жиров, а затем и белков для образования высокоэнергетических ЖК, кетоновых тел и глюкозы (глюконеогенез из аминокислот), что способствовало поддержанию жизни узников. Однако в результате этого компенсаторного процесса возникал ацидоз и развивался тяжелейший атеросклероз с безболевыми ИМ, т. к. значительное уменьшение рН в организме снижает порог болевой чувствительности [32]. Был сделан вывод, что “не следует упрощать вопросы патогенеза артериосклероза <...> и сводить до рамок борьбы с ожирением и ограничением поступления холестерина...” [46].

Подводя итог, можно констатировать, что избыточное введение крысам животного белка без ХС или животного жира и маргарина изменяет КЩС плазмы крови в сторону ацидоза и сопровождается повышением уровня ХС в крови; введение кроликам ХС приводит к усиленному расщеплению эндогенного жира, что также способствует развитию ацидоза, нарушению липидного обмена и липоидозу. Полное голодание животных и людей усиливает распад жира, а позднее и белка, ведет к ацидозу, нарушению липидного обмена с развитием ГХС и атеросклероза.

Можно предположить, что в обычной жизни относительно избыточное потребление человеком животного жира и белка сопровождается сдвигом КЩС в кислую сторону и приводит к нарушению липидного обмена, развитию ГХС, атеросклероза, ИБС и т. д.

При прогрессирующей стенокардии и ИМ декомпенсированный ацидоз диагностирован в 58% случаев [47].

Однако надо отметить, что при атеросклерозе и ИБС окисление жира замедлено, и содержание кетоновых тел в крови снижено [48]. Следовательно, сдвиг КЩС в организме у больных ИБС атеросклеротического генеза связан не с кетоацидозом.

У больных ИБС вне стадии обострения наблюдается увеличение в крови содержания молочной кислоты в 2 раза по сравнению со здоровыми и уменьшение буферных оснований также в 2 раза [49]. Другие авторы отметили при атеросклерозе коронарных артерий вне стадии обострения повышение в крови уровня молочной кислоты в среднем на 23% по сравнению с контролем, при стенокардии напряжения и покоя – на 50%, при сочетании ИБС с приступами стенокардии и гипертонической болезнью с кризами – на 98%, при ИМ – на 68% [50]. У больных атеросклерозом мозговых сосудов

и цереброваскулярной недостаточностью в ~50% случаев имеет место декомпенсированный метаболический ацидоз: рН крови снижается до 7,26, а уровень молочной кислоты повышается в ~ 3 раза [51].

Сочетание атеросклероза с сахарным диабетом, как известно, увеличивает частоту ИМ в 3-5 раз, что, вероятно, связано с периодически наступающим кетоацидозом на фоне лактат-ацидоза.

На основании приведенных данных можно предположить, что атерогенное действие пищи связано с относительно избыточным длительным употреблением животного белка и развитием в организме в процессе его утилизации сдвига КЩС плазмы крови в сторону ацидоза, возникающего вследствие накопления молочной кислоты.

Известно, что метаболический ацидоз возникает при передозировке аминокислот при парентеральном питании [52]. Обнаружена также взаимосвязь кислотного сдвига КЩС крови и ГХС при введении кроликам азотистого соединения – гидроксида аммония (NH_4OH) [53]. При ежедневном через зонд введении по 40 мл 1% раствора гидроксида аммония уровень ХС в плазме крови постепенно возрастал до 250 мг%, а при увеличении дозы гидроксида аммония до 60-85 мл – до 350 мг%, соответственно. В работе подтверждается ацидоз, но не объясняется, почему он развивается при введении этого азотистого соединения. Наблюдали, что при введении гидроксида аммония происходит достоверное уменьшение щелочного резерва крови, определенного по методу Ван Слайка. При завершении введения NH_4OH аммониемия длилась всего несколько часов, а ацидоз обнаруживали через 24 ч и позже. Существует мнение, что гидроксид аммония является “отравляющим” веществом [54].

Можно предположить, что ацидоз в крови при длительном введении гидроксида аммония возникает в связи с гипераммониемией и токсическим действием аммиака из-за снижения резервной мощности функционирования орнитинового цикла образования мочевины. Давно установлено, что нейтрализация аммиака и синтез мочевины в основном происходят в печени. Но при гипераммониемии другие органы могут обезвреживать аммиак путем синтеза мочевины. При введении кроликам солей аммония наблюдался рост в ткани миокарда содержания аммиака, глутамина и мочевины [55]. Установлены синтез и выделение мочевины клетками миокарда у людей [55]. У части больных ИБС отмечено появление избытка мочевины в венозной крови миокарда, что рассматривается как компенсаторная перестройка азотистого обмена в сердечной мышце в ответ на недостаточную эффективность других механизмов нейтрализации аммиака, который является клеточным ядом. При обсуждении указанных положений подчерки-

вается, что этот защитный механизм выведения аммиака из сердца используется, когда обычные способы выведения уже не могут справиться с его притоком [56].

В норме орнитиновый цикл функционирует на ~ 60% от своей полной мощности. Запас мощности необходим для того, чтобы не возникала гипераммониемия при неизбежных колебаниях количеств потребляемого белка [32]. Иными словами, при относительно избыточном потреблении белка может развиваться гипераммониемия, сопровождающаяся токсическим действием аммиака. Аммиак блокирует активность ферментов окислительного декарбоксилирования α -кетокислот, окисление изоцитрата в 2-оксиглутарат в цикле трикарбоновых кислот [55], что, вероятно, в итоге ведет к накоплению молочной кислоты в клетках печени с изменением их рН [57].

Известно, что снижение рН внутри клеток и межклеточной жидкости ведет к ослаблению связи кислорода с гемоглобином в эритроцитах [32,58]. В такие клетки поврежденных тканей и, прежде всего, печени поступает больше кислорода, но он не усваивается ими и становится источником образования супероксидных радикалов [58,59]. Развивается перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембран органелл клеток печени и увеличивается нарушение обмена в клетках. В результате клетки печени продуцируют окисленные липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), а выведение молочной кислоты из клеток в кровь сопровождается развитием лактат-ацидоза.

При ацидозе уменьшается использование углеводов в организме [60]. Введение глюкозы внутривенно на фоне кислотного сдвига вызывает выраженную гипергликемию; снижение уровня глюкозы было замедленным. Ацидоз сопровождался нарушением липидного обмена, что проявлялось увеличением общей концентрации липидов в печени на 250% [61].

Вероятно, диагностированное нарушение толерантности к глюкозе у значительной части больных атеросклерозом и ИБС может косвенно свидетельствовать о наличии у них изменения КЩС крови в кислую сторону в момент исследования [62-64].

Сдвиг КЩС крови в сторону ацидоза вызывали у людей разного возраста для определения уровня адаптационных возможностей однократным введением хлористого аммония (125 мг/кг); при этом отмечали изменения на электрокардиограмме: снижения сегмента ST и зубца T у молодых в 3 случаях из 10, у пожилых – в 7 из 10, а у стариков – в 9 из 10. У 3 старых людей возникла предсердная и желудочковая экстрасистолия. Известно исходное снижение рН плазмы крови при старении [65].

При велоэргометрии на высоте нагрузки у больных с коронарным атеросклерозом незави-

симо от стадии заболевания имел место компенсированный и субкомпенсированный метаболический ацидоз [66], что свидетельствует о нарушении обменных процессов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза.

Установлена взаимосвязь сдвига КЩС организма в сторону ацидоза и нарушения сократительной функции миокарда при отсутствии сердечной недостаточности [7,67].

Таким образом, относительно избыточное употребление животного белка ведет к гиперамониемии, токсическому действию аммиака

на активность ферментов в цикле трикарбоновых кислот клеток печени. В результате в клетках накапливается молочная кислота, а закисление цитоплазмы способствует избыточному поступлению кислорода из крови в клетки. Кислород провоцирует образование свободных радикалов, ведущих к образованию ПОЛ мембран органелл клеток. Клетки печени вырабатывают окисленные ЛОНП, что служит иницирующим фактором развития атеросклероза. Накопление молочной кислоты в плазме крови также способствует его развитию.

Литература

1. Уайт П. Распространение коронарной болезни в США по 25-летним интервалам за последнее столетие (1866, 1891, 1959, 1966). В сб.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии 1967; 26-31.
2. Seftel H.C. The rarity of coronary heart disease in South African blacks. S Afr med J 1978; 54(3): 99-105.
3. Bertrand Ed. Le coeur noir africain. Ann Cardiol Angéiol 1987; 36(10): 533-6.
4. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза. Москва 1987; вып. 2: 37, 67 стр.
5. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiology studies on coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Am J Cardiol 1977; 39(2): 244-52.
6. Репин В.С., Смирнов В.Н. Лечение атеросклероза. В кн.: Фундаментальные науки против атеросклероза. Москва 1989; 41-56.
7. Gotto Y. Atherosclerosis in Japan. Atheroscl Rev 1977; 2: 201-5.
8. Huchard H. Traité clinique des maladies du coeur et des vaisseaux. Paris 1893; 79.
9. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии артериосклероза (атеросклероза). Русс врач 1915; 14(9): 207-11.
10. Климов А.Н., Липовецкий Б.М. Быть или не быть инфаркту. Москва "Медицина" 1981; 77 с.
11. Игнатовский А.И. К вопросу о влиянии животной пищи на организм кроликов. Известия Императорской военно-медицинской академии 1908; 16: 154-63.
12. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Ю.А.Владимиров, Коган Э.М. Холестериноз (Холестерин мембран. Теоретические и клинические аспекты). Москва "Медицина" 1983; 350 с.
13. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва "Медицина" 1965; 615 с.
14. Malmros H, Wigand G. Atherosclerosis and deficiency of essential fatty acids. Lancet 1959; 2: 749-51.
15. Недзвецкий С.В. Выступление в прениях. Труды конференции. Атеросклероз. Москва 1953; 150-1.
16. Sullivan IF. The effect of protein ingestion on alimentary lipemia. Am J Med Sci 1962; 243(6): 770-4.
17. Carrol KK. The role of dietary proteins in hypercholesterolemia and atherosclerosis. Lipids 1978; 13(5): 360-5.
18. Смолянский Б.Л. Влияние на организм избытка белка в питании. В кн.: Алиментарные заболевания 1979; 69-72.
19. Stallones RA. The rise and fall of ischemic heart disease. Sci Am 1980; 243(5): 53-9.
20. Carroll KK. Dietary protein in relation to plasma cholesterol levels and atherosclerosis. Nutr Rev 1978, 36: 1-5.
21. Мещерякова В.А., Самсонов В.А., Парамонова Э.Г. и др. Значение качественного состава пищевых белков в диетотерапии больных ишемической болезнью сердца. Вопр пит 1985; 6: 3-6.
22. Аронов Д.М., Егян Е.А. Сравнительная оценка характера питания здоровых, лиц с доклинической стадией ишемической болезни сердца и больных с выраженной ишемической болезнью сердца. Кардиология 1991; 6: 61-4.
23. Huff MW, Hamilton RMG, Carroll KK. Plasma cholesterol levels in rabbits fed low fat cholesterol-free semipurified diets: effects of dietary proteins, protein hydrolysates and amino acid mixtures. Atherosclerosis 1977; 28: 187-95.
24. Carroll KK. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effects of dietary protein. Fed Proc 1982; 41(11): 2792-6.
25. Kritchevsky D, Tepper SA, Czarneski TC, et al. Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets. Beef protein and textured vegetable protein. Atherosclerosis. In press. — цит. по Carroll K.K., 1982.
26. Sirtori CR, Gatti E, Kritchevsky D. Clinical experience with the soybean protein diet in the treatment of hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1979; 32: 1645-58.
27. Wolfè BM, Giovanetti P, Cheng DCh, et al. Soy protein lowers both triglycerides and cholesterol in hyperbetaipoproteinemic men. Circulation 1980; 62(Suppl III): 227.
28. Шорохов Ю.А. Изменения липидов сыворотки крови и состава β -липопротеинов при малобелковом питании. Вопр пит 1969; 2: 16-9.
29. Ильинский Б.В. Профилактика, ранняя диагностика и лечение атеросклероза. Москва 1977; 165 с.
30. Burslem J, Schonfeld G, Howald MA, et al. Plasma apoprotein and lipoprotein lipid levels in vegetarians. Metab Clin Exp 1978; 27: 711-9.
31. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза. В кн.: Превентивная кардиология 1977; 266-322.
32. Николаев А.Я. Биологическая химия. Москва "МИА" 1998; 495 с.
33. Капланский С.Я. Кислотно-щелочное равновесие. БМЭ 1959; 12: 857-62.
34. Петровский К.С. Овощи. БМЭ 1961; 21: 414-9.
35. Меньшиков В.В. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Москва "Медицина" 1982; 560 с.
36. Паутс В.М. Об углеводном обмене и кислотно-щелочном равновесии в зависимости от питания у лиц физического и умственного труда в Эстонской ССР. Вопр пит 1984; 5: 19-21.
37. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-9.
38. Дим Курт. Антиоксиданты: возможности применения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Pharmedicum 1996, 2: 15-7.

39. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999, 1: 4-10.
40. Синеок Л.Л., Медовар Б.Я. Влияние различного уровня белка в пище на возрастные особенности азотистого обмена и кислотно-щелочного равновесия. В сб.: 3-й Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров. Киев 1976; 141-4.
41. Григоров Ю.Г., Синеок Л.Л. Влияние жиров различной природы на кислотно-щелочное равновесие у животных разного возраста. Вопр пит 1983; 6: 51-5.
42. Бало Й. Кормление кроликов водной взвесью холестерина. В сб.: Атеросклероз. Москва 1961; 98-104.
43. Николаева Е.Н. Влияние некоторых форм артериальных гипертензий на атеросклероз. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1970.
44. Недзвецкий С.В., Дубова А.С. О гиперхолестеринемии у голодающих животных. Арх патол 1950; 5: 34-8.
45. Якубовская В.И. Влияние голодания на обмен холестерина. Бюлл эксп биол мед 1960; 8: 87-9.
46. Блага Ф. О патогенезе артериосклероза. Арх патол 1963; 11: 13-21.
47. Синдеева М.Н., Давыдова М.В., Зайцева Л.А. Кислотно-щелочное состояние крови больных ИБС с аритмиями до и после лечения верапамилом. В сб.: Материалы областн. конф. кардиологов и терапевтов. Курск 1996; 144-7.
48. Сидельникова Т.Я. Содержание кетоновых тел в крови у больных атеросклерозом и изменение их содержания под влиянием лечения. В сб.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. Москва 1956; 176-84.
49. Панченкова Л.А. Изменение показателей кислотно-щелочного состояния у больных гипертонической болезнью и хронической коронарной недостаточностью при эргометрии. В сб.: Результаты экспериментальных и клинических исследований. Москва 1976; 56-7.
50. Боринский Ю.Н., Шляпников В.Н. Ионы водорода, важнейшие окислительно-восстановительные системы и жиры в проблеме атеросклероза и ИБС. Кардиология 1981; 21(5): 82-5.
51. Шкробот С.И. Изменения кислотно-щелочного равновесия крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Врач дело 1980; 8: 66-70.
52. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Показатели кислотно-щелочного состояния. Биохимические анализы в клинике (справочник). Москва "МИА" 1998; 246-54.
53. Banga J, Schuler D, Laszlo J. Change of elastase inhibitor in the blood of ammonium hydroxide treated rabbits. Acta Physiol Acad Sci Hung 1954; 1-2(5): 1-6.
54. Baló J. Die mit Ammoniumhydroxydvergiftung erzeugbare experimentelle Arteriosklerose. Frankf Ztschr F Pathol 1938; 52(2): 205-20.
55. Смирнов В.Н., Асафов Г.Б., Черпаченко Н.М. и др. Нейтрализация аммиака и синтез мочевины в сердечной мышце. В кн.: Метаболизм миокарда. Москва 1975; 123-57.
56. Чазов Е.И. Обсуждение. В кн.: Метаболизм миокарда. Москва 1975; 145-57.
57. Lowenstein JM. Ammonia Production in Muscle and Other Tissues: the Purine Nucleotide Cycle. Physiol Rev 1972; 52: 382-414.
58. Culcasi M, Pietri S, Cozzone PJ. Use of 3,3,5,5-Tetramethyl-1-pyrroline-1-oxid spin trap for the continuous flow ESR monitoring of hydroxyl radical generation in the ischemic and reperfused myocardium. Biochem Biophys Res Commun 1989; 164(3): 1274-80.
59. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. Clin. Res. 1987, 35; 1: 13-20.
60. Василенко В.Х. Ацидоз. БМЭ 1957; 2: 1250-1.
61. Долгова З.Я. Изменение углеводного и жирового обмена в организме при разных типах кормления животных. В кн.: Вопросы биологической и медицинской химии. Иваново 1968; 37-9.
62. Epstein FH. Hyperglycemia: a risk factor in a coronary heart disease. Circulation 1967; 36(3): 609-19.
63. Островская Т.П. Нарушенная толерантность к углеводам и ишемическая болезнь сердца. В сб.: Эпидемиология ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Москва 1971; 79-101.
64. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Бабин В.П., Малютина С.К. Распространенность ишемической болезни сердца у лиц с гиперинсулинемией (популяционное исследование). Кардиология 2001; 1: 12-5.
65. Коркушко О.В., Белый А.А., Фелько Г.П. Возрастные особенности реакции сердечно-сосудистой системы на изменение кислотно-основного состояния. Врач дело 1985; 11: 60-4.
66. Кугаевская А.А. Кислотно-щелочное равновесие и сердечный выброс в условиях физической нагрузки у больных ранними стадиями сердечной недостаточности. В сб.: Современные методы исследований в кардиологии. Москва 1974; 148-51.
67. Гольберг Я.С. Сократительная функция миокарда и ее взаимоотношение со сдвигами кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных облитерирующим эндартериитом. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 1983.
68. Уилкоккс БДж, Уилкоккс ДКр, Судзуки Макото. Программа жизни острова Окинава. Москва 2005; 540 стр.

Поступила 01/06-2009

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ РАСТЕНИЙ

УДК 633.16: 537.87

DOI 10.21685/2307-9150-2019-4-1

О. М. Соболева, Е. П. Кондратенко, А. С. Сухих

ПРОФИЛЬ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРОРОСТКОВ ЯЧМЕНЯ ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМИ ВОЛНАМИ СВЕРХВЫСОКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА

Аннотация.

Актуальность и цели. Механизм действия электрофизических факторов стимулирования семян растений до сих пор не изучен. Исследовали характер влияния электромагнитного поля сверхвысокой частоты на профиль высших жирных кислот в хлороформном экстракте проростков ярового ячменя.

Материалы и методы. Объектом исследований являлись проростки ярового ячменя сорта Никита. Варианты эксперимента: контроль, нативные семена без электромагнитной обработки; электромагнитное облучение сухих семян мощностью 0,42 кВт, частотой 2,45 ГГц, с экспозицией 11 с. После проращивания навески из всех анатомических частей проростков экстрагировали смесью хлороформа и *n*-гексана, в которой методом газовой хроматографии определяли содержание жирных кислот.

Результаты. Зарегистрирована органный специфичность: в листьях и корнях преобладающими среди предельных жирных кислот являются пальмитиновая, стеариновая, бегеновая и лигноцериновая кислоты, в эндосперме и оболочках зерновки – пальмитиновая и стеариновая кислоты. Олеиновая и линолевая кислоты преобладают среди непредельных жирных кислот во всех органах проростка. Жирнокислотный профиль липидов листьев и корней носит насыщенный характер, а эндосперма и оболочки – ненасыщенный. После воздействия ЭМП СВЧ усиливается образование длинноцепочечных жирных кислот; происходит синтез *de novo* трикозановой, эйкозеновой, изомера линолевой кислоты (в листьях), миристолеиновой, ацетэруковой и изомера линолевой кислоты (в корнях), миристолеиновой, эйкозацидиеновой (в эндосперме), маргариновой, генэйкозановой, ацетэруковой, эйкозацидиеновой кислот (в оболочках).

Выводы. Получены новые данные о механизме действия электромагнитного поля сверхвысокой частоты на семена и проростки злаков. Предполагается важная роль высших жирных кислот в реализации защитных механизмов растительной клетки в ответ на электромагнитное воздействие.

Ключевые слова: ячмень, проростки, электромагнитное поле СВЧ, жирные кислоты, ГХ-МС.

PROFILE OF HIGHER FATTY ACIDS OF BARLEY SEEDS AFTER PROCESSING BY ELECTROMAGNETIC WAVES OF THE MICROWAVE RANGE

Abstract.

Background. The mechanism of action of electrophysical factors stimulating plant seeds has not yet been studied. The nature of the influence of the electromagnetic field of ultrahigh frequency on the profile of higher fatty acids in chloroform extract of spring barley seedlings was investigated.

Materials and methods. The object of research was sprouts of spring barley varieties Nikita. Variants of the experiment: control, without treatment; electromagnetic irradiation of dry seeds with a power of 0,42 kW, a frequency of 2,45 GHz, with an exposure of 11 seconds. After germination, the sample was extracted from all anatomical parts of the seedlings with a mixture of chloroform and *n*-hexane, in which the fatty acid content was determined by gas chromatography.

Results. Was organ specificity: in the leaves and roots prevalent among limiting fatty acids are palmitic, stearic, behenic and lignocerine acid in the endosperm, in the shell of the grain – palmitic and stearic acids. Oleic and linoleic acids predominate among unsaturated fatty acids in all organs of the seedling. The fatty acids profile of leaf and root lipids is saturated, and the endosperm and bran are unsaturated. After exposure to EMF microwave amplifies the formation of long-chain fatty acids; there is a synthesis *de novo* tricosanoic, eicosenoic acids, isomer of linoleic acid (in the leaves), myristoleic, nervonic acids and isomer of linoleic acid (in roots), myristoleic, eicosadienoic acids (in the endosperm), margarine, heneicosanoic, nervonic, eicosadienoic acids (in the shells of the grain).

Conclusions. New data on the mechanism of action of the electromagnetic field of ultrahigh frequency on seeds and seedlings of cereals obtained. The important role of higher fatty acids in the protective mechanisms of plant cells in response to electromagnetic action is assumed.

Keywords: barley, seedlings, electromagnetic microwave field, fatty acids, gas chromatography with mass spectrometric detection.

Введение

Изменения в семенах, сопровождающие процессы прорастания и индуцируемые физическими факторами различного генеза, вызывают интерес исследователей [1–2]. Однако понимание механизмов появления всходов ограничено сложностью архитектуры семян и различных пространственно-временных отношений между происходящими в семени процессами [3]. Клетки зародыша, выходящего из покоя, обеспечиваются энергией и пластическими веществами, получаемыми в ходе митохондриальных окислительно-восстановительных реакций [4], в которые вовлечена группа первичных метаболитов – белков, жиров, углеводов. Запасные липиды имеют преимущества перед углеводами и белками: они не растворяются в воде и клеточном соке, в реакции в водной среде не вступают, поэтому существенно не изменяют физико-химические свойства цитоплазмы. Следовательно, при прорастании семян липиды являются более стабильным источником питания по сравнению с другими первичными метаболитами. Этот вывод косвенно подтверждается и тем фактом, что зародыш семени злаков, по сравнению с другими частями зерновки, содержит относительно большое количество липидов.

В растительной клетке содержатся жирные кислоты (ЖК), входящие в состав мембранных липидов, а также комплекс ферментов для их биосинтеза. По данным ряда авторов, основными жирными кислотами в зерновых являются пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты [5–6]. Установлено, что в семенах данной группы растений доминирующими жирными кислотами являются непредельные – их суммарное содержание в 3,5 раза превышает сумму предельных кислот.

Электромагнитные поля сверхвысокой частоты (ЭМП СВЧ) находят широкое применение в растениеводстве: данный электрофизический фактор прерывает покой семян, повышает их всхожесть, обеззараживает их поверхность [7]. В то же время известно, что ЭМП СВЧ может быть индуктором окислительных процессов, таких как перекисное окисление липидов. Количество публикаций, отражающих особенности жирового обмена при прорастании семени, недостаточно [8], как и тех, в которых отражены особенности и механизмы изменения жирнокислотного состава в семенах после воздействия на них микроволнового излучения [9]. Остается открытым вопрос об изменении состава и количественного содержания жирных кислот при прорастании семян и развитии проростков под влиянием ЭМП СВЧ.

Целью исследований явилось изучение влияния ЭМП СВЧ на профиль высших жирных кислот в проростках ячменя.

Материалы и методы

Объектом исследований являлись проростки ярового ячменя сорта Никита. Схема эксперимента включала в себя два варианта: контроль, без обработки; электромагнитное облучение сверхвысокими частотами мощностью 0,42 кВт, частотой 2,45 ГГц, с экспозицией 11 с.

После обработки сухих семян и проращивания в водной культуре до семидневного возраста навески из всех анатомических частей проростков (листья с колеоптилем (в дальнейшем по тексту – листья), корни, эндосперм, оболочки) экстрагировали смесью хлороформ:н-гексан по методике [10]. Затем аликвоту образца отдували аргоном почти досуха. К остатку добавляли 500 мкл 3 %-го раствора H_2SO_4 в метаноле и 100 мкл толуола. К полученному раствору добавляли внутренний стандарт (5 мкг метилундеcanoата). Затем образец нагревали при 90 °С в течение часа. Далее проводили экстракцию 700 мкл гексана (тремя порциями). Объем отобранной гексановой фракции концентрировали отдувкой растворителя до объема около 50 мкл. Полученную пробу, содержащую жирные кислоты в виде метиловых эфиров, использовали для анализа. Анализ проводили на хроматомасс-спектрометре Agilent 7000B (США). Объем пробы 2 мкл, ввод без деления потока. Колонка: ZB-WAX, 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм. Условия хроматографирования: Oven Program при 100 °С от 0 мин, затем нагрев со скоростью 7 °С/мин до 260 °С – 10 мин, скорость потока – 1,2 мл/мин. Идентификацию осуществляли по масс-спектрам (библиотека масс-спектров NIST 02.L) и индексам удерживания. Расчет массового содержания метиловых эфиров кислот производили относительно известного количества метилундеcanoата (внутренний стандарт). Калибровка выполнена с использованием стандартных образцов (Sigma-Aldrich), состоящих из цепей различной длины и насыщенности (8:0, 16:0, 8:1, 20:4, 22:6). Все измерения проведены в трехкратной биологической и

трехкратной аналитической повторностях; в таблицах приведены средние. Полученные результаты обработаны статистически – достоверность отличий по сравнению с контролем находили по *F*-критерию при уровне значимости 0,05 (в таблицах достоверные различия обозначены знаком *).

Результаты и обсуждение

Исследование биохимических изменений, происходящих при действии ЭМП СВЧ на растение, позволяет понять механизмы электрофизического воздействия на живые организмы. В недавних исследованиях показано влияние электромагнитного поля в микроволновом диапазоне на кластеры воды и полимеров, с последующей возможной деструкцией полимерной цепи [11] – подобные процессы могут протекать и в живых системах. С другой стороны, накопление длинноцепочечных ЖК имеет решающее значение для многих биологических процессов в растениях и формирует их адаптационные возможности [12]. Жирные кислоты в составе липидов являются основными структурными компонентами клеточных мембран клетки, при этом они не только выполняют структурную функцию, но и активно регулируют различные биологические процессы, в частности, за счет координирующей роли в ориентации и взаимодействии белков [13].

В нашей работе обработка семян ячменя в течение 11 с при выбранном режиме стимулирует рост и развитие растений. Известно, что вода является средой, с помощью которой микроволновая энергия переходит в тепловую, а полисахариды обладают диэлектрической дисперсией, следовательно, именно вода является посредником передачи тепловой энергии биологической системе [11].

Результаты исследований жирнокислотного состава надземной и подземной частей проростков ячменя, а также эндосперма и оболочек зерновки после обработки семян ЭМП СВЧ представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Профиль высших жирных кислот в листьях и корнях проростков ячменя после обработки ЭМП СВЧ, %

Жирная кислота	Листья		Корни	
	контроль	ЭМП СВЧ	контроль	ЭМП СВЧ
1	2	3	4	5
Насыщенные				
Миристиновая C14:0	1,675	1,518	2,076	1,039
Пентадекановая C15:0	0,824	1,113*	1,242	1,055*
Пальмитиновая C16:0	45,127	21,252*	40,280	52,652*
Маргариновая C17:0	0,374	0,477*	0,432	0,271*
Стеариновая C18:0	5,216	5,568	13,627	4,845
Арахидиновая C20:0	3,190	3,935*	1,972	2,093
Бегеновая C22:0	5,314	7,181	4,474	5,311
Трикозановая C23:0	–	0,893*	0,923	0,964
Лигноцериновая C24:0	4,924	6,551	8,475	12,232

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Гексакозановая C26:0	7,348	20,357	3,384	2,859
9-метил тетрадекановая Me 9-C14:0	0,174	0,328	0,224	0,211
Сумма насыщенных ЖК	74,166	69,173	77,109	83,532
Мононенасыщенные				
Миристолеиновая C14:1	0,254	0,586	–	0,225
Пальмитолеиновая C16:1	2,824	3,112	3,052	0,754
Гептадекамоноеновая C17:1	0,205	0,312*	0,209	0,423*
Олеиновая 18:1	6,394	6,982	5,298	7,101
Эйкозеновая C20:1	–	0,655*	0,361	0,543
Ацетэруковая C24:1	0,528	0,774	–	0,724
Полиненасыщенные				
Линолевая C18:2	7,756	8,532	10,935	5,191
Изомер линолевой кислоты C18:2	–	0,454	–	0,438
Линоленовая C18:3	7,873	9,420	3,036	1,069
Сумма ненасыщенных ЖК	25,834	30,827	22,891	16,468

Примечание. * Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Профиль высших жирных кислот в эндосперме и оболочке зерновки проростков ячменя после обработки ЭМП СВЧ, %

Жирная кислота	Эндосперм		Оболочка	
	контроль	ЭМП СВЧ	контроль	ЭМП СВЧ
1	2	3	4	5
Насыщенные				
Миристиновая (C14:0)	0,341	0,268	0,590	0,478
Пентадекановая (C15:0)	0,093	0,126*	0,213	0,151*
Пальмитиновая (C16:0)	42,079	0,410*	35,126	30,644
Маргариновая (C17:0)	0,098	–	–	0,098
Стеариновая (C18:0)	5,253	5,679	1,887	1,754
Арахидиновая (C20:0)	0,197	0,347	0,343	0,468*
Генэйкозановая (C21:0)	0,021	–	–	0,051
Бегеновая (C22:0)	0,438	0,347	0,390	0,843*
Трикозановая (C23:0)	0,066	1,149*	0,118	0,162*
Лигноцерининовая (C24:0)	0,574	0,126*	0,390	0,668
Гексакозановая (C26:0)	0,215	0,535	0,189	0,304
9-метил тетрадекановая (Me 9-C14:0)	0,015	0,048	0,024	0,025
Сумма насыщенных ЖК	49,390	9,035	39,270	35,646

1	2	3	4	5
Мононенасыщенные				
Миристолеиновая С14:1	–	0,032	0,036	0,035
Пальмитолеиновая С16:1	0,453	4,373*	0,272	0,320
Олеиновая 18:1	4,031	83,271	9,295	11,414*
Эйкозеновая С20:1	0,162	0,048	0,284	0,360
Ацетэруковая С24:1	0,106	1,258	–	0,209
Полиненасыщенные				
Линолевая С18:2	44,936	1,479	49,651	50,184
Эйкозациеновая С20:2	–	0,079	–	0,110
Линоленовая С18:3	0,922	0,425	1,192	1,722
Сумма ненасыщенных ЖК	50,610	90,965	60,730	64,354

Примечание. * Различия достоверны при $p \leq 0,05$.

Несмотря на большое разнообразие идентифицируемых ЖК, лишь немногие из них играют ключевую роль в обмене веществ, что выражается в их процентном содержании. В растущих органах проростка (листья и корни) наибольшее содержание (более 5 %) отмечается для таких насыщенных жирных кислот, как пальмитиновая, стеариновая, бегеновая и лигноцериновая, однако в эндосперме и оболочках зерновки число значимых ЖК существенно снижается – к ним можно отнести лишь пальмитиновую и стеариновую кислоты. Из ненасыщенных ЖК преобладают олеиновая и линолевая кислоты – эта тенденция характерна для всех изучаемых органов проростка.

Жирнокислотный профиль липидов листьев и корней имеет насыщенный характер, а эндосперма и оболочки – ненасыщенный, причем в опытном варианте степень ненасыщенности растет. Прибавка к контролю непредельных ЖК в эндосперме составила 79,7 и 6,0 % в оболочке. Среди ненасыщенных жирных кислот максимального содержания достигает линолевая кислота (С18:2), играющая существенную роль в обменных процессах.

Электромагнитное поле оказывает существенное влияние на концентрацию отдельных жирных кислот в анатомических частях проростков ячменя. В листьях содержание пальмитиновой кислоты снижалось на 52,9 % относительно контроля. В то же время в этом органе происходит увеличение концентрации таких насыщенных жирных кислот, как бегеновой (С22:0) на 35,1 %, лигноцериновой (С24:0) – на 33,0 %, стеариновой (С18:0) – на 6,7 %, по сравнению с контрольными значениями. Помимо этих жирных кислот обнаружено существенное увеличение концентрации гексакозановой (С26:0) – в 2,8 раза.

Под влиянием ЭМП СВЧ в разных органах проростков ячменя отмечен биосинтез *de novo* целого ряда жирных кислот, как предельных, так и непредельных: трикозановой, эйкозеновой, изомера линолевой кислоты (в листьях), миристолеиновой, ацетэруковой и изомера линолевой кислоты (в корнях), миристолеиновой, эйкозациеновой (в эндосперме), маргариновой, генэйкозановой, ацетэруковой, эйкозациеновой кислот (в оболочках).

После воздействия ЭМП СВЧ усиливается образование длинноцепочечных ЖК. Известно, что удлинение углеводородной цепи происходит при участии ферментов элонгаз [14]. Можно предположить, что ЭМП СВЧ стимулирует активность этого фермента, что приводит к повышению содержания длинноцепочечных насыщенных жирных кислот.

Под влиянием электромагнитных полей выявлено накопление в значимых концентрациях ненасыщенных жирных кислот в листьях на 19,3 %, в эндосперме – на 79,7 %, в корнях – на 28,1 %, в оболочках – на 6,0 %, по сравнению с необработанными проростками.

Значительные биохимические изменения происходят в эндосперме. Из мононенасыщенных увеличивается содержание олеиновой кислоты в 20,7 раза, пальмитолеиновой – в 9,7 раза, ацетэруковой – в 11,9 раза, из полиненасыщенных значительно изменяется линолевая: ее содержание снизилось в 30,4 раза по сравнению с контрольным вариантом.

Физические свойства мембран определяются соотношением между насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами в составе липидов, составляющих мембраны. Например, степень ненасыщенности меняется в процессе закаливания озимых культур к морозу [15]. Между увеличением длины цепи ЖК, ростом ненасыщенности и увеличением температуры точки плавления липидов зафиксирована прямая взаимосвязь. Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о влиянии ЭМП СВЧ на повышение активности ферментов десатураз. Видимо, изменение концентрации высших ЖК под влиянием электромагнитных полей сверхвысокой частоты является следствием метаболической саморегуляции, в результате которой при уменьшении суммы насыщенных высших жирных кислот увеличивается сумма ненасыщенных жирных кислот, и наоборот. Так, сумма предельных ЖК уменьшается у опытных растений, по сравнению с контрольными, в следующих органах: в листьях – на 6,7 %, в эндосперме – в 5,5 раза, в оболочках – на 9,2 %; в корнях, напротив, увеличивается на 8,3 %.

Если до обработки электромагнитным полем сумма насыщенных высших жирных карбоновых кислот в листьях составляла 74,166 %, а ненасыщенных – 25,834 %, то после воздействия микроволнами доля насыщенных ЖК уменьшилась на 6,7 % и увеличилась сумма ненасыщенных на 19,3 %. Обратная ситуация наблюдалась в корнях проростков ячменя. В контроле суммы насыщенных и ненасыщенных ЖК находились примерно на том же уровне, что и в листьях (77,109 и 22,891 % соответственно), однако после облучения микроволнами содержание насыщенных ЖК увеличилось на 8,3 %, а ненасыщенных уменьшилось на 28,1 %.

В работе зарегистрировано резкое повышение содержания в листьях гексаказановой жирной кислоты (в 2,8 раза), миристолеиновой (в 2,3 раза) и снижение пальмитиновой кислоты (в 2,1 раза) после обработки ЭМП СВЧ. В корнях в отличие от надземной части проростков наблюдается уменьшение количества миристиновой (в 2,0 раза), стеариновой (в 2,8 раза), пальмитолеиновой (в 4,0 раза), линолевой (в 2,1 раза) и линоленовой (в 2,9 раза) кислот и увеличение гептадекамоноеновой кислоты (в 2,0 раза). Этот факт, а также снижение суммы ненасыщенных ЖК подчеркивают разную роль ассимилирующей и всасывающей систем проростка ячменя в реализации адаптивных процессов в ответ на воздействие ЭМП СВЧ на семя. Изменение пропорции

между содержанием предельных и непредельных жирных кислот в корнях проростка при действии ЭМП СВЧ на семя может являться результатом деградации полиненасыщенных ЖК. В свою очередь, данный факт можно объяснить развитием окислительного стресса в результате перекисного окисления липидов и низкой эффективностью антиоксидантной системы. Можно предположить, что изменение в содержании длинноцепочечных жирных кислот формирует ответную реакцию на микроволновое воздействие.

Считается, что ЖК с нечетным числом атомов редко встречаются в мире эукариот и являются в основном принадлежностью бактерий [16]. Однако многочисленные работы свидетельствуют об обратном [17]. Так, например, в муке, полученной из семян гнетума, обнаружены такие жирные кислоты, как тридекановая (C13:0), пентадекановая (C15:0), гептадекановая (C17:0), генейкозановая кислота (C21:0) и трикозановая (C23:0). В нашей работе также идентифицированы почти все эти жирные кислоты, за исключением тридекановой. Также необходимо отметить наличие ненасыщенной кислоты с одной двойной связью – гептадекамоноеновой (C17:1), присутствующей только в развивающихся частях проростка – его надземной и подземной части. Однако в эндосперме и оболочках присутствует такой представитель ЖК с нечетным числом углеродных атомов, как генэйкозановая кислота, отсутствующая в листьях и корнях.

Количественный и качественный состав ЖК с нечетным числом атомов углерода зависит как от органа проростков, так и влияния ЭМП СВЧ. Так, максимальное содержание среди ЖК с нечетным числом атомов отмечено для пентадекановой кислоты (C15:0), детектированной в экстракте корней проростка ячменя, ее количество составляет 1,242 %. Минимальное содержание среди ЖК этой группы зафиксировано для генэйкозановой кислоты, значения которой колеблются в пределах 0,021–0,051 %. Разница между контрольными и опытными вариантами по количеству ЖК с нечетным числом атомов составляет для разных ЖК от 4,4 % (трикозановая кислота в корнях) до двукратного увеличения (гептадекамоноеновая кислота в корнях); другие варианты колеблются от 15,1 % (пентадекановая кислота в корнях) до 52,2 % (гептадекамоноеновая кислота в листьях). Обработка семян ячменя электромагнитным полем СВЧ приводит к преимущественному увеличению ЖК с нечетным числом атомов (в листьях и оболочках проростка) либо к разнонаправленным процессам распада-накопления (в корнях и эндосперме).

Заключение

Электромагнитное поле оказывает существенное влияние на качественный и количественный состав высших жирных кислот в анатомических частях проростков ячменя. После СВЧ-обработки отмечен биосинтез *de novo* целого ряда жирных кислот, как предельных, так и непредельных: в листьях – трикозановой (C23:0), эйкозеновой кислот (C20:1), изомера линолевой кислоты (C18:2); в корнях – миристолеиновой (C14:1), ацетэруковой кислот (C24:1) и изомера линолевой кислоты (C18:2); в эндосперме – миристолеиновой (C14:1) и эйкозодиеновой (C20:2) кислот; в оболочках – маргариновой (C17:0), генэйкозановой (C21:0), ацетэруковой (C24:1), эйкозодиеновой (C20:2) кислот. Отмечается резкое повышение содержания в листьях гексакозановой жирной кислоты (в 2,8 раза), миристолеиновой (в 2,3 раза) и снижение пальмитино-

вой кислоты (в 2,1 раза) после обработки ЭМП СВЧ. В корнях наблюдается уменьшение количества миристиновой (в 2,0 раза), стеариновой (в 2,8 раза), пальмитолеиновой (в 4,0 раза), линолевой (в 2,1 раза) и линоленовой (в 2,9 раза) кислот и увеличение гептадекамоноеновой кислоты (в 2,0 раза).

ЭМП СВЧ приводит к увеличению концентраций ненасыщенных жирных кислот в листьях на 19,3 %, в эндосперме – на 79,7 %, в корнях – на 28,1 %, в оболочках – на 6,0 %, по сравнению с контрольным вариантом.

В проростках ячменя обнаружены такие насыщенные жирные кислоты, как пентадекановая (C15:0), маргариновая (C17:0), генэйкозановая (C21:0), трикозановая (C23:0) кислоты; зарегистрирован представитель непредельных жирных кислот с нечетным числом атомов – гептадекамоноеновая (C17:1) кислота.

Таким образом, исследование влияния ЭМП СВЧ на профиль жирных кислот позволило получить новые сведения об эффектах влияния данного электрофизического фактора на семена злаков и изменения, сопровождающие их прорастание. Определение общего количества насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также изменение концентрации индивидуальных кислот позволяет предположить важную роль этих высокомолекулярных соединений в защитных механизмах растительной клетки в ответ на электромагнитное воздействие. Определение жирных кислот может быть полезным при контроле воздействия микроволн на живые организмы.

Библиографический список

1. **Рогожин, В. В.** Физиолого-биохимические механизмы прорастания зерновок пшеницы / В. В. Рогожин, Т. В. Рогожина // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2011. – № 8 (82). – С. 17–21.
2. **Исаев, А. В.** Исследование влияния степени неравномерности нагрева семян рапса в электромагнитном поле сверхвысокой частоты на их энергию прорастания и всхожесть / А. В. Исаев, А. В. Бастрон, В. С. Яхонтова // Вестник КрасГАУ. – 2016. – № 4 (115). – С. 131–137.
3. **Bove, J.** Functional genomics in the study of seed germination / J. Bove, M. Jullien, P. Grappin // Genome Biol. – 2011. – Vol. 3. – P. 1002–1005. – DOI 10.1186/gb-2001-3-1-reviews1002.
4. **Обручева, Н. В.** Переход от гормональной к негормональной регуляции на примере выхода семян из покоя и запуска прорастания / Н. В. Обручева // Физиология растений. – 2012. – № 4. – С. 591–600.
5. **Kan, A.** Characterization of the Fatty Acid and Mineral Compositions of Selected Cereal Cultivars from Turkey / A. Kan // Rec. Nat. Prod. – 2015. – Vol. 9. – P. 124–134.
6. **Ostermann, A. I.** Determining the fatty acid composition in plasma and tissues as fatty acid methyl esters by gas chromatography – A comparison of different derivatization and extraction procedures / A. I. Ostermann, M. Müller, I. Willenberg, N. H. Schebb // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. – 2014. – Vol. 91. – P. 235–241. – DOI 10.1016/j.plefa.2014.10.002.
7. **Соболева, О. М.** Динамика численности микроорганизмов на поверхности зерновок ржи и ячменя после электромагнитной обработки / О. М. Соболева // Достижения науки и техники АПК. – 2018. – Т. 32, № 9. – С. 21–23. – DOI 10.24411/0235-2451-2018-10905.
8. Electrolyte leakage and fatty acid changing associated with seed germination in accelerated aging sweet pepper seeds / P. Kaewnareea, S. Vichitphan, P. Klanrit, B. Siri, K. Vichitphan // Journal of Biotechnology. – 2008. – Vol. 136. – P. 147–169.

9. **Nosenko, T.** Effect of rape seeds microwave pretreatment on the composition and antioxidative properties of press rape oil / T. Nosenko, I. Levchuk, V. Nosenko, T. Koroluk // *Ukrainian Food Journal*. – 2016. – Vol. 5. – P. 7–15.
10. **Захарова, Ю. В.** Хроматографический анализ жирных кислот клеточных стенок бифидобактерий с различной гидрофобностью / Ю. В. Захарова, А. С. Сухих // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2015. – Т. 15, № 6. – С. 776–783.
11. О возможном механизме воздействия микроволнового излучения на биологические макромолекулы / В. Н. Никифоров, А. В. Иванов, Е. К. Иванова, К. П. Тамаров, Б. Л. Оксенгендлер // *Биофизика*. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 255–258.
12. **Raffaele, S.** Very long chain fatty acid and lipid signaling in the response of plants to pathogens / S. Raffaele, A. Leger, D. Roby // *Plant Signal Behav.* – 2009. – Vol. 4. – P. 94–99. – DOI 10.4161/psb.4.2.7580.
13. **Owen, D. M.** Sub-resolution lipid domains exist in the plasma membrane and regulate protein diffusion and distribution / D. M. Owen, D. J. Williamson, A. Magenau, K. Gaus // *Nature communications*. – 2012. – Т. 3. – P. 1256. – DOI 10.1038/ncomms2273.
14. **Гладышев, М. И.** Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека / М. И. Гладышев // *Journal of Siberian Federal University. Biology*. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 352–386.
15. **Новиков, Н. Н.** Формирование качества зерна хлебопекарной пшеницы при выращивании на дерново-подзолистой среднесуглинистой почве / Н. Н. Новиков // *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*. – 2010. – № 1. – С. 59–72.
16. **Řezanka, T.** Odd-numbered very-long-chain fatty acids from the microbial, animal and plant kingdoms / T. Řezanka, K. Sigler // *Progress in lipid research*. – 2009. – Т. 48, № 3–4. – P. 206–238. – DOI 10.1016/j.plipres.2009.03.003.
17. **Bhat, R.** Evaluating belinjau (*Gnetum gnemon* L.) seed flour quality as a base for development of novel food products and food formulations / R. Bhat, N. B. Yahya // *Food chemistry*. – 2014. – Т. 156. – P. 42–49. – DOI 10.1016/j.foodchem.2014.01.063.

References

1. Rogozhin V. V., Rogozhina T. V. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Bulletin of Altai State Agrarian University]. 2011, no. 8 (82), pp. 17–21. [In Russian]
2. Isaev A. V., Bastron A. V., Yakhontova V. S. *Vestnik KrasGAU* [Bulletin of Krasnoyarsk State Agrarian University]. 2016, no. 4 (115), pp. 131–137. [In Russian]
3. Bove J., Jullien M., Grappin P. *Genome Biol.* 2011, vol. 3, p. 1002–1005. DOI 10.1186/gb-2001-3-1-reviews1002.
4. Obrucheva N. V. *Fiziologiya rasteniy* [Physiology of plants]. 2012, no. 4, pp. 591–600. [In Russian]
5. Kan A. *Rec. Nat. Prod.* 2015, vol. 9, pp. 124–134.
6. Ostermann A. I., Müller M., Willenberg I., Schebb N. H. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014, vol. 91, pp. 235–241. DOI 10.1016/j.plefa.2014.10.002.
7. Soboleva O. M. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK* [Achievements of science and agribusiness technology]. 2018, vol. 32, no. 9, pp. 21–23. DOI 10.24411/0235-2451-2018-10905. [In Russian]
8. Kaewnareea P., Vichitphan S., Klanrit P., Siri B., Vichitphan K. *Journal of Biotechnology*. 2008, vol. 136, pp. 147–169.
9. Nosenko T., Levchuk I., Nosenko V., Koroluk T. *Ukrainian Food Journal*. 2016, vol. 5, pp. 7–15.
10. Zakharova Yu. V., Sukhikh A. S. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy* [Sorption and chromatographic processes]. 2015, vol. 15, no. 6, pp. 776–783. [In Russian]

11. Nikiforov V. N., Ivanov A. V., Ivanova E. K., Tamarov K. P., Oksengendler B. L. *Biofizika* [Biophysics]. 2016, vol. 61, no. 2, pp. 255–258. [In Russian]
12. Raffaele S., Leger A., Roby D. *Plant Signal Behav.* 2009, vol. 4, pp. 94–99. DOI 10.4161/psb.4.2.7580.
13. Owen D. M., Williamson D. J., Magenau A., Gaus K. *Nature communications.* 2012, vol. 3, p. 1256. DOI 10.1038/ncomms2273.
14. Gladyshev M. I. *Journal of Siberian Federal University. Biology.* 2012, vol. 5, no. 4, pp. 352–386.
15. Novikov N. N. *Izvestiya Timiryazevskoy sel'skokhozyaystvennoy akademii* [Proceedings of Moscow Timiryazev Agrarian Academy]. 2010, no. 1, pp. 59–72. [In Russian]
16. Řezanka T., Sigler K. *Progress in lipid research.* 2009, vol. 48, no. 3–4, pp. 206–238. DOI 10.1016/j.plipres.2009.03.003.
17. Bhat R., Yahya N. B. *Food chemistry.* 2014, vol. 156, pp. 42–49. DOI 10.1016/j.foodchem.2014.01.063.

Соболева Ольга Михайловна

кандидат биологических наук, доцент,
кафедра микробиологии, иммунологии
и вирусологии, Кемеровский
государственный медицинский
университет (Россия, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22А)

E-mail: meer@yandex.ru

Soboleva Ol'ga Mikhaylovna

Candidate of biological sciences, associate
professor, sub-department of microbiology,
immunology and virology, Kemerovo
State Medical University (22A, Voroshilova
street, Kemerovo, Russia)

Кондратенко Екатерина Петровна

доктор сельскохозяйственных наук,
профессор, кафедра агрономии, селекции
и семеноводства, Кузбасская
государственная сельскохозяйственная
академия (Россия, г. Кемерово,
ул. Марковцева, 5)

E-mail: meer@yandex.ru

Kondratenko Ekaterina Petrovna

Doctor of agricultural sciences, professor,
sub-department of agronomy, breeding
and seed production, Kuzbass State
Agricultural Academy (5, Markovtseva
street, Kemerovo, Russia)

Сухих Андрей Сергеевич

кандидат фармацевтических наук,
доцент, старший научный сотрудник,
Центральная научно-исследовательская
лаборатория, Кемеровский
государственный медицинский
университет (Россия, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22А)

E-mail: Suhih_as@list.ru

Sukhikh Andrey Sergeevich

Candidate of pharmaceutical sciences,
associate professor, senior researcher,
Central research laboratory, Kemerovo
State Medical University (22A, Voroshilova
street, Kemerovo, Russia)

Образец цитирования:

Соболева, О. М. Профиль высших жирных кислот проростков ячменя после обработки электромагнитными волнами сверхвысокочастотного диапазона / О. М. Соболева, Е. П. Кондратенко, А. С. Сухих // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. – 2019. – № 4 (28). – С. 5–15. – DOI 10.21685/2307-9150-2019-4-1.

DOI: 10.24143/2073-5529-2018-1-124-131
УДК 639.371.5:639.381.3

В. В. Мунгин, Л. Н. Логинова, Е. А. Арюкова, Б. М. Куркембаева, А. А. Бахарева

ОСОБЕННОСТИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КРОВИ РЫБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Жиры имеют первостепенное значение в энергетическом обмене рыб. В основной состав жирных кислот липидов рыб входят насыщенные жирные кислоты и высоконенасыщенные, с преобладанием кислот с 18 атомами углерода, главным образом олеиновой, линолевой и их изомеров. При окислении они освобождают в два раза больше энергии и, являясь источником незаменимых жирных кислот, составляют в комплексе основу клеточных мембран. Эффективность тканевой проницаемости и ее адаптация к разным температурам зависит от липидов. Состав и соотношение жирных кислот обуславливаются рядом факторов, включающих биологические особенности организма (возраст, вид) и влияние внешней среды (время года, температура, соленость воды). Колебания в содержании жира у одной и той же особи в течение года могут быть весьма значительными, и эти колебания регулярно повторяются. Кроме того, с жирами связано поступление в организм рыб жирорастворимых физиологически активных веществ, каротиноидов и витаминов. Приведены результаты жирнокислотного состава крови рыб в зависимости от массы тела и сезонных изменений. Уровни изменения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот показаны в межсезонном аспекте. Жирнокислотный состав крови у карпа, обитающего в прудах Республики Мордовия, представлен преимущественно жирными кислотами класса Омега-3, -6 и -9. Установлено, что при увеличении или снижении количества жирнокислотных радикалов происходит адаптация организма к изменению температуры среды, позволяющая существовать в пределах ареала.

Ключевые слова: жирные кислоты, карп, липиды, фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, полиненасыщенные жирные кислоты.

Введение

Кровь всех биологических объектов, в том числе и рыб, является устойчивой гомеостатической системой с достаточно узким коридором физиологической нормы, но по некоторым изменениям этих норм можно проследить процессы, отражающие состояние всего организма. Белкам сыворотки крови принадлежат почти все функции: они поддерживают рН крови, осмотическое давление, уровень каротиноидов в крови, образование комплексов с углеводами, липидами и другими веществами, играют важную роль в образовании иммунитета. Количество нейтральных жиров в сыворотке крови у животных увеличивается при кормлении их рационом, обогащенным жирами или легкодоступными углеводами, которые активизируют липогенез печени.

Система крови у рыб специфична. Физико-химические свойства крови изменяются в широких пределах. По данным [1], для рыб характерен клеточный полиморфизм. С помощью крови у рыб к органам и тканям доставляются гормоны и биологические активные вещества от желез внутренней секреции. Как утверждает В. А. Аминова, состав крови регулирует нервную и гормональную деятельность [2].

В среднем кровь рыб составляет 4 % от массы тела, имеет маслянистую консистенцию ярко-красного цвета, солоноватый вкус, специфический запах рыбьего жира, рН крови рыб равен 7,5 [3]. В связи с особенностями среды обитания, образа жизни морфологическая и биохимическая характеристики крови у разных видов рыб различаются и изменяются в зависимости от сезона года, условий содержания, возраста, пола, состояния рыбы [4].

Состав липидов пищи является одним из факторов, от которого зависит липидный состав тканей организма рыб, вкус и сроки хранения рыбной продукции. Это обусловлено тем, что высоконенасыщенные жирные кислоты способны легко окисляться и прогоркать, что делает продукты токсичными.

Потребность карпа в жирах точно не установлена. По обобщенным данным разных авторов, карп без видимых вредных последствий может переносить до 40 % доброкачественного жира в корме, при нижней границе 3–2,5 %. При содержании липидов в комбикормах менее 2,5 % нарушается нормальный ход обменных процессов, что приводит в организме рыб к снижению эффективности использования белков и комбикорма в целом [5–7].

Недостаток жира и жирных кислот, нарушение их соотношения в кормах приводит к задержке роста, нарушениям обменных процессов, снижению перевариваемости и эффективности использования питательных веществ кормов, продуктивности и качества получаемой продукции [8].

Для обоснования адаптационных возможностей организма карпа и оценки условий выращивания и кормления большое значение имеет исследование жирнокислотного состава крови рыб.

Известно, что основными признаками дефицита незаменимых жирных кислот являются замедление роста, снижение аппетита, заболевания кожи и плавников, выражающиеся в нарушении их пигментации и последующем некрозе, нарушение липидного обмена, которое проявляется в повышенном отложении жира в печени и на внутренних органах, в снижении иммунной защиты, восприимчивости к инфекциям и нарушении воспроизводительных функций рыбы.

Целью исследований являлось изучение влияния сезонных изменений температуры воды на жирнокислотный состав крови карпа парской породы. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- изучить жирнокислотный состав крови карпа массой 270–280 г в летний период;
- изучить жирнокислотный состав крови карпа массой 430–450 г перед зимовкой;
- изучить жирнокислотный состав крови карпа живой массой 650–670 г, выловленного в середине осени;
- изучить влияние сезонности на жирнокислотный состав карпа парской породы.

В своих исследованиях мы попытались выявить уровень сезонного влияния на жирнокислотный состав крови товарного карпа.

Материал и методы исследований

Для проведения исследований карп был выловлен из водоема рыбхоза «Левжинский» Рузаевского района Республики Мордовия. Жирнокислотный состав крови определяли в лаборатории биологического факультета Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева.

Взятие крови для исследования проводилось в начале эксперимента (1 июня) при массе рыбы 270–280 г., через 60 дней (1 августа) при массе рыбы 430–450 г, и еще раз через 60 дней в конце эксперимента (1 октября) при массе рыбы 650–670 г.

Кровь брали у голодной рыбы, выдержанной в хорошо аэрируемой воде в течение 10 минут после отлова, из хвостовой вены пастеровской пипеткой. Экстракцию липидов из крови проводили по методу Блайя-Дайера. Навеску крови брали 2,5 мл, фиксировали в жидком азоте и гомогенизировали в 3 мл смеси хлороформ – метанол – вода (1:2:0,8 по объему). Метилирование проводили по методу Моррисона и Смита. Силикагель, содержащий индивидуальные фосфолипиды, соскребали в пробирку со шлифом, заливали 4 мл смеси хлороформ – метанол (2:1). Элюирование проводилось при постоянном перемешивании на магнитной мешалке (12 ч). Супернатант сливали в пробирку со шлифом. Растворитель выпаривали и к сухому остатку липидов приливали 3 мл метанола, 50 мкл трехфтористого бора в метаноле и 10 мкл маргаринового кислоты. Пробирки плотно закрывали и помещали в термостат с температурой 64 °С на 1 ч. Затем пробы охлаждали, в каждую пробирку добавляли 1,5 мл воды, 2 мл гексана и 1,5 мл соляной кислоты. Пробирки закрывали, энергично встряхивали в течение 3-х минут и центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 5 минут. Верхнюю фазу, содержащую метиловые эфиры, отбирали и выпаривали в канюле током азота. Метиловые эфиры растворяли в 10 мкл гексана.

Разделение метиловых эфиров жирных кислот проводили на газовом хроматографе с капиллярной колонкой HP-FFAP 50 m 0,32 mm 0,5 μm (США). Использовали программный комплекс «Хроматэк Аналитик», предназначенный для управления, сбора и обработки хроматографической информации компьютером. Скорости пропускания газа устанавливали следующие: водорода – 20 мл/мин; воздуха – 200 мл/мин. Давление азота было постоянным – 170 кПа. Температура испарителя составляла 200 °С, детектора – 250 °С, колонок – не выше 220 °С. При разделении смеси веществ применяли метод нелинейного программирования температур, т. е. программа включала несколько линейных участков с разной скоростью нагрева: $T_0 = 145$ °С в течение 6 мин; $V_1 = 4$ °С/мин; $T_1 = 203$ °С в течение 2 мин; $V_2 = 4$ мин; $T_2 = 220$ °С в течение 30 мин. Количественный анализ проводили методом внутреннего стандарта. Этот метод основан на добавлении известного количества определенного вещества, называемого внутренним стандартом, к анализируемым смесям. Для этого калибровали прибор с использованием смеси с известным содержанием анализируемых веществ и внутреннего стандарта. В качестве внутреннего стандарта использовали маргариновую кислоту.

Результаты исследования и их обсуждение

Жирнокислотный состав крови карпа представлен 21 жирными кислотами, из которых на насыщенные кислоты приходится в среднем 26,3 %, на ненасыщенные – 73,5 %. Процентное соотношение жирных кислот в течение периода наблюдений изменялось. Так, максимальная концентрация ненасыщенных жирных кислот наблюдалась в июне при стабильном температурном режиме в прудах – 31,62 %, а концентрация насыщенных составляла 41,8 % (табл.).

Жирнокислотный состав крови карпа

Кислота	Концентрация кислот, мг/мл								
	Июнь			Август			Октябрь		
	ФС*	ФХ**	ФЭА***	ФС	ФХ	ФЭА	ФС	ФХ	ФЭА
<i>Насыщенные жирные кислоты</i>									
Бутановая (C4:0)	0,04	0,03	0,03	0,56	0,50	0,04	0,02	0,03	0,04
Додекановая (C12:0)	–	0,04	0,32	0,11	0,01	0,28	–	0,61	0,10
Тридекановая (C13:0)	0,30	0,01	0,18	0,74	0,17	0,28	0,33	0,22	0,09
Миристиновая (C14:0)	0,20	0,04	0,52	2,25	0,25	0,50	3,80	0,22	0,08
Пентадекановая (C15:0)	1,16	1,70	1,90	2,32	1,50	1,79	0,18	1,21	0,93
Пальмитиновая (C16:0)	0,38	0,40	0,31	0,84	–	–	0,55	0,27	–
Стеариновая (C18:0)	0,21	0,38	0,20	0,24	0,37	0,21	0,22	0,23	0,19
Бегеновая (C22:0)	–	–	–	0,49	–	–	3,43	–	–
<i>Ненасыщенные жирные кислоты</i>									
Миристолеиновая (C14:1)	0,13	0,23	0,22	–	0,22	0,23	4,51	0,10	0,28
Цис-10-пентадекановая (C15:1)	5,98	0,12	28,43	0,15	8,14	26,1	6,43	11,91	14,35
Пальмитолеиновая (C16:1)	0,88	0,59	0,85	0,87	0,58	0,88	0,46	0,38	0,40
Цис-10-гексадекановая (C16:1 ω 7)	0,16	0,28	0,27	0,22	0,27	0,23	0,23	0,17	0,32
Линолевая (C18:2 ω 6)	0,11	0,97	0,71	0,78	0,84	0,73	1,34	0,67	0,70
Линолелаидиновая (C18:2n6t)	–	–	0,84	–	0,76	0,73	–	0,39	0,44
Олеиновая (C18:1 ω 9)	–	–	0,30	–	–	–	–	0,17	–
Элаидиновая (C18:1n9t)	0,21	–	–	0,23	–	0,33	0,15	–	0,12
Линоленовая (C18:3n6)	–	0,73	–	–	0,54	–	0,80	0,31	–
Цис-11;14-эйкозацидиеновая (C20:2)	–	0,42	–	–	0,36	–	–	–	–
Арахидоновая (C20:4 ω 6)	0,52	0,28	–	0,61	–	–	–	0,28	–
Цис-8;11;14-эйкозатриеновая (C20:3n6)	–	–	–	–	–	–	–	0,13	–

* ФС – фосфатидилсерин; **ФХ – фосфатидилхолин; ***ФЭА – фосфатидилэтаноламин.

Ненасыщенные жирные кислоты представлены главным образом мононенасыщенными: миристолеиновой, пальмитолеиновой, цис-10-пентадекановой, линолелаидиновой, элаидиновой, цис-8-, 11-, 14-эйкозатриеновой кислотами. Ненасыщенными жирными кислотами, характеризующимися биологической активностью, являются линолевая и арахидоновая, входящие в состав Омега-6 жирных кислот. Содержание ненасыщенных жирных кислот улучшает текучесть крови, способствует восстановлению ДНК, а также усиливает доставку питательных веществ ко внутренним органам.

Среднее содержание в крови карпа мононенасыщенных кислот составляло 12,07 %, на долю полиненасыщенных приходилось 1,37 %.

Из группы мононенасыщенных кислот главенствующее место занимает цис-10-пентадекановая кислота (C15:1): ее концентрация в фосфатидилэтанолаmine наивысшая в июне (28,43 мг/мл), в августе она уменьшается на 10,8 %, а осенью (в октябре) – почти в 2 раза. На втором месте по концентрации находится пальмитолеиновая кислота, уровень которой также снижается с 0,88–0,85 мг/мл в июне до 0,46–0,40 мг/мл (в два раза) в октябре. В фосфолипидах крови карпа из мононенасыщенных кислот наименьшая концентрация отмечена по олеиновой кислоте: 0,30–0,17 мг/мл.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – кислоты с 2–6 и более двойными связями, входящие в состав полярных липидов – фосфолипидов, они являются составной частью клеточных мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты играют важную роль в репродуктивных процессах рыб, являются основными донаторами энергии на разных стадиях развития. С возрастом количество фосфолипидов уменьшается. При этом количество ПНЖК по отношению к насыщенным и мононасыщенным снижается. Важной особенностью ПНЖК является способность быстро реагировать на изменяющиеся условия и участвовать в перестройке биомембран. Жирные кислоты, находясь в составе фосфолипидов, обеспечивают им соответствующую проницаемость и пла-

стичность при разных условиях среды. Хорошо известна связь ПНЖК с температурой воды. При низких температурах «жидкость» липидной фазы мембран увеличивается за счет повышения уровня моноеновых и полиеновых кислот, и наоборот, при высоких температурах текучесть жиров снижается путем уменьшения количества двойных связей и нарастания насыщенности жира.

Из полиненасыщенных кислот в крови карпа по концентрации на первом месте стоит линолевая кислота (в среднем 0,7–0,8 мг/мл). В фосфатидилсерине наблюдается увеличение линолевой кислоты с 0,11 мг/мл в июне в 7 раз к августу (0,78) и в 12 раз к октябрю (1,34 мг/мл). Также произошло увеличение концентрации линоленовой кислоты: с 0,54 мг/мл в августе до 0,80 мг/мл (или на 40 %) в октябре (рис. 1).

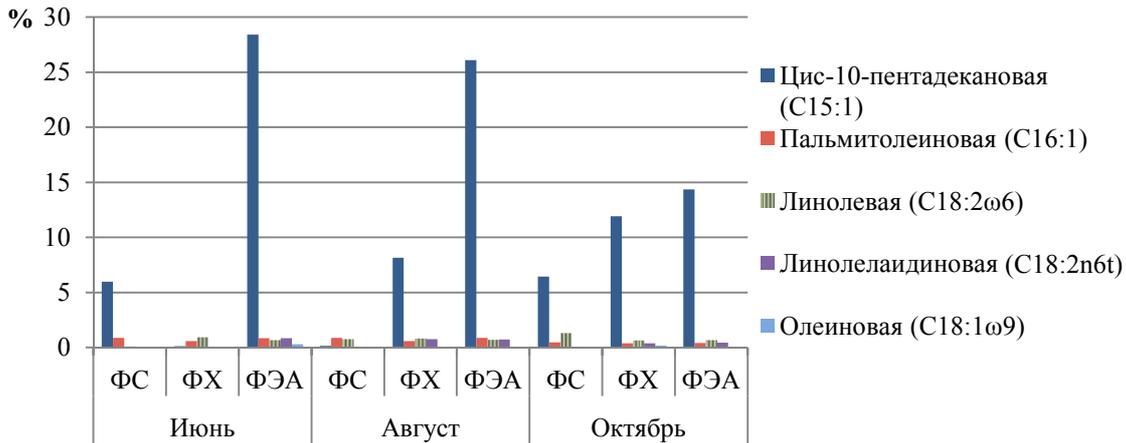


Рис. 1. Сезонные изменения концентраций ненасыщенных кислот

Из группы насыщенных кислот большое количество (3,8 мг/мл в октябре) составляет миристиновая кислота, концентрация которой увеличивается с 0,20 мг/мл в июне до 2,25 мг/мл в августе (в 11,2 раза), а в октябре – в 19 раз по отношению к концентрации в июне. Второе по величине место занимает бегеновая кислота, которая в июне наблюдалась в крови в следовых количествах, в августе имела концентрацию 0,49 мг/мл, а в октябре ее концентрация возросла в 7 раз и составила 3,43 мг/мл. На третьем месте находится пентадекановая кислота, обнаруженная во всех фосфолипидах в значительных количествах. Наибольшее ее количество (2,32 мг/мл) отмечено в фосфатидилсерине в августе. В наименьшем количестве из насыщенных кислот в крови карпа представлена бутановая кислота: в среднем за весь период эксперимента концентрация была на уровне 0,03–0,04 мг/мл и увеличивалась только в августе (до 0,5–0,56 мг/мл). Также следует отметить, что концентрация додекановой кислоты была максимальной в фосфатидилхолине рыбы в октябре (0,61 мг/мл), минимальной – в августе 0,01 мг/мл. (рис. 2).

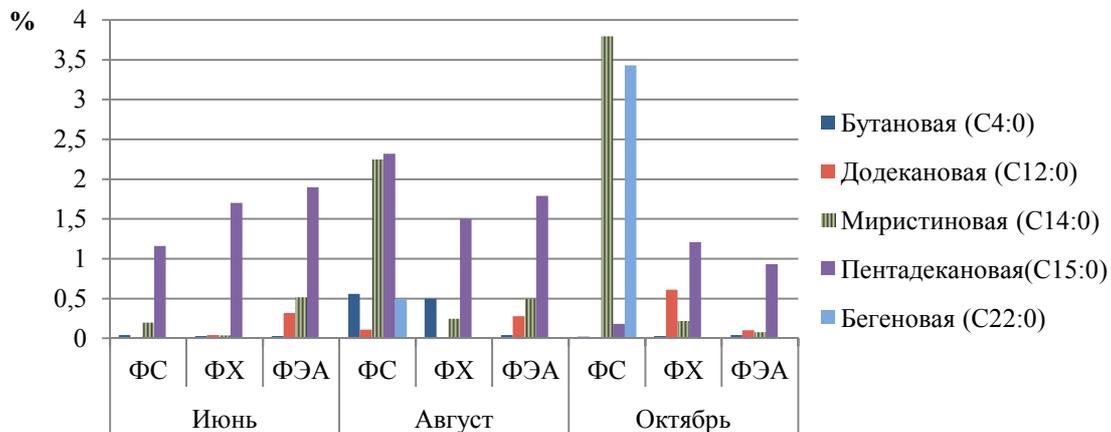


Рис. 2. Сезонные изменения насыщенных кислот

Долгое время жир в питании рыб оценивали только с энергетической точки зрения. В дальнейшем выяснилось, что биологическая ценность жира зависит от присутствия незаменимых (эссенциальных) ПНЖК. Основной особенностью липидов водных организмов является их высокая степень насыщенности. Входя в состав фосфолипидов, которые вместе с белками являются основой клеточных оболочек, ненасыщенные жирные кислоты обеспечивают текучесть жиров, повышают проницаемость мембран клеток. Определенную роль у гидробионтов, особенно пресноводных, играет линоленовая кислота, которая частично преобразовывается в арахидоновую. Выделяют морской и пресноводный тип жирнокислотного состава. Для обитателей моря характерны длинноцепочечные ПНЖК с 5 и 6 двойными связями семейства n-3 – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Такой состав жиров обеспечивается не солесностью воды, а характером пищи. У пресноводных организмов преобладают ПНЖК с 18 атомами углерода и с 2–3 двойными связями, т. е. собственно линолевая и линоленовая кислоты [9].

Жирные кислоты типа n-3 и n-6 относятся к незаменимым факторам питания и должны обязательно присутствовать в пище. Для холодолюбивых рыб это преимущественно семейство линоленовой (n-3) кислоты и в меньшей степени линолевой (n-6). Полиненасыщенные жирные кислоты n-6 ряда являются предшественниками физиологически активных эндогормонов – эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), регулирующих процессы размножения, роста, иммунитета, углеводного обмена. Полиненасыщенные жирные кислоты n-3 ряда служат физиологическими активаторами сердечно-сосудистой системы. Дисбаланс в соотношении незаменимых жирных кислот, безусловно, является одной из главных причин снижения скорости роста молоди, ухудшения физиологического состояния, жизнестойкости, адаптационных возможностей [10].

У всех водных организмов, обитающих в различных условиях среды, отмечается структурное единство ненасыщенных жирных кислот. Определяющим фактором является температура среды. У всех организмов с изменением температуры меняется степень ненасыщенности жирных кислот. При увеличении или снижении степени ненасыщенности жирнокислотных радикалов, которые входят в состав мембранных липидов, происходит адаптация организма к изменению температуры среды, позволяющая им существовать в пределах ареала. Корреляция между температурой среды и жирнокислотным составом выражается в увеличении ненасыщенности липидов при более низких температурах. К примеру, для теплолюбивых рыб большую роль играют как n-3 (линоленовая), так и n-6 (линолевая) жирные кислоты. При их дефиците карпы плохо приспособляются к понижению температуры воды [11]. Карпы, получавшие при температуре 25 °С корма с недостатком линоленовой кислоты, не могли образовывать необходимое количество докозагексаеновой кислоты при снижении температуры до 5 °С. Известно, что зимовка является одной из проблем выращивания карповых в прудовом рыбоводстве. В течение зимы часто происходит массовая гибель рыб. Недостаток в летнем питании ПНЖК делает рыб слабыми перед зимними холодами, несмотря на высокое содержание общего жира в теле. Рыбы, получавшие летом фосфатиды, которые повысили ненасыщенность их жиров, более выносливы в условиях зимних температур.

Из полученных данных следует, что липиды исследованного вида рыбы имеют довольно значительный разброс по содержанию жирных кислот в зависимости от сезона вылова.

Выводы

В зависимости от сезона (с июня по октябрь) в крови карповых рыб происходят изменения жирнокислотного состава в широких пределах.

В начале лета в фосфатидилсерине значительную долю (66,54 %) составляли мононенасыщенные кислоты, тогда как в фосфатидилхолине они имели наименьший процент (17,47 %) от общего количества кислот, но к осеннему сезону они резко увеличили процентное содержание (до 71,7 % от общего количества жирных кислот).

Группа насыщенных кислот имела превосходство в фосфатидилсерине в начале лета (68,76 %) и наименьшей процент (18,25 %) в фосфатидилхолине. Из группы полиненасыщенных жирных кислот в фосфатидилсерине наименьшее значение (5,7 % от всех жирных кислот) отмечено в крови карповых рыб в начале лета и наивысшее (21,02 %) – в осенний период.

В заключение можно сказать, что к зимнему сезону в крови карповых рыб происходит снижение насыщенных и увеличение доли ненасыщенных и количества полиненасыщенных (в частности, линолевой и линоленовой) кислот, как наиболее значимых и важных для адаптации рыбы в зимний период. Кроме того, дефицит и дисбаланс незаменимых жирных кислот приводят к многочисленным нарушениям обмена веществ у рыб, вызывая патологию внутренних органов, снижение сопротивляемости организма к негативным воздействиям среды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов А. А. Физиология рыб. М.: Мир, 2003. 284 с.
2. Аминева В. А., Иванов А. А. Физиология рыб. М.: Легк. пром-сть, 1984. 200 с.
3. Камышников В. В. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 234–297.
4. Мирошникова Е. П., Аринжанов А. Е., Килякова Ю. В. Изменение гематологических параметров карпа под влиянием наночастиц металлов // Достижения науки и техники АПК. 2013. № 5. С. 55–57.
5. Федотенков В. И. Влияние различных долей естественных кормов в рационе сеголеток карпа на их зимостойкость и липидный обмен: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: 2000. 20 с.
6. Мирошникова Е. П. Биологические особенности и качество продукции кур и карпа при использовании различных энзимсодержащих рационов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Волгоград, 2006. 46 с.
7. Скляр В. Я., Студенцова Н. А. Рекомендации по кормлению карпа с использованием нетрадиционного сырья. Краснодар: КрасНИИРХ, 2003. С. 22.
8. Алиев А. А. Липидный обмен и продуктивность жвачных животных. М.: Колос, 1980. 381 с.
9. Van der Meeren T., Olsen R. E., Hamre K., Fuhn H. J. Biochemical composition of copepods for evaluation of feed quality in production of juvenile marine fish // Aquaculture. 2008. Vol. 274. P. 375–397.
10. Остроумова И. Н. Биологические основы кормления рыб. СПб.: ГосНИОРХ, 2012. 564 с.
11. Farkas T., Csengery I., Majoros F., Olah J. Metabolism of fatty acids in fish. III. Combined effect of environmental temperature and diet on formation and deposition of fatty acids in the carp, *Cyprinus carpio* Linnaeus 1758 // Aquaculture. 1980. Vol. 20. P. 29–40.

Статья поступила в редакцию 29.01.2018

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мунгин Владимир Викторович – Россия, 430005, Саранск; Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева; г-р с.-х. наук, доцент; профессор кафедры зоотехнии; kafedra_zoo@agro.mrsu.ru.

Логинова Людмила Николаевна – Россия, 430005, Саранск; Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева; канд. с.-х. наук; доцент кафедры зоотехнии; kafedra_zoo@agro.mrsu.ru.

Арюкова Екатерина Александровна – Россия, 430005, Саранск; Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева; канд. с.-х. наук; доцент кафедры зоотехнии; kafedra_zoo@agro.mrsu.ru.

Куркембаева Бибигуль Махаббатовна – Россия, 414056, Астрахань; Астраханский государственный технический университет; аспирант кафедры аквакультуры и рыболовства; kurkembayevab@mail.ru.

Бахарева Анна Александровна – Россия, 414056, Астрахань; Астраханский государственный технический университет; г-р с.-х. наук, доцент; профессор кафедры аквакультуры и рыболовства; bahareva.anya@yandex.ru.



V. V. Mungin, L. N. Loginova, E. A. Aryukova, B. M. Kurkambaeva, A. A. Bakhareva

PECULIARITIES OF BLOOD FATTY ACID COMPOSITION OF FISHES DEPENDING ON SEASONAL CHANGES

Abstract. Fats play a critical role in energy metabolism of fish. The bulk of the fatty acids of fish lipids are saturated with fatty acids and highly unsaturated acids with a predominance of 18 carbon atoms of mostly oleic acid, linoleic acid and their isomers. During oxidation they liberate two times more energy and, being a source of essential fatty acids, account for the complex basis of cell membranes. Efficiency of tissue permeability and its adaptation to different temperatures depend on lipids. The composition and ratio of fatty acids depend on a number of factors, including biological characteristics of the organism (age, species) and external environment influence (time of the year, temperature, water salinity). Fluctuations of fat content in one and the same individual during the year can be considerable and these fluctuations are repeated regularly. In addition, fats are related to the fish intake of fat-soluble physiologically active substances. The article presents the results of fatty acid composition of fish blood, depending on body mass and seasonal changes. Change levels of saturated and unsaturated fatty acids are shown in the seasonal aspect. Blood fatty-acid composition of carps in the lakes of the Republic of Mordovia is represented mostly by omega-3, -6, -9 fatty acids. It has been stated that if the number of fatty acid radicals increase or decrease, an organism adopts to the temperature changes, which helps to survive within the areal.

Key words: fatty acids, carp, lipids, phosphatidylserine, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, polyunsaturated fatty acids.

REFERENCES

1. Ivanov A. A. *Fiziologiya ryb* [Physiology of fishes]. Moscow, Mir Publ., 2003. 284 p.
2. Amineva V. A., Ivanov A. A. *Fiziologiya ryb* [Physiology of fishes]. Moscow, Legkaia promyshlennost' Publ., 1984. 200 p.
3. Kamyshnikov V. V. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoi diagnostike* [Reference book on clinical and biochemical research and laboratory diagnostics]. Moscow, MEDpress-inform, 2004. Pp. 234-297.
4. Miroshnikova E. P., Arinzhano A. E., Kiliakova Iu. V. *Izmenenie gematologicheskikh parametrov karpa pod vliyaniem nanochastits metallov* [Changing hematological parameters of carp under the influence of metal nanoparticles]. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2013, no. 5, pp. 55-57.
5. Fedotenkov V. I. *Vliyanie razlichnykh dolei estestvennykh kormov v ratsione segoletok karpa na ikh zimostoikost' i lipidnyi obmen: avtoreferat dis. ... kand. biol. nauk* [Influence of different portions of natural feeds in nutrition of carp yearlings on their winter resistance and lipid exchange: Diss.abstr. ...Cand.Biol.Sci.]. Moscow, 2000. 20 p.
6. Miroshnikova E. P. *Biologicheskie osobennosti i kachestvo produktsii kur i karpa pri ispol'zovanii razlichnykh enzimsoderzhashchikh ratsionov: avtoreferat dis. ... d-ra biol. nauk* [Biological characteristics and quality of chicken and carp products when using enzyme containing dietary intakes. Diss. abstr. ...PhD of Biol.]. Volgograd, 2006. 46 p.
7. Skliarov V. Ia., Studentsova N. A. *Rekomendatsii po kormleniiu karpa s ispol'zovaniem netraditsionnogo syr'ia* [Recommendation on carp feeding using nontraditional raw material]. Krasnodar, KrasNIIRKh, 2003. P. 22.
8. Aliev A. A. *Lipidnyi obmen i produktivnost' zhvachnykh zhivotnykh* [Lipid exchange and productivity of ruminants]. Moscow, Kolos Publ., 1980. 381 p.
9. Van der Meeren T., Olsen R. E., Hamre K., Fuhn H. J. Biochemical composition of copepods for evaluation of feed quality in production of juvenile marine fish. *Aquaculture*, 2008, vol. 274, pp. 375-397.
10. Ostroumova I. N. *Biologicheskie osnovy kormleniya ryb* [Biological grounds of fish feeding]. Saint-Petersburg, GosNIORKh, 2012. 564 p.
11. Farkas T., Csengery I., Majoros F., Olah J. Metabolism of fatty acids in fish. III. Combined effect of environmental temperature and diet on formation and deposition of fatty acids in the carp, *Cyprinus carpio* Linnaeus 1758. *Aquaculture*, 1980, vol. 20, pp. 29-40.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mungin Vladimir Viktorovich – Russia, 430005, Saransk; Ogarev National Research Mordovia State University; Doctor of Agricultural Sciences, Assistant Professor; Professor of the Department of Zootechny; kafedra_zoo@agro.mrsu.ru.

Loginova Ludmila Nikolaevna – Russia, 430005, Saransk; Ogarev National Research Mordovia State University; Candidate of Agricultural Sciences; Assistant Professor of the Department of Zootechny; kafedra_zoo@agro.mrsu.ru.

Arykova Ekaterina Aleksandrovna – Russia, 430005, Saransk; National Research Ogarev Mordovia State University; Candidate of Agricultural Sciences; Assistant Professor of the Department of Zootechny; kafedra_zoo@agro.mrsu.ru.

Kurkembraeva Bibigul Mahabbatovna – Russia, 414056, Astrakhan; Astrakhan State Technical University; Postgraduate Student of the Department of Aquaculture and Fisheries; kurkembraevab@mail.ru.

Bakhareva Anna Aleksandrovna – Russia, 414056, Astrakhan; Astrakhan State Technical University; Doctor of Agricultural Sciences, Assistant Professor; Professor of the Department of Aquaculture and Fisheries; bahareva.anya@yandex.ru.



УДК 664.3: 613.2:615(045)

Жиры со средней длиной углеродной цепи в продуктах лечебного, функционального и спортивного питания

С.В. Штерман, д-р техн. наук; **М.Ю. Сидоренко**, д-р техн. наук

ООО «ГЕОН», Московская обл., п. г. т. Оболенск

В.С. Штерман, канд. хим. наук

Московский государственный университет пищевых производств

Ю.И. Сидоренко, д-р техн. наук, профессор

Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского

Реферат

Жиры, содержащие от 6 до 10 атомов углерода во входящих в их состав жирных кислотах (от англ. medium chain triglycerides (MCT)), являются уникальной формой диетических жиров. Включение их в рацион питания человека позволяет обеспечить целый ряд несомненных преимуществ по сравнению с потреблением обычно используемых в пищу длинноцепочечных жиров, составляющих примерно 98% общего количества жиров. В процессе пищеварения MCT расщепляются с выделением свободных жирных кислот, которые из кишечника через воротную вену могут непосредственно транспортироваться в печень, где происходит процесс их окисления. Жирные кислоты с короткой и средней длиной молекулярной цепи также могут попадать в митохондрии клеток, не прибегая к использованию дополнительных белковых переносчиков. Это делает их более доступным и быстрым источником для выработки биоэнергии. MCT включаются в настоящее время в состав продуктов, предназначенных для зондового или внутривенного питания в период восстановления больных после тяжелых травм, ожогов или инфекций. Благодаря применению MCT организм приобретает возможность экономить энергию, используя ее для подъема физического потенциала, а в ряде критических ситуаций и для повышения шансов на выживание. Важным свойством MCT, которое во многом определяет их широкое применение в функциональных продуктах питания, особенно ставящих своей целью борьбу с ожирением, является их способность снижать содержание жира в организме. Среди спортсменов MCT приобрели популярность потому, что они позволяют сократить потребление углеводов без отрицательных последствий в виде появления недостатка энергии в организме. Использование MCT позволяет организму спортсменов сократить расходование гликогена, являющегося основным резервным источником энергии при продолжительных нагрузках средней интенсивности. В работе отмечены недостатки применения кокосового масла в качестве замены чистых MCT, используемых для производства продуктов специализированного питания.

Ключевые слова

борьба с ожирением; контроль массы тела; лечебное питание; продукты функционального питания; спортивное питание; триглицериды со средней длиной цепи

Цитирование

Штерман С.В., Сидоренко М.Ю., Штерман В.С., Сидоренко Ю.И. (2018) Жиры со средней длиной углеродной цепи в продуктах лечебного, функционального и спортивного питания // Пищевая промышленность. 2018. № 12. С. 100–106.

Medium-chain fats in products of therapeutic, functional and sports nutrition

S.V. Shterman, Doctor of Technical Sciences; **M.Yu. Sidorenko**, Doctor of Technical Sciences

«GEON», Moscow region, p. Obolensk

V.S. Shterman, Candidate of Chemical Sciences

Moscow State University of Food Production

Yu.I. Sidorenko, Doctor of Technical Sciences, Professor

Moscow State University of Technology and Management after Razumovsky

Abstracts

Fats with 6 to 10 carbon atoms in their fat acids chains (MCT) are a unique form of dietary fats. Using them in the diet provides a number of undoubted advantages over the consumption of traditional long-chain fats, which account for approximately 98% of total fats. In the process of digestion MCT release free fatty acids, which from the intestine through the portal vein can directly transport to the liver, of Technical Sciences where the process of their oxidation takes place. Fatty acids with a short and medium length of their molecular chain can also enter the mitochondria of cells for oxidation without using some additional protein carriers. This makes them more accessible and a quick source for the production of bioenergy. MCT nowadays are part of products for probing or intravenous nutrition during recovery period of patients after severe injuries, burns or infections. MCT provide a good opportunity to the organism to save energy, channel it to raise its physical potential, and in some critical situations elevate the chances for survival. An important property of MCT, which largely determines their widespread usage in functional foods, especially for combating obesity, is their ability to reduce body fat. Among athletes MCT gained popularity because they give a chance to reduce the carbohydrates consumption without negative consequences as a lack of energy. MCT also allows them reducing the expenditure of glycogen, which is the main

reserve source of energy during long-term training sessions. The shortcomings of coconut oil as a alternative for pure MCT produced for specialized food products are noted.

Key words

anti-obesity products; body weight control; functional foods medium-chain triglycerides; sports nutrition; therapeutic nutrition

Citation

Shterman S.V., M.Yu. Sidorenko, V.S. Shterman, Yu.I. Sidorenko (2018) Medium-chain fats in products of therapeutic, functional and sports nutrition // Food processing industry = Pisshevaya promyshlennost'. 2018. № 12. P. 100–106.

Жиры, содержащие от 6 до 10 атомов углерода во входящих в их состав жирных кислотах (от англ. medium chain triglycerides (MCT)), являются уникальной формой диетических жиров. Включение их в рацион питания человека позволяет обеспечить целый ряд несомненных преимуществ по сравнению с потреблением обычно используемых в пищу длинноцепочечных жиров (long chain triglycerides (LCT)) [1–3].

LCT в отличие от MCT содержат от 12 до 18 атомов углерода в молекулярной цепи. Лауриновая кислота с 12 атомами углерода занимает при этом промежуточное положение между MCT и LCT. Примерно 98% общего количества жиров, которые мы потребляем, являются длинноцепочечными.

Жиры, содержащие от 6 до 8 атомов углерода, представляют собой при комнатной температуре жидкости, если же углеродная цепь входящих в их состав жирных кислот содержит более 10 атомов углерода, то они являются твердыми веществами.

Энергетическая ценность MCT меньше, чем LCT и составляет 8,3 ккал/г по сравнению с 9,2 ккал/г для LCT. Молекулы MCT в отличие от LCT обладают достаточно высокой полярностью.

Физиологической особенностью MCT является их быстрое поглощение из пищи [4]. Процесс усвоения MCT начинается в слюне и завершается в верхних частях кишечника, не требуя привлечения многих видов ферментов и вспомогательных веществ, с помощью которых организм обычно усваивает длинноцепочечные жиры. После всасывания MCT, подобно углеводам, способны сразу поступать в кровяное русло, минуя лимфатическую систему, как это происходит в случае длинноцепочечных жиров.

В процессе пищеварения MCT расщепляются с выделением свободных жирных кислот, которые из кишечника через воротную вену могут непосредственно попадать в печень где происходит процесс их окисления.

По сравнению с LCT процесс усвоения MCT не зависит от участия в нем

солей желчных кислот, которые необходимы для образования эмульсий LCT с целью создания необходимой поверхности их контакта с расщепляющими ферментами – липазами.

Для MCT нет также необходимости предварительного образования водорастворимых комплексов с белками в виде липопропротеидов различной плотности для обеспечения транспортировки их в нужные органы и ткани с током крови [4].

Одним из ответственных этапов в многостадийном процессе окисления жиров является перенос жирных кислот через внутриклеточные мембраны в митохондрии клеток, где происходит этот процесс. Его интенсивность в значительной степени зависит от длины углеродной цепи молекул жирных кислот. В результате проведенных экспериментов было обнаружено существование отрицательной корреляция между скоростью окисления жирных кислот и длиной их молекулярной цепи. По мере увеличения длины молекул скорость их окисления падает [5].

Причиной, обуславливающей это явление, является необходимость для жирных кислот с более, чем 12 атомами углерода, для перемещения их в митохондрии предварительного образования соединения со специальным белком, называемым карнитин пальмитоилтрансферазой-1. Требуем для образования этого соединения является наличие внутри клетки свободного L-карнитина.

Жирные кислоты с короткой и средней длиной молекулярной цепи могут попадать в митохондрии клеток, не прибегая к использованию дополнительных белковых переносчиков. Это делает их более доступным и быстрым источником для выработки биоэнергии [6, 7].

В отношении особенностей усвоения и использования в организме MCT поэтому во многом ведут себя подобно углеводам. Поступая в форме свободных жирных кислот в печень, они, как и углеводы, по большей части сгорают в ней [8]. На интенсивность окисления MCT при этом не влияет присутствие инсулина или уровень глюкозы в крови, в то время как по отношению к LCT

инсулин оказывает ингибирующее действие на этот процесс.

Начиная с 1950-х гг. MCT стали применять в медицине для лечения пациентов, испытывавших трудности с пищеварением, особенно связанных с обменом обычных длинноцепочечных жиров, усвоение которых в организме требует участия большого числа различных вспомогательных соединений и ферментных систем [9].

MCT включаются в состав продуктов, предназначенных для зондового или внутривенного питания в период восстановления больных после тяжелых повреждений, ожогов или инфекций [10–14]. При этом облегчается также усвоение кальция, магния и аминокислот из пищи.

Результаты измерений содержания в плазме крови больных с множественными травмами глицерина, триглицеридов и свободных жирных кислот после использования для их парентерального питания эмульсий, состоящих из триглицеридов со средней длиной цепи (75%) и длинноцепочечных кислот (25%), указывают на высокую скорость и эффективность их усвоения в посттравматическом периоде [11].

Благодаря применению MCT организм приобретает возможность экономить энергию, используя ее для подъема физического потенциала, а в ряде критических ситуаций и для повышения шансов на выживание.

В последние годы отмечается тенденция расширения масштабов использования MCT в медицине, начиная от лечения болезней, связанных с нарушением процессов пищеварения, до включения в рацион питания недоношенных новорожденных для ускорения их роста и общего развития, когда они в первые несколько недель после рождения могут бороться за свою жизнь.

MCT являются также полезными для мозга, так как промежуточные продукты их окисления выполняют в организме функции альтернативного, помимо глюкозы, источника питания его тканей.

Данные экспериментов позволили сделать также вывод о том, что MCT

оказывают положительное влияние на усиление иммунных характеристик организма. Поэтому они могут выступать как фактор, способствующий предотвращению начала заболевания или способствующий его более легкому течению и ускорению выздоровления.

С возрастом наш организм функционирует гораздо менее эффективно, чем в молодости. В полной мере это можно отнести и к пищеварительной системе. Поджелудочная железа начинает производить меньшее количество пищеварительных ферментов, благодаря чему всасывание питательных веществ в кишечнике протекает с меньшей скоростью и эффективностью. Так как МСТ легко перевариваются в организме и облегчают усвоение витаминов и минеральных веществ, их целесообразно включать в рацион питания ветеранов.

Одним из направлений применения МСТ в медицине является их использования в стоматологии. Полагают, что полоскание рта 10–15 мл МСТ в течение 10 мин благоприятно влияет на гигиену полости рта. Это связывают с тем, что свободные кислоты, образующиеся в результате взаимодействия МСТ с бикарбонатом натрия, присутствующим в слюне, обладают бактерицидным действием, и они также предотвращают адгезию бактерий, попадающих в рот [15].

Важным свойством МСТ, которое во многом определяет их широкое применение в функциональных продуктах питания, особенно ставящих своей целью борьбу с ожирением, является их способность снижать содержание жира в организме [16–18].

Одна из причин этого заключается в том, что МСТ в процессе их транспорта, в отличие от LCT, обходят специализированные жировые

клетки – адипоциты, где в организме человека в основном формируется и депонируется жир в качестве резервного источника энергии [4].

Благодаря тому, что с током крови они через воротную вену попадают непосредственно в печень, где используются главным образом для производства энергии, только очень небольшая часть из них сохраняется в организме в виде жировых накоплений.

Об этом наглядно свидетельствуют данные по составу подкожного жира человека (табл. 1).

Как следует из приведенных данных, в составе жира человека преобладают жирные кислоты, сильно отличающиеся по своему химическому составу от МСТ. Они представлены преимущественно ненасыщенными LCT с различным числом двойных связей.

Учитывая, что калорийность МСТ выше 8 ккал/г, по сравнению с 4 ккал/г для углеводов, и отсутствие опасности их отложения в жировые накопления, это делает МСТ ценным источником для обеспечения организма энергией.

Поэтому многие физиологи делают вывод, что МСТ можно рассматривать, в основном, как источник энергии, тогда как обычные LCT – в качестве предшественников жировых отложений.

МСТ за счет их более быстрого окисления обладают способностью усиливать термогенез, т. е. влиять на интенсивность выделения энергии и тепла в организме. Усиление термогенеза было доказано по потреблению кислорода и выделению углекислого газа через несколько часов после потребления смеси жиров, которая содержала около 12% МСТ [19].

Имеются доказательства того, что МСТ обладают способностью ускорять достижение чувства пищевого насыщения, но конкретный механизм этого явления остается не до конца понятным. Высказывались предположения, что это может объясняться более быстрой абсорбцией МСТ в организме по сравнению с LCT после приема пищи [20].

В одном из экспериментов, продолжительность которого составляла 14 дней, волонтерам предлагали без ограничения объема потребляемой пищи три варианта диеты: с низким содержанием МСТ, средней и высокой их долей в дневном рационе. В результате опытов было установлено, что количество калорий, потреблявшихся в составе диеты, отличавшейся высоким содержанием МСТ, оказалось существенно ниже,

чем для других исследовавшихся вариантов [20].

В работе [17] было показано, что прием МСТ в течение 90 дней приводил к сокращению количества принимаемой пищи, усилению потери массы тела, уменьшению окружности талии и снижению содержания холестерина в крови.

В случае использования МСТ в программах по снижению массы тела следует обратить внимание на то, что для достижения успеха общая калорийность потребляемой пищи должна сохраняться постоянной или даже несколько снижаться. При этом замещение одних видов жиров на другие может происходить в простом соотношении – грамм на грамм.

Использование МСТ для снижения и поддержания массы тела и для сохранения здоровья рассматривается в настоящее время в качестве весьма перспективного направления [21].

Для людей, вовлеченных в занятия спортом, важными являются такие факторы, как запас энергии для обеспечения выносливости и оптимальная масса тела. Это особенно важно для тех видов спорта, где существуют ограничения для участия в соревнованиях по весовым категориям.

МСТ, как элемент пищевого рациона спортсменов, приобрели популярность сначала у бодибилдеров, а затем и признание у атлетов многих других видов спорта. Решающее значение для них во многих случаях имеет возможность использования быстрого источника энергии, в качестве которого они обычно применяют углеводы с высоким значением гликемического индекса.

Потребление таких продуктов сопряжено, однако, с выбросом в кровь большого количества инсулина, что может приводить к ускоренному отложению жира, диабету и ряду других негативных последствий для здоровья человека.

МСТ обладают высокой энергетической плотностью. С другой стороны, они позволяют в результате особенностей механизма их биохимического усвоения в организме снабдить его необходимой энергией достаточно быстро.

Это является особенно важным по отношению к интенсивно тренирующимся атлетам, так как при больших по объему физических нагрузках концентрация свободного L-карнитина в их мышцах может падать до 80% в результате образования его соединений с продуктами происходящего в этих условиях быстрого гликолиза углеводов [22].

Таблица 1

Жирнокислотный состав подкожного жира человека

Название кислоты	Сп:м	Содержание, %
Миристиновая	14:0	2–4
Пальмитиновая	16:0	23–30
Пальмитолеиновая	16:1	3–5
Стеариновая	18:0	8–12
Олеиновая	18:1	20–25
Линолевая	18:2	10–15
Линоленовая	18:3	< 2
Эйкозатриеновая	20:3	< 1
Арахидоновая	20:4	< 2
Эйкозапентаеновая	20:5	< 1
Общее количество: насыщенных кислот ненасыщенных кислот		33–38 42–58
Сп:м – число атомов углерода (п) и число двойных связей (m) в молекуле жирной кислоты.		

В результате образования недостаточного количества транспортных белков, возникающего из-за дефицита свободного L-карнитина, это может послужить причиной снижения скорости окисления обычных жирных кислот с длинной молекулярной цепью в этих условиях.

Среди спортсменов МСТ приобрели популярность потому, что они позволяют сократить потребление углеводов без отрицательных последствий в виде появления недостатка энергии в организме [23, 24]. МСТ в этом случае могут выступать в качестве эффективного альтернативного источника энергии во время интенсивных физических упражнений [25].

Максимальное количество окисляемых жиров может при этом составлять от 0,17 до 1,27 г/мин. Это сопоставимо с скоростью окисления углеводов, но не следует забывать, что энергетическая ценность МСТ при этом в два раза выше.

Активное использование МСТ спортсменами позволяет организму сократить расходование гликогена, являющегося основным резервным источником энергии в организме при продолжительных нагрузках средней интенсивности. Это дает возможность спортсменам дольше выдерживать высокие тренировочные объемы, что соответственно положительно влияет на общую эффективность тренировочного процесса.

МСТ позволяют также сохранять мышечную массу во время интенсивных физических нагрузок за счет того, что при наличии достаточной энергетической «заряженности» организма протеины мышц и получаемые при их расщеплении аминокислоты не привлекаются для производства энергии. При приеме МСТ снижается содержание молочной кислоты в мышцах спортсменов после продолжительных физических усилий.

В этом многие специалисты видят одну из основных причин того, что МСТ могут выступать в качестве эргогенного средства, т.е. использоваться в качестве одного из способов повышения атлетического потенциала спортсменов [23].

В связи с этим ряд спортсменов используют прием дополнительной «загрузки» МСТ в ночь перед соревнованиями. Марафонцы для этой цели применяют предварительную 10-дневную загрузку МСТ перед соревнованиями. Это делается для того, чтобы адаптировать организм к переключению на расходование жировых запасов вместо гликогена во время состязаний.

Однако применение данной методики требует предварительной под-

готовки организма к усвоению повышенных количеств МСТ. В противном случае они могут быть усвоены в организме не полностью. В результате этого будет происходить накопление продуктов их частичного окисления, которые могут оказывать отрицательное воздействие на организм.

Успешное использование МСТ в спортивной практике привело к тому, что они стали активно включаться в состав спортивных напитков, энергетических батончиков и других продуктов спортивного питания, которые используются атлетами для подъема энергии непосредственно во время тренировок и состязаний.

Вопрос компенсации возникающего недостатка энергии может быть актуальным и для обычных людей, например, к середине или же в конце напряженного рабочего дня. Включение в ежедневный дневной рацион продуктов, содержащих в своем составе определенное количество МСТ, позволяет преодолевать возникающие при этом проблемы.

К сожалению, в настоящее время только очень немногие традиционные продукты питания содержат в своем составе достаточное количество МСТ. В промышленных масштабах их производят в настоящее время путем выделения необходимой фракции жиров дистилляцией кокосового масла, которое содержит жиров (С-10) – 5–6% и (С-12) – 41–44%. (табл. 2) [26].

Для производства МСТ применяются и другие современные технологические приемы, которые базируются на использовании реакций ферментативного расщепления сырья, применении процессов переэтерификации исходных природных жиров и т.п. [26, 27]. В целом технология производства МСТ оказывается сложнее, чем обычных пищевых масел, в связи с чем они несколько дороже по сравнению с ними.

МСТ в настоящее время могут производиться в жидком виде, в форме капсул с желатиновой оболочкой или в виде порошков. В последнем случае для получения продукта МСТ предварительно смешивают с рисовым мальтодекстрином и высушивают далее способом распылительной сушки.

Для использования порошкообразных МСТ их вначале смешивают с водой, соком, белковыми или молочными коктейлями или другими напитками. Для расчета потребляемого количества следует иметь в виду, что одна столовая ложка порошкообразного МСТ соответствует примерно 7 г, а чайная – 2,5 г.

Таблица 2

Жирнокислотный состав кокосового масла

Жирные кислоты	Содержание в г на 100 г продукта
Масляная 4:0	0,009
Капроновая 6:0	0,47
Каприловая 8:0	6,8
Каприновая 10:0	5,3
Лауриновая 12:0	41,8
Миристиновая 14:0	16,6
Пальмитиновая 16:0	8,6
Стеариновая 18:0	2,5
Общее количество насыщенных жирных кислот	82,4
Мононенасыщенные кислоты	6,3
Полиненасыщенные кислоты	1,7
Холестерин	0,0

Так как готовые продукты питания, содержащие МСТ в своем составе, могут содержать другие, ненужные в данный момент для человека компоненты, рекомендуется приобретать МСТ в чистом виде и далее добавлять их самостоятельно к потребляемым продуктам питания в необходимом количестве.

Необходимо обратить внимание на то, что МСТ не следует подвергать нагреву свыше 150...160 °С, так как в противном случае они начинают окисляться и разлагаться, что отрицательно отражается на их пищевой ценности и вкусовом восприятии. МСТ можно использовать для приготовления салатов, а также при приготовлении других видов пищи.

Для достижения положительных эффектов, обусловленных потреблением МСТ, необходимым может быть их прием по данным различных источников от 3 до 20 г в сутки. Такой широкий разброс значений возможно объясняется различием применявшихся методик экспериментов, а также индивидуальными особенностями организма их участников. По данным работы [28] эффективным рассматривается прием МСТ в количестве 5 г/сутки в течение 12 недель.

МСТ не рекомендуется принимать на голодный желудок, так как в этом случае могут возникнуть проблемы с реакцией желудка на их потребление. Потребление МСТ не должно полностью заменять прием других видов жиров, так как среди них обязательно должны присутствовать незаменимые, в том числе Омега-3 и Омега-6 полиненасыщенные кислоты, которые организм может получить только с пищей.

К определенным недостаткам потребления МСТ можно отнести то, что у некоторых людей их прием мо-

жет вызывать легкую тошноту и чувство дискомфорта в желудке. В таких случаях рекомендуется начинать прием с относительно небольших количеств МСТ, например, с чайной ложки по несколько раз в день, постепенно увеличивая это количество.

МСТ, как отмечалось выше, в значительном количестве содержится в кокосовом масле, которое вырабатывается из высушенной или влажной мякоти кокосовых орехов. Его ведущими производителями являются Филиппины, Индонезия, Индия, Шри Ланка, Таиланд и Малайзия.

Использование кокосового масла в медицинских целях упоминалось еще в древнеиндийском трактате Аюрведа более 4000 лет назад [4]. В настоящее время проводятся широкие исследования по его использованию для укрепления здоровья сердца, повышения иммунитета, для создания рецептур парентерального и энтерального питания, ускорения заживления ран, снижения массы тела, повышения уровня спортивных достижений и увлажнения кожи.

Благодаря высокому содержанию насыщенных жирных кислот (более 80%) кокосовое масло является стойким к процессам окисления и полимеризации. Поэтому в пищевой промышленности оно рекомендуется для использования в процессах жарки, выпечки хлебобулочных и кондитерских изделий, а также при производстве спредов.

Популярности кокосового масла несомненно способствовала обширная рекламная кампания, благодаря которой 72% американцев убеждены в несомненной пользе кокосового масла. На этот результат повлияли также данные ряда исследований, в которых было найдено, что потребление кокосового масла может приводить к увеличению содержания в плазме крови липопротеидов высокой плотности, т.е. так называемого «хорошего» холестерина [4].

В качестве наглядного примера влияния потребления кокосового масла на увеличение продолжительности жизни часто также приводятся статистические данные, опубликованные ООН, по причинам смерти в различных странах.

В Шри Ланке, например, где основным источником жиров является кокосовое масло, от ишемической болезни сердца умирает в среднем только один человек из тысячи, в то время как в других странах это число может находиться в пределах от 38 до 188. При этом однако не принимаются во внимание другие различия пищевого рациона и образа жизни жителей разных стран.

Необходимо отметить, что МСТ и кокосовое масло это все же не одно и то же. В кокосовом масле в большом количестве (42–48%) присутствует лауриновая кислота, имеющая 12 атомов углерода в своей молекулярной цепи. Многие специалисты, ввиду особенностей усвоения в организме, вообще не считают ее принадлежащей к группе МСТ [29].

Дело в том, что по сравнению с присутствующими в МСТ жирными кислотами, содержащими 6–10 атомов углерода – капроновой, каприловой и каприновой, только 20–30% лауриновой кислоты попадает из кишечника через систему воротной вены прямо в печень для использования в качестве источника энергии.

Это означает, что только около 23% общего содержания кокосового масла усваивается по механизму, подобному МСТ. Это приводит к снижению преимуществ его использования по сравнению с фракцией МСТ, производимой для продуктов специализированного питания [29].

В целом можно сделать вывод, что потребление МСТ предоставляет хорошую возможность для людей, которым необходим дополнительный приток энергии для преодоления последствий заболеваний, связанных с нарушением пищеварения, эффективным контролем массы тела и повышения уровня спортивных достижений. Приток энергии, обеспечиваемый потреблением МСТ оказывает при этом стимулирующее воздействие на весь организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. *St-Onge, M.-P.* Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity/M.-P. St-Onge, P.J. Jones // *Journal of Nutrition.* – 2002. – v. 132. – pp. 329–332. –
2. *Montgomery, M.K.* Contrasting metabolic effects of medium- versus long-chain fatty acids in skeletal muscle/M.K. Montgomery, B. Osborne, S.H. Brown et al // *Journal of Lipid Research.* – 2013. – v. 54. – pp. 3322–3333.
3. *St-Onge, M.P.* Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men/M.-P. St-Onge [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2014. – v. 68. – № 10. – pp. 1134–1140.
4. *Clegg, M.E.* They say coconut oil can aid weight loss, but can it really/M.E. Clegg // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2017. – v. 71. – № 10. – pp. 1139–1143.
5. *Delany, J.* Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans/J. Delany [et al.] // *American*

Journal of Clinical Nutrition. – 2000. – v. 72. – pp. 905–911.

6. *Jeukendrup, A.* Fat supplementation, health, and endurance performance/A. Jeukendrup, S. Aldred // *Nutrition.* – 2004. – v. 20. – pp. 678–688.

7. *Stephens, F.* New insights concerning the role of carnitine in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle/F. Stephens, D. Constantine-Teodosiu, P. Greenharf // *Journal of Physiology.* – 2007. – v. 581 (Pt. 2). Pp. 431–434.

8. *Tsuji, H.* Dietary medium-chain triglycerids onjugat onjugated of body fat in double-blind, controlled trial in healthy men and woman/T. Tsuji [et al.] // *Journal of Nutrition.* – 2001. – v. 131. – pp. 2853–2859.

9. *Wanke, C.A.* A medium chain triglyceride-based diet in patients with HIV and chronic diarrhea reduces diarrhea and malabsorption: a prospective, controlled trial/C.A. Wanke, D. Pleskow, P.C. Degirolami et al // *Nutrition.* – 1996. – v. 12. – № 1–2. – pp. 766–771.

10. *Eckart, J.* Clinical studies with fat emulsions containing LCT and MCT (in German)/J. Eckart, G. Neeser, M. Adolph et al // *Infusionsther Klin Ernahr.* – 1987. – № 9. – Suppl 3. – pp. 38–49.

11. *Jeevanandam, M.* Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients/M. Jeevanandam, N.J. Holaday, T. Voss // *Nutrition.* – 1995. – V. 11. – № 3. – pp. 275–284.

12. *Ulrich, H.* Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal/H. Ulrich, S.M. Pastores, D.P. Katz // *Nutrition.* – 1996. – v. 12. – № 4. – pp. 231–238.

13. *Anez-Bustillos, L.* Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences/L. Anez-Bustillos, D.T. Dao, M.A. Baker // *Nutrition in Clinical Practice.* – 2016. – V. 31. – № 5. – pp. 596–609.

14. *Hu, H.Y.* Medium-chain triglycerides based oil-in-water microemulsions for intravenous administration: formulation, characterization and in vitro hemolytic activities/H.Y. Hu, Y. Huang, J. Liu // *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* – 2008. – V. 18. – № 2. – pp. 101–107.

15. *Kaushik, M.* The effect of coconut oil pulling on Streptococcus mutans counts in saliva in comparison with chlorhexidine mouthwash/M. Kaushik [et al.] // *Journal of Contemporary Dental Practice.* – 2016. – V. 17. – № 1. – pp. 38–41.

16. *Poppitt, S.D.* Fatty acid chain length, postprandial satiety and food intake in lean men/S.D. Poppitt, C.M. Strik,

A.K. H. MacGibbon et al // Physiology & Behavior. – 2010. – V. 101. – №1. – pp. 161–167.

17. Han, J.R. Effects of dietary medium-chain triglyceride on onjug loss and onjuga sensivity in a groep of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects/J.K. Han [et al.] // Metabolism. – 2007. – V. 56. – №7. – pp. 985–991.

18. Mumme, K. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials/K. Memme, W. Stonehouse // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2015. – V. 115. – pp. 249–263.

19. St-Onge, M.-P. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men/M.-P. St-Onge, R. Ross, W.D. Parsons et al // Obesity Rearch. – 2012. – V. 11. – №3. – pp. 395–402.

20. Van Wymelbeke, V. Substate oxidation and control of food intake in men after fat-substitute meal compared with meals supplemented with an isoenergetic load of carbohydrate, long-chain triglycerids, or medium-chain triacylglycerids/Van Wymelbeke V. [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – v. 74. – pp. 620–630.

21. Штерман, С.В. Жиросжигатели в арсенале средств функционального питания/С.В. Штерман [и др.] // Ч.І. Пищевая промышленность. – 2018. – №6. – С. 66–72; ч. ІІ. Пищевая промышленность. – 2018. – №7. – С. 54–62.

22. Calvani, M. Regulation by carnitin of onjugated fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions/M. Calvani, E. Reda, E. Arrigoni-Martelli // Basic Research in Cardiology. – 2000. – V. 95. – №2. – pp. 75–83.

23. Purdon, T. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation/T. Purdon [et al.] // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2018. – V. 15: 3 (10 pp.).

24. Venables, M. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and woman: a cross-sectional study/M. Venables, J. Achen, A.E. Jeukendrup // Journal of Applied Physiology. – 2005. – V. 98. – pp. 160–167.

25. Misell, L. Chronic medium-chain triacylglycerol onjugated and endurance onjugated in trained runners/L. Misell [et al.] // The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. – 2001. – V. 41. – pp. 210–215.

26. Sankararaman, S. Are we going nuts on coconut oil?/S. Sankararaman, T.S. Sferra // Current Nutrition Reports. – 2018, published on line 04 July. URL: <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0230-5>.

27. Nandi, S. Production of medium chain glycerides and monolaurin from coconut acid oil by lipase-catalysed reactions/S. Nandi, S. Gangopadhyay, S. Ghosh // Journal of Oleo Science. – 2004. – V. 53. – №10. – pp. 497–501.

28. Coleman, H. Medium-chain triglycerids and onjugated linoleic acids in beverage form increase satiety and reduce food intake in humans/H. Coleman, P. Guinn, M.E. Clegg // Nutrition Research. – 2016. – V. 36. – pp. 526–533.

29. Kinsella, R. Coconut oil has less satiating propertites than medium-chain triglyceride oil/R. Kinsella [et al.] // Physiology & Behavior. – 2017. – V. 179. – (July) – pp. 422–426.

REFERENCES

1. St-Onge, M.-P. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity/M.-P. St-Onge, P.J. Jones // Journal of Nutrition. – 2002. – v. 132. – pp. 329–332.

2. Montgomery, M.K. Contrasting metabolic effects of medium- versus long-chain fatty acids in skeletal muscle/M.K. Montgomery, B. Osborne, S.H. Brown et al // Journal of Lipid Research. – 2013. – v. 54. – pp. 3322–3333.

3. St-Onge, M.P. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men/M.-P. St-Onge [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2014. – v. 68. – №10. – pp. 1134–1140.

4. Clegg, M.E. They say cocomut oil can aid weight loss, but can it really/M.E. Clegg // European Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – v. 71. – №10. – pp. 1139–1143.

5. Delany, J. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans/J. Delany [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2000. – v. 72. – pp. 905–911.

6. Jeukendrup, A. Fat supplementation, health, and endurance performance/A. Jeukendrup, S. Aldred // Nutrition. – 2004. – v. 20. – pp. 678–688.

7. Stephens, F. New insights concerning the role of carnitin in the regulation of fuel metabolism in skeletal muscle/F. Stephens, D. Constantine-Teodosiu, P. Greenharf // Journal of Physiology. – 2007. – v. 581 (Pt. 2). pp. 431–434.

8. Tsuji, H. Dietary medium-chain triglycerids sypress accumulation of body fat in double-blind, controlled trial in healthy men and woman/T. Tsuji [et al.] // Journal of Nutrition. – 2001. – v. 131. – pp. 2853–2859.

9. Wanke, C.A. A medium chain triglyceride-based diet in patients with HIV and chronic diarrhea reduces diarrhea

and malabsorption: a prospective, controlled trial/C.A. Wanke, D. Pleskow, P.C. Degirolami et al // Nutrition. – 1996. – v. 12. – №1–2. – pp. 766–771.

10. Eckart, J. Clinical studies with fat emulsions containing LCT and MCT (in German)/J. Eckart, G. Neeser, M. Adolph et al // Infusionsther Klin Ernahr. – 1987. – №9. – Suppl 3. – pp. 38–49.

11. Jeevanandam, M. Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients/M. Jeevanandam, N.J. Holaday, T. Voss // Nutrition. – 1995. – V. 11. – №3. – pp. 275–284.

12. Ulrich, H. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal/H. Ulrich, S.M. Pastores, D.P. Katz // Nutrition. – 1996. – v. 12. – №4. – pp. 231–238.

13. Anez-Bustillos, L. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences/L. Anez-Bustillos, D.T. Dao, M.A. Baker // Nutrition in Clinical Practice. – 2016. – V. 31. – №5. – pp. 596–609.

14. Hu, H.Y. Medium-chain triglycerides based oil-in-water microemulsions for intravenous administration: formulation, characterization and in vitro hemolytic activities/H.Y. Hu, Y. Huang, J. Liu // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2008. – V. 18. – №2. – pp. 101–107.

15. Kaushik, M. The effect of coconut oil pulling on Streptococcus mutants counts in saliva in comparison with chlorhexidine mouthwash/M. Kaushik [et al.] // Journal of Contemporary Dental Practice. – 2016. – V. 17. – №1. – pp. 38–41.

16. Poppitt, S.D. Fatty acid chain length, postprandial satiety and food intake in lean men/S.D. Poppitt, C.M. Strik, A.K. H. MacGibbon et al // Physiology & Behavior. – 2010. – V. 101. – №1. – pp. 161–167.

17. Han, J.R. Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensivity in a groep of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects/J.K. Han [et al.] // Metabolism. – 2007. – V. 56. – №7. – pp. 985–991.

18. Mumme, K. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials/K. Memme, W. Stonehouse // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2015. – V. 115. – pp. 249–263.

19. St-Onge, M.-P. Medium-chain triglycerides increase energy expenditure and decrease adiposity in overweight men/M.-P. St-Onge, R. Ross, W.D. Parsons et al // Obesity Rearch. – 2012. – V. 11. – №3. – pp. 395–402.

20. Van Wymelbeke, V. Substate oxidation and control of food intake in men after fat-substitute meal compared with meals supplemented with an isoenergetic load of carbohydrate, long-chain triglycerids, or medium-chain triacylglycerids/Van Wymelbeke V. [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2001. – v. 74. – pp. 620–630.
21. Shterman, S.V. ZHiroshigateli v arsenale sredstv funktsional'nogo pitaniya/S.V. SHterman [et al.] // CH. I. Pishchevaya promyshlennost'. – 2018. – № 6. – S. 66 –72; ch. II. Pishchevaya promyshlennost'. – 2018. – № 7. – P. 54–62.
22. Calvani, M. Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological conditions/M. Calvani, E. Reda, E. Arrighoni-Martelli // Basic Research in Cardiology. – 2000. – V. 95. – № 2. – pp. 75–83.
23. Purdon, T. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation/T. Purdon [et al.] // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2018. – V. 15: 3 (10 pp.).
24. Venables, M. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and woman: a cross-sectional study/M. Venables, J. Achen, A.E. Jeukendrup/Journal of Applied Physiology. – 2005. – V. 98. – pp. 160–167.
25. Misell, L. Chronic medium-chain triacylglycerol consumption and endurance performance in trained runners/L. Misell [et al.] // The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. – 2001. – V. 41. – pp. 210–215.
26. Sankararaman, S. Are we going nuts on coconut oil?/S. Sankararaman, T.S. Sferra/Current Nutrition Reports. – 2018, published on line 04 July. URL: <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0230-5>.
27. Nandi, S. Production of medium chain glycerides and monolaurim from coconut acid oil by lipase-catalysed reactions/S. Nandi, S. Gangopadhyay, S. Ghosh // Journal of Oleo Science. – 2004. – V. 53. – № 10. – pp. 497–501.
28. Coleman, H. Medium-chain triglycerids and conjugated linoleic acids in beverage form increase satiety and reduce food intake in humans/H. Coleman, P. Guinn, M.E. Clegg/Nutrition Research. – 2016. – V. 36. – pp. 526–533.
29. Kinsella, R. Coconut oil has less satiating properties than medium-chain triglyceride oil/R. Kinsella [et al.] // Physiology & Behavior. – 2017. – V. 179. – (July) – pp. 422–426.

Авторы

*Штерман Сергей Валерьевич, д-р техн. наук,
Сидоренко Михаил Юрьевич, д-р техн. наук
ООО «ГЕОН», 142279, Московская обл., Серпуховской р-н,
п. г. т. Оболенск, Оболенское ш., стр. 1
Штерман Валерий Соломонович, канд. хим. наук
Московский государственный университет пищевых производств,
125080, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
Сидоренко Юрий Ильич, д-р техн. наук, профессор
Московский государственный университет технологий и управления
имени К.Г. Разумовского, 109004, Москва, ул. Земляной вал, д. 73,
sidorenkomgupp@yandex.ru*

Authors

*Shterman Sergey Valeryevich, Doctor of Technical Science,
Sidorenko Michail Ureyvich, Doctor of Technical Science
«GEON», 1, Obolensk highway, Obolensk urban village, Serpuhov district,
Moscow region, 142279
Shterman Valeriy Solomonovich, Candidate of Chemical Science
Moscow state university of food manufacturing, 11, Volokolamskoe
highway, Moscow, 125080
Sidorenko Uriy Ilich, Doctor of Technical science, Professor
Moscow state university of technology and management after Razumov-
sky, 73, Zemlynoy Val str., Moscow, 129004, sidorenkomgupp@yandex.ru*

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.153.455+616.153.915]-008.61-085.272.4

В.Н. Титов, Т.А. Рожкова, В.А. Амелюшкина

КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ. ИНСУЛИН И МЕТАБОЛИЗМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, Москва

Регуляция метаболизма глюкозы на миллионы лет старше системы инсулина и биологической функции локомоции (функции движения), поэтому гипогликемическое действие гормона опосредовано изменением метаболизма жирных кислот (ЖК). Физиологично инсулин лишает митохондрии возможности метаболизировать кетоновые тела, коротко-, средне- и длинноцепочечные ЖК и "вынуждает" их окислять глюкозу (ГЛЮ), которая филогенетически не является оптимальным субстратом. Взаимоотношения ЖК ↔ ГЛЮ в цикле Рендла действуют только на аутокринном уровне (в клетке), определяя чередование в биологической функции питания (трофологии) биологических реакции экзотрофии (после приема пищи) и эндотрофии (вне приемов пищи). Большинство антидиабетических препаратов по механизму действия являются, как и инсулин, гиполипидемическими; они понижают в цитозоле клеток содержание липидных субстратов окисления, и митохондрии "вынуждены" окислять ГЛЮ. Инсулин в этих условиях усиливает поглощение клетками ГЛЮ через глюкозные транспортеры – ГЛЮТ4. Производные сульфонилмочевины усиливают секрецию инсулина β-клетками островков. Бигуанидины ковалентно необратимо связывают в цитозоле кетоновые тела, уводя их от окисления в митохондриях. Фибраты, глитазоны, флаваноиды и флавоны, липоевая тио-ЖК, эндогенные эйкозаноиды, производные ω-3 и ω-6 эссенциальных полиеновых ЖК, конъюгированные ненасыщенные ЖК являются агонистами рецепторов активации пролиферации пероксисом. Они усиливают в пероксисомах α-, β- и ω-окисление всех экзогенных афизиологичных ЖК и избытка пальмитиновой насыщенной ЖК, формируя гиполипидемию в цитозоле. Гипогликемические препараты с действием β-блокаторов окисления останавливают поглощение митохондриями ЖК. Ω-3-эссенциальные полиеновые ЖК одновременно с гиполипидемическим действием активируют функцию ГЛЮТ4. Сахарный диабет 2-го типа у лиц среднего возраста является симптомом синдрома атеросклероза – дефицита в клетках эссенциальных полиеновых ЖК и определен нарушением синтеза фосфолипидов и функции ГЛЮТ4. Обоснованно рассматривать сахарный диабет в первую очередь как патологию метаболизма ЖК и во вторую – как патологию содержания ГЛЮ. Это необходимо принимать во внимание как при лечении (мероприятиях тактических), так и при стратегической программе профилактики сахарного диабета в популяции.

Ключевые слова: жирные кислоты; инсулин; сахарный диабет; митохондрии; пероксисомы; гипертриглицеридемия.

V.N. Titov, T.A. Rojkova, V.A. Amelyushkina

THE CLINICAL BIOCHEMISTRY OF HYPERLIPEMIA AND HYPERGLYCEMIA. INSULIN AND METABOLISM OF FATTY ACIDS. HYPOGLYCEMIC EFFECT OF HYPERLIPEMIC PHARMACEUTICALS

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

The regulation of metabolism of glucose is billions years older than system of insulin and biological function of locomotion (function of motion). Hence hypoglycemic effect of hormone is mediated by alteration of metabolism of fatty acids. The insulin in physiological way deprives mitochondrions a possibility to metabolize ketone bodies, short chain, medium chain and long chain fatty acids and "forces" them to oxidize glucose which phylogenetically is not an optimal substrate. The relationships between fatty acids and glucose in the Rendle cycle have an effect only on autocrine level (in cell) determining alternation of biological reactions of exotrophia (after food intake) and endotrophia (beyond food intake) in biological function of alimentation (trophology). The most anti-diabetic pharmaceuticals are as insulin hyperlipemic by their mechanism of action. The decrease content of lipid substrates of oxidation in cytosol of cells and mitochondrions "are forced" to oxidize glucose. In these conditions, insulin enhances absorption of glucose by cells through glucose carriers - GLUT4. The derivatives of sulfonil-urea increase secretion of insulin by β-cells of islets. The biguanidines bond in cytosol covalently and irreversibly ketone bodies taking them away from oxidation in mitochondrions. The fibrates, glitazones, flavonoids and flavones, lipoic tio-fatty acids. The endogenous eicosanoids, derivatives ω-3 and ω-6 of essential polyolefinic fatty acids and conjugated unsaturated fatty acids are the antagonists of receptors of activation of proliferation of peroxisomes. In peroxisomes, they enhance α-, β- and ω-oxidation of all exogenous aphysiological fatty acids and excess of palmitic saturated fatty acid forming hypolipidemia in cytosol. The hypolipidemic pharmaceuticals with effect of β-blocker of oxidation stop absorption of fatty acids by mitochondrions. The Ω-3 essential polyolefinic fatty acids, simultaneously with hypolipidemic effect, activate function of GLUT4. In patients of middle age, the diabetes mellitus type II is a symptom of syndrome of atherosclerosis. The reason is that in cells the deficiency of essential polyolefinic fatty acids and is determined by derangement of synthesis of phospholipids and function of GLUT4. It is valid to consider diabetes mellitus primarily as a pathology of metabolism of fatty acids and secondly as a pathology of content of glucose. It is necessary to take into account both under treatment (tactic activities) and strategic program of prevention of diabetes mellitus in population.

Key words: fatty acid, insulin, diabetes mellitus, mitochondrion, peroxisome, hyperglyceridmia

С учетом функциональных особенностей ранних ступеней филогенеза действия филогенетически позднего инсулина (ИНС) и всех гипогликемических препаратов основано на способности активировать окисление глюкозы (ГЛЮ) в митохондриях клеток. Однако ни филогенетически ранняя гипергликемия в межклеточной среде, ни филогенетически поздний ИНС не могут непосредственно повлиять на функциональную активность митохондрий и активировать окисление ГЛЮ. Цикл Рендла, цикл ГЛЮ ↔ жирные кислоты (ЖК) [1] функционирует только в клетках, на аутокринном уровне, определяя в биологической функции трофологии (функции питания) смену биологических реакций экзотрофии (при приеме пищи) и эндотрофии (при ее отсутствии). Цикл Рендла не функционирует даже на уровне паракринных сообществ – на “муниципальном” уровне регуляции, тем более его нет на уровне организма – на “федеральном” уровне [2]. Клинические наблюдения показывают, что инфузия незатерифицированных ЖК (НЭЖК) с альбумином блокирует поглощение клетками ГЛЮ и окисление ее в митохондриях миоцитов. В то же время сколь ни была бы высокой гипергликемия в межклеточной среде и даже в цитозоле клеток, блокировать окисление митохондриями ЖК она не может [3, 4]. Не может сделать это и высокая концентрация ИНС ни в пуле межклеточной среды, ни в плазме крови. Это и составляет патогенетическую основу синдрома резистентности к ИНС, инсулинорезистентности (ИР). Если прямое действие ИНС на клетки через специфические рецепторы и гипергликемии через глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) не позволяет достичь состояния нормогликемии (эугликемии) в межклеточной среде и плазме крови, можно использовать биологические косвенные подходы [5] и уменьшить содержание в цитозоле клеток тех “ингибиторов”, которые “мешают” митохондриям окислять ГЛЮ.

Возвращаясь к ранним ступеням филогенеза, к прокариотам (безъядерным клеткам), в которых сформировалась функция митохондрий, мы полагаем, что “ингибиторами” окисления клетками ГЛЮ являются субстраты, которые митохондрии окисляют с большей степенью “предпочтения”, с более высокой константой скорости реакции, по сравнению с ГЛЮ. Если мы, исходя из предполагаемых нами физико-химических условий ранних ступеней филогенеза, расставим все субстраты, которые митохондрии окисляют в процессе образования АТФ, то полагаем получится следующая последовательность [6]: 1 – кетоновые тела (КТ) – метаболиты самой короткой С4-масляной насыщенной (н-ЖК) β-гидроксипропионата, ацетоацетат и ацетон; 2 – короткоцепочечные С 6–С 10-н-ЖК; 3 – среднецепочечные С12 и С14 н-ЖК; 4 – длинноцепочечная С 16:0 пальмитиновая (Пальм) н-ЖК, для которой во внутренней мембране митохондрий имеется специфичный транспортер – карнитинпальмитоил-ацилтрансфераза; 5 – С 18:1 олеиновая моноеновая (моно-ЖК), которая, при наличии Δ-9 двойной связи (ДС) имеет более высокую константу скорости окисления [7]; 6 – последний в ряду предпочтения субстратов является ГЛЮ.

Согласно описанному нами принципу биологической субординации, филогенетически более поздние системы регуляции метаболизма “надстраиваются” над более ранними, функционально с ними взаимодействуют, но отменить действие филогенетически ранних гуморальных медиаторов они не могут. Становление биологической реакции ИНС происходило при формировании биологической функции локомоции, функции движения на уровне организма. В то же время все филогенетически ранние гормоны начали свою функцию

на многие миллионы лет раньше, на уровне паракринных сообществ клеток. Эти сообщества клеток являются структурными и функциональными единицами всех органов; нет ни одного гуморального медиатора (гормона), становление функции которого не произошло бы на уровне паракринных сообществ клеток. Когда при становлении биологической функции локомоции уже на уровне организма был начат синтез ИНС, обоснованно полагать, что все механизмы регуляции метаболизма ГЛЮ уже были сформированы и функционировали многие миллионы лет.

Рассмотрение становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций дает нам основание полагать, что митохондрии окисляют ГЛЮ только при условии, что в цитозоле клетки нет ни одного субстрата с большей степенью “предпочтения”, чем ГЛЮ. Мы полагаем, что действие ИНС происходит сходным образом. ИНС а) блокирует гидролиз триглицеридов (ТГ) в ИНС-зависимых адипоцитах; б) уменьшает высвобождение в межклеточную среду ЖК в форме полярных НЭЖК в ассоциации с альбумином; в) уменьшает пассивное поглощение клетками НЭЖК и содержание их в цитозоле; г) ингибирует β-окисление ЖК, образование КТ и г) “вынуждает” митохондрии окислять ГЛЮ. Одновременно ИНС увеличивает на плазматической мембране число ИНС-зависимых глюкозных транспортеров – ГЛЮТ4, которые действуют пассивно. ИНС блокирует в адипоцитах активность гормонозависимой липазы и уменьшает мобилизацию ЖК в форме НЭЖК. Однако активность этой липазы в адипоцитах и клетках рыхлой соединительной ткани на уровне паракринных сообществ может усилить и филогенетически более ранние тиреоидные гормоны, соматотропный гормон, глюкокортикоиды [8], катехоламины, эстрогены и натрийуретические пептиды. Филогенетически поздний ИНС способен ингибировать липолиз в жировых клетках только в том случае, если секреция и действие каждого из филогенетически ранних гормонов являются физиологичными. При гиперсекреции филогенетически ранних гормонов, при активации ими гормонозависимой липазы адипоцитов, при гидролизе ТГ, освобождении НЭЖК в межклеточную среду и пассивном поглощении их клетками, филогенетически поздний ИНС не может блокировать действие филогенетически более ранних гормональных медиаторов. Это в той же степени относится и к действию гуморальных медиаторов иной биологической функции, функции эндозоологии (поддержание “чистоты” межклеточной среды многоклеточного организма), к гуморальным медиаторам биологической реакции воспаления. Эта филогенетически обоснованная неспособность гормона и является основой формирования синдрома ИР.

ИР – это патофизиологичное состояние *in vivo*, при котором ИНС в биологической функции трофологии, в биологической реакции экзотрофии “утрачивает” способность: а) блокировать гидролиз ТГ в адипоцитах при гиперсекреции филогенетически ранних гормонов с липолитическим действием; б) предотвращать повышение в межклеточной среде содержание НЭЖК+альбумин; в) понижать пассивное поглощение клетками НЭЖК через ГЛЮТ4 по градиенту концентрации и содержание их в цитозоле; г) останавливать окисление клетками КТ и ЖК и д) вынудить митохондрии окислять ГЛЮ. Содержание ГЛЮ в цитозоле всегда несколько ниже, чем в межклеточной среде; этот небольшой градиент и обеспечивает функцию всех ГЛЮТ, которые являются пассивными транспортерами. Содержание в межклеточной среде НЭЖК+альбумин составляет 0,5–0,8 ммоль/л; оно повышается в 3–4 раза в биологической реакции экзотрофии, во время постпрандиальной гиперлипидемии; в цитозоле же содержание НЭЖК в ассоциации с липидпереносящими белками цитозоля представлено следовыми количествами [9]. Столь высокий градиент для полярных форм ЖК обеспечивает быстрое интенсивное поглощение клетками полярных НЭЖК из межклеточной среды.

Пока в цитозоле имеются КТ и НЭЖК митохондрии не

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru

начнут окислять ГЛЮ. Этиологических факторов формирования синдрома ИР много, патогенез всегда один. Мы полагаем, что диабет 2-го типа – это структурно обусловленный, стойкий и длительный синдром ИР. Он часто является одним из ранних симптомов атеросклероза. Не диабет 2-го типа является фактором риска атеросклероза, а ИР является ранним симптомом атеросклероза как синдрома внутриклеточного дефицита эссенциальных полиеновых ЖК (ЭС поли-ЖК) [10]. При ИР, если мы хотим, чтобы митохондриями окислялись ГЛЮ, а клетки ее поглощали, следует не допустить пассивного поглощения клетками и поступления в цитозоль тех субстратов, которые митохондрии окисляют с константой скорости реакции больше, чем для ГЛЮ. Все функциональные “ингибиторы” окисления митохондриями ГЛЮ клетки поглощают из межклеточной среды пассивно, по градиенту концентрации, как и саму ГЛЮ. Поэтому, определяя в плазме крови содержание КТ, НЭЖК, Пальм н-ЖК, олеиновой моно-ЖК и ГЛЮ, можно отслеживать все происходящие нарушения метаболизма и по возможности купировать синдром ИР. Поэтому патогенетически обоснованное лечение ИР и диабета 2-го типа часто начинают с нормализации метаболизма ЖК. Мы всеми способами пытаемся имитировать действие *in vivo* ИНС, который филогенетически предназначен для регуляции метаболизма ГЛЮ (метаболизм ГЛЮ сформирован намного раньше становления системы ИНС), а для регуляции метаболических превращений ЖК, обеспечения энергией биологической функции локомоции, функции движения. И только после нормализации метаболизма ЖК можно восстановить физиологичное окисление митохондриями ГЛЮ.

Мы еще похоже не осознаем, что все препараты “против диабета”, да и сам ИНС, являются в первую очередь гипополипидемическими и, нормализуя метаболизм ЖК [11], они только во вторую очередь, после ЖК, нормализуют метаболические превращения ГЛЮ. По данным Ассоциации диабетологов США и Европейской ассоциации по изучению диабета, основное гипополипидемическое действие бигуанидов рассматривают как “негликемические эффекты” лечения [12]. Проявляя в первую очередь гипополипидемическое действие, антидиабетические препараты “лишают” митохондрии возможности окислять ЖК и “вынуждают” окислять ГЛЮ, проявляя выраженное гипогликемическое действие. В условиях ИР для восстановления окисления миоцитами ГЛЮ необходимо не допустить повышения в плазме крови и цитозоле клеток содержания НЭЖК и КТ и таким образом усилить поглощение клетками ГЛЮ. Поэтому гипогликемические препараты первично по механизму действия – это все-таки гипополипидемические средства [13].

Гипогликемическое действие проявляют:

1. ИНС; он блокирует липолиз в ИНС-зависимых адипоцитах и понижает в межклеточной среде (плазме крови) и цитозоле содержание ЖК в форме НЭЖК и КТ.
2. Производные сульфонилмочевины, которые стимулируют секрецию ИНС β -клетками островков Лангерганса.
3. Секретогены активируют секрецию ИНС; это производные не сульфонилмочевины, а бензойной кислоты; действуют они подобным же образом.
4. Бигуаниды, которые способны ковалентно, необратимо связывать КТ в гетероциклические комплексы; происходит это как в цитозоле клеток, так и в межклеточной среде. КТ не поступают в цитозоль и в митохондрии; последние усиливают при этом окисление ГЛЮ.
5. Тиазолиденионы (глитазоны) – синтетические агонисты рецепторов активации пролиферации пероксисом (РАПП). Препараты усиливают в этих органеллах клеток окисление экзогенных, афизиологичных ЖК и избыточное количество экзогенной и эндогенной Пальм н-ЖК), активируя при этом в митохондриях окисление ГЛЮ.
6. Фенофибраты (производные фиброевой кислоты) – искусственно синтезированные химически модифицированные, “ароматические” ЖК в форме эфиров с разными спиртами; они также являются синтетическими агонистами РАПП,

инициируют утилизацию (окисление) афизиологичных ЖК и окисление избыточного количества экзогенной Пальм н-ЖК. У грызунов они вызывают выраженную пролиферацию пероксисом вплоть до развития гепатомегалии.

7. ω -3 С 20:5 эйкозапентаеновая полиеновая ЖК (Эйкоза поли-ЖК), в первую очередь, и ω -6 С 20:4 арахидоновая (Арахид) ЭС поли-ЖК, в меньшей степени, являются натуральными экзогенными лигандами для РАПП на мембране ядра, которые усиливают окисление н-ЖК, избытка ЭС поли-ЖК и всех синтезированных из них эйкозаноидов; они увеличивают окисление ЖК в пероксисомах и уменьшают окисление их в митохондриях. Пероксисомы в отношении ЖК и липидов *in vivo* исполняют те же функциональные обязанности, что и лизосомы по отношению к молекулам белка. Только пероксисомы используют для этого реакции окисления, а лизосомы – реакции гидролиза. Пероксисомы способны катаболизировать все молекулы липидов, которые синтезированы из полярного ацетата, из неполярной, активированной формы ацетил-КоА. Напомним, что липидами являются все ЖК и все соединения, в которые они входят. Спирт холестерина липидом не является, а эфиры холестерина с ЖК – это липиды.

8. Липоевая, тиооктовая ЖК, которая в пятичленном кольце содержит два атома S, сходна по строению и действию с фенофибратами; это натуральная, растительная, экзогенная циклическая ЖК – природный агонист РАПП.

9. Изофлавоноиды и изофлавоны – структуры синтезированные растениями, растительные эстрогены; они являются натуральными агонистами РАПП; на них во многом похожа структура синтетических тиазолиденионов. Они, как и все, что синтезировано из ацетата, подвергаются *in vivo* катаболизму в пероксисомах.

10. ω -6 С 18:2 линолевая, ω -6 С 18:3 γ -линоленовая и ω -3 С 18:3 α -линоленовая ЭС нена-ЖК растительного происхождения: они уменьшают микровязкость липидного бислоя плазматической мембраны и увеличивают ее жидкость, чем более ненасыщенными (полиеновыми) являются ЖК в составе аминифосфолипидов, чем больше они имеют ДС, тем выше производительность всех членов семейства пассивных транспортеров ГЛЮТ, в том числе и ГЛЮТ4.

11. Конъюгированные (с иным расположением ДС в цепи атомов углерода) линолевая и линоленовая нена-ЖК являются афизиологичными, активными агонистами РАПП, но обладают, вероятно, и иным, пока непонятым действием.

12. Никотиновая кислота и ее производные выраженно ингибируют в адипоцитах активность гормонозависимой липазы, гидролиз ТГ и понижают в межклеточной среде содержание НЭЖК, пассивное поглощение их клетками, увеличивая при этом окисление ГЛЮ в митохондриях и поглощение ее клетками.

13. Блокаторы β -окисления в митохондриях (ингибиторы карнитинпальмитоилацилтрансферазы и переноса ацил-КоА в матрикс митохондрий) формируют дефицит в матриксе всех липидных субстратов и “вынуждают” митохондрии окислять ГЛЮ.

14. Препараты – ингибиторы функции специфичных белков-переносчиков ЖК в форме полярных НЭЖК; они переносят ЖК между пероксисомами и митохондриями, замедляя окисление ацил-КоА и образование ацетил-КоА [14].

15. Ингибиторы глюкагонподобного пептида – инкретины, которые стимулируют секрецию ИНС β -клетками поджелудочной железы и ингибируют синтез глюкагона.

Все гипогликемические препараты в первую очередь являются гипополипидемическими. Сахарный диабет можно рассматривать как патологию ЖК, всего-то двух ЖК – С 16:0 Пальм н-ЖК и С 18:0 олеиновой моно-ЖК, которые являются основными субстратами для выработки клетками энергии. В этой паре патогенетически негативной, более ранней в филогенезе является Пальм н-ЖК, действие же филогенетически более поздней олеиновой моно-ЖК является патогенетически позитивным. Превращение Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК

иницировано биологическим действием ИНС, активностью Δ9-стеароил-КоА десатуразы. ИНС активирует превращение ЖК по пути: С 16:0 Пальм н-ЖК → С 18:0 стеариновая н-ЖК → С 18:1 олеиновая моно-ЖК. Поэтому, чем ниже в липидах плазмы крови натошак отношение Пальм н-ЖК/олеиновая моно-ЖК, тем более совершенной является компенсация диабета и более физиологично разносторонне реализовано действие ИНС [13]. Так, бигуанид метформин устраняет активированную избытком экзогенной Пальм н-ЖК гибель гепатоцитов по типу апоптоза в процессе формирования неалкогольной жировой болезни печени, стеатоза печени [15].

ω-3 ЭС поли-ЖК (Эйкоза и Докоза) и ω-6 Арахидон проявляют гиполипидемическое действие путем выраженной активации в пероксисомах одновременно α-, β- и ω-окисления экзогенных, афизиологичных ЖК и избытка экзогенной Пальм н-ЖК и тщательной “выбраковки” гепатоцитами всех афизиологичных ЖК пищи и избытка н-ЖК. Это происходит в пероксисомах без синтеза АТФ; порой функция органелл бывает столь выражена, что происходит функциональная пролиферация пероксисом. Чем больше афизиологичных ЖК и избыточного количества Пальм н-ЖК будет окислено в пероксисомах, тем меньше их будет этерифицировано в состав ТГ, меньше их ЛПНП очень низкой плотности (ЛПОНП) перенесут к клеткам и меньше афизиологичных ЖК будет депонировано в липидных каплях цитозоля. Пища с оптимальным количеством ω-3 ЭС поли-ЖК (рыба, морепродукты) не может содержать н-ЖК и Пальм н-ЖК более чем 15% общего содержания ЖК. В гепатоцитах в физиологичных условиях биологической реакции экзотрофии апоВ-100 структурирует в состав пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП только физиологичные ТГ.

В кровотоке постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) быстро гидролизует олеиновые ТГ, апоВ-100, изменяя свою конформацию (пространственную форму) быстро формирует апоЕ/В-100-лиганд и ИНС-зависимые скелетные миоциты поглощают лигандные олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. ω-3 ЭС поли-ЖК определяют короткие сроки гиперлипидемии, а следовательно, и гипергликемии в постпрандиальном периоде [16]. Этерификация ЭС поли-ЖК в состав аминоксфосфолипидов приводит к увеличению их ненасыщенности, повышает жидкость аннулярных фосфолипидов в окружении каждого из ГЛЮТ4, увеличивая их производительность и усиливая поглощение клетками ГЛЮ. Желательно, чтобы больше, чем физиологичное количество, ω-3 ЭС поли-ЖК поступало при употреблении в пищу рыбы и морепродуктов, а не в форме очищенных ЭС поли-ЖК. Заметим, что функциональная активность ω-3 С 20:5 Эйкоза ЭС поли-ЖК как в метаболизме ЖК, так и в превращениях *in vivo* ГЛЮ является более высокой по сравнению с ω-6 С 20:4 Арахидон ЭС поли-ЖК.

Примитивным является мнение, что ЭС поли-ЖК – это биологическая добавка; ЭС поли-ЖК – это основа наиболее совершенной гуморальной регуляции метаболизма и всех биохимических и физиологических процессов на уровне паракринных сообществ клеток. Если даже большие количества ω-3 ЭС поли-ЖК (несколько граммов) добавлять к пище при высоком содержании в ней Пальм н-ЖК, активное рецепторное поглощение клетками ЭС поли-ЖК путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза ЛПНП низкой плотности (ЛПНП) будет блокировано. При этом большая часть ЭС поли-ЖК пополнит массу липидов в атероматозных бляшках интимы в проксимальном отделе артериального русла – в артериях эластического типа. Сочетание в пище высокого содержания Пальм н-ЖК и больших доз ЭС поли-ЖК в форме препаратов есть эффективный способ стимулировать формирование атероматоза (атеротромбоза) коронарных арте-

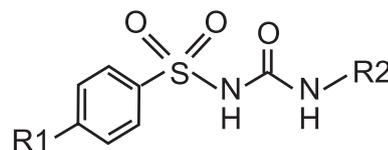


Рис. 1. Структурная основа всех препаратов сульфаниламидов. В позициях R1 и R2 располагаются химические радикалы, которые определяют свойства индивидуальных препаратов.

рий, развитие ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Согласно правилу Кейтса, 1 г Пальм н-ЖК повышает в плазме крови уровень ХС больше, чем 2 г ЭС поли-ЖК его снижают [16].

Препараты сульфаниламидов активируют секрецию ИНС β-клетками островков Лангерганса. Синтезируются препараты с разным по силе и длительности действием; они составляют основу и комбинации гипогликемических препаратов. Производные сульфаниламидов специфично связывают протеины на плазматических мембранах β-клеток в составе АТФ-зависимых калиевых каналов. К⁺_{АТФ}-каналы обеспечивают перенос ионов калия через мембрану β-клеток и являются гуморальными регуляторами секреции ИНС и поглощения клетками ГЛЮ. На рис. 1 представлена структура препаратов сульфаниламидов; при наличии разных радикалов в позициях R1 и R2, препараты в разной мере активируют синтез ИНС β-клетками поджелудочной железы [17]. Секрецию ИНС усиливает повышение концентрации в клетках ионизированного Ca²⁺. Это обусловлено активацией кальциевых каналов на плазматической мембране клеток. При повышении содержания ГЛЮ в межклеточной среде ее пассивно поглощают β-клетки, используя для этого ГЛЮТ2. При метаболизме ГЛЮ образуются метаболиты, которые блокируют (закрывают) калиевые каналы. Закрытие калиевых каналов приводит к деполяризации мембраны (уменьшение отрицательного потенциала) и открытию потенциал зависимых кальциевых каналов. Далее следует вход ионов Ca²⁺, повышение их концентрации в цитоплазме и усиление секреции ИНС. Полагают, что важную роль проявляют внутриклеточные нуклеотиды, АТФ и MgАДФ [18] (рис. 2). Увеличение пассивного поглощения ГЛЮ через ГЛЮТ2 приводит к накоплению в цитозоле АТФ и закрытию K⁺-ионных каналов [18]. При генетических мутациях, которые наруша-

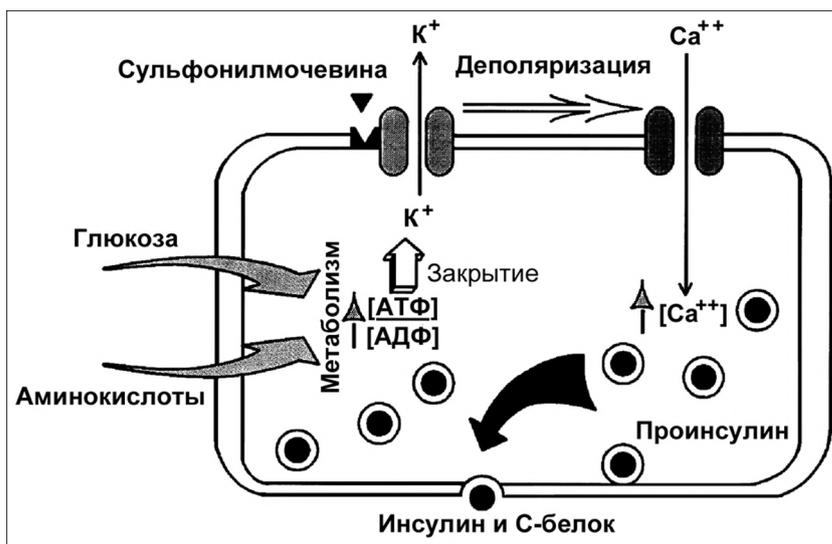


Рис. 2. Механизмы стимуляции операции ИНС β-клетками островков поджелудочной железы препаратами сульфаниламидов. Обозначения в тексте [18].

ют функцию этих каналов, секреция ИНС β -клетками становится нерегулируемой с развитием гипергликемии, что происходит при детской врожденной гиперинсулинемии [20]. Напротив, при формировании гипергликемии в межклеточной среде калиевые каналы могут оставаться открытыми, что подавляет секрецию ИНС; это составляет основу этиологии юношеского диабета 2-го типа [1].

Все производные сульфонилмочевины липофильны, неполярны, поэтому их легко поглощают клетки. Они эффективно связываются как с наружным, так и с внутренним монослоем плазматической мембраны. Добавление толбутаида в среду, которая контактирует с плазматической мембраной, быстро и обратимо понижает проводимость потока электронов.

Аналогичные данные получены в отношении глибенкламида и меглитидина; последний, правда, является производным бензойной кислоты, но проявляет сходное действие. Нежелательной стороной действия препаратов сульфонилмочевины является гипогликемия при избыточной активации секреции ИНС. Активность препаратов сульфонилмочевины разная; толбутаид оказывает действие в дозе 0,5 г, а глибенкламид и манинил обладают в 100 раз большей активностью.

Метформин (МЕТ). Гипогликемическое действие препарата сочетается с нормализацией параметров гиперлипидемии: происходит понижение в плазме крови уровня спирта холестерина (ХС) ТГ, ХС-ЛПНП и уменьшение накопления ТГ в гепатоцитах. МЕТ понижает смертность от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В отличие от иных бигуанидов МЕТ не понижает АД и не увеличивает в экспериментах на животных частоту сердечных сокращений. МЕТ один из двух пероральных, антидиабетических препаратов, который внесен в список важнейших лекарственных средств ВОЗ; второй – производное сульфонилмочевины глибенкламид. Применение МЕТ, кроме сахарного диабета, эффективно при диабете беременных и поликистозе яичников (синдром Штейна–Левенталя), при неалкогольной жировой болезни печени, стеатозе печени.

Производными гуанидина являются диметилбигуаниды (МЕТ и глюкофаж – глюкофаж) и бутилбигуаниды (адебит и силубин). Биодоступность препарата – 50–60%, период полувыведения около 6 ч. МЕТ гидрофилен, выведение его происходит путем экскреции с мочой; концентрация МЕТ в цитозоле эритроцитов и эритроцитов в десятки раз выше, чем в плазме крови. Используя высокоэффективную жидкостную хроматографию, содержание МЕТ можно определить в плазме крови и моче [21]. Осложнением при приеме МЕТ является метаболический ацидоз – лактацидоз; причины накопления лактата в цитозоле и выход его в межклеточную среду остаются непонятными. Дозы вводимых препаратов (МЕТ, глюкофаж) являются не столь уж низкими – 0,5 г 3 раза в день. МЕТ применяют в форме гидрохлорида метформина. В состоянии ассоциации (протонированная форма) и при диссоциации в форме аниона электронная структура МЕТ является разной и установили ее только несколько лет назад. МЕТ описан в 1922 г. как производное N,N-диметилгуанидина; последний выделен из залежей чилийского гуано (птичьего помета). Однако на фоне популярности в это же время ИНС, интерес к МЕТ угас. И только в 50-е годы прошлого века при нарастании проблем с лечением гетерологичными формами ИНС (бычий и свиной ИНС) и увеличением количества пациентов с диабетом 2-го типа началось применение «глюкофага», глюкофажа – «пожирателей ГЛЮ».

МЕТ, полагают, снижает концентрацию ГЛЮ в крови путем угнетения глюконеогенеза и эндогенного синтеза в гепатоцитах ГЛЮ *in situ de novo* [22]. При сахарном диабете 2-го типа уровень глюконеогенеза, как правило, увеличивается в несколько раз и МЕТ уменьшает его более чем на треть. Препарат активирует ц-АМФ-зависимую протеинкиназу и передает сигнала ИНС от рецептора к ГЛЮТ4, изменяя при этом метаболизм в клетках ГЛЮ и ингибируя глюконеогенез [23]. Кроме того, МЕТ увеличивает «чувствительность тканей к

ИНС» и усиливает функциональную активность ГЛЮТ4, повышая далее и окисление ЖК. Увеличение поглощения клетками ГЛЮ связывают с повышением аффинности рецепторов к ИНС. При терапии МЕТ удается понизить уровень ГЛЮ в межклеточной среде на 20%, содержание гликированного гемоглобина на 1,5% и достоверно улучшить тесты, которые характеризуют перенос к клеткам ЖК в составе апоВ-100 ЛП, низкая концентрация в плазме крови спирта ХС, ТГ и ХС-ЛПНП. При отсутствии в межклеточной среде и плазме крови ИНС действие МЕТ проявляется только в слабой степени.

Пик концентрации МЕТ в плазме крови и эритроцитах приходится на период около 3 ч, после чего следует выведение его с мочой. Далее наступает длительный период медленного высвобождения [24] МЕТ из клеток (из эритроцитов). Если период полувыведения препарата из крови составляет приблизительно 3 ч, то из эритроцитов выведение его продолжается 24 ч, а то и 48 ч. Блокаторы рецепторов к гистамину приводят к задержке в плазме крови МЕТ по причине сокращения его экскреции почками. Теоретически любой катионный препарат (амилорид, дигоксин, морфин, хинин и хинидин) может пролонгировать действие МЕТ; бигуаниды мало совместимы с этанолом, который также может инициировать лактацидоз. Производные сульфонилмочевины, акарбоза, ингибиторы ангиотензина II, клофибрат и салицилаты усиливают действие МЕТ. При применении гормональных контрацептивов, эпинефрина, глюкагона, гормонов щитовидной железы, тиазидных диуретиков, производных никотиновой кислоты действие МЕТ уменьшается. Эффективным является применение МЕТ при неалкогольной жировой болезни печени [25].

Лактацидоз – наиболее нежелательное, не частое побочное действие бигуанидов. Лактацидоз развивается у пациентов с диабетом 2-го типа при сопутствующих нарушениях функций почек и печени. Полагают, что поглощение лактата гепатоцитами при применении МЕТ уменьшается, не происходит использования лактата как субстрата в реакции глюконеогенеза [26]. Если МЕТ ингибирует глюконеогенез, то накопление лактата и лактацидоз имеют ретенционное происхождение [27]. Однако все это не очень физиологично и желательнее более четкое изложение формирования метаболического ацидоза при действии бигуанидов. Возможно выделить МЕТ и из растительного сырья – *Galega officinalis*, что и сделано из французской лилии. Отличий в действии синтетического и натурального МЕТ не найдено. Не показано лечение пациентов МЕТ при нарушении функции почек; повышении содержания креатинина в плазме крови; наличии острых и хронических заболеваний; гипоксии, сердечной и легочной недостаточности, инфаркте миокарда и метаболическом ацидозе. МЕТ, полагают, инициирует выставление на мембрану миоцитов дополнительное количество ГЛЮТ4 и усиливает поглощение клетками ГЛЮ [28].

Мы полагаем, что реально распознать такой механизм действия МЕТ, который дает возможность понять основы гипополипидемического действия препарата – понижение содержания ЖК и ТГ в плазме крови и цитозоле; выраженное гипогликемическое действие у пациентов с диабетом; развитие молочнокислого метаболического ацидоза в клетках и межклеточной среде. МЕТ стимулирует окисление в клетках ЖК и вместе с ИНС понижает содержание НЭЖК, увеличивая при этом окисление митохондриями ГЛЮ. Пребывание препарата в цитозоле является на порядок более длительным по сравнению с межклеточной средой; это непонятно, поскольку белки цитозоля не связывают МЕТ. МЕТ обладает свойствами активного основания, активной щелочи. По нашему мнению, основное действие бигуанидов с их уникальной структурой состоит в том, что они образованы из двух молекул гуанидина, которые обладают специфическими физико-химическими свойствами. Двумя гуанидиновыми группами (рис. 3) бигуаниды активно взаимодействуют с веществами, которые в структуре имеют два альдегидных,

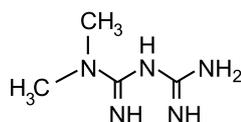


Рис. 3. Структурная формула метформина – диметилбугуанида.

кетоновых, спиртовых или амидных радикала. При этом образуются стабильные гетероциклические соединения (рис. 4) и происходит выведение (метаболитов) из биохимических реакций; выражено понижение биодоступности КТ для митохондрий; это вынуждает органеллы усиливать окисление ГЛЮ. Веществами, с которыми в биологических средах необратимо взаимодействуют бигуаниды, являются в первую очередь полярные метаболиты самой короткой С4 масляной ЖК, а именно КТ. Субстратами реакции с бигуанидами являются также гликотоксины, такие как глиоксаль, метилглиоксаль [29], короткие дикарбоновые кислоты и конечный продукт окисления нена-ЖК активными формами кислорода – малоновый диальдегид. Основу реакционной активности бигуанидов составляют физико-химические свойства гуанидина – $(H_2N)_2C=NH$. Гуанидин – основание (щелочь), сравнимое по силе (рКа 13,5) с NaOH и KOH. Гуанидин является фрагментом структуры нуклеиновых кислот (гуанина), аминокислоты аргинина, антибиотика стрептомицина и фолиевой кислоты. В плазме крови содержание гуанидина составляет 0,3–0,5 мг/дл; гуанидин присутствует в моче как физиологичный компонент.

Вместе с тем мы полагаем, что каждый эффективный препарат обладает одним механизмом действия; результатом этого являются многие стороны позитивного влияния; их часто и принимают за самостоятельные механизмы. В цитозоле MET необратимо связывает КТ, выводя их из биохимических реакций. Если КТ мы рассматриваем как «ингибитор окисления митохондриями ГЛЮ» под номером 1, то при снижении содержания КТ: митохондрии вынужденно начинают усиленно окислять ГЛЮ; происходит понижение ее содержания в цитозоле: возрастает пассивное поглощение клетками ГЛЮ из межклеточной среды по градиенту концентрации и происходит уменьшение гипергликемии в межклеточной среде. Связывание MET образуемой в цитозоле молочной кислоты и есть возможная причина снижения ее участия в глюконеогенезе, в формировании ГЛЮ de novo. Мы полагаем, что усиление продукции лактата является биологической реакцией компенсации в ответ на химическое, токсичное действие бигуанидов как активной щелочи и развитие внутриклеточного экзогенного, неметаболического, алкалоза. В цитозоле клеток компенсация химического, метформинового алкалоза (ощелачивания цитозоля и межклеточной среды) происходит путем усиления продукции клетками молочной кислоты. Это мнение подтверждает и то, что ощелачивание межклеточной среды и плазмы крови путем инфузии раствора бикарбоната не только не приносит успеха, но дает нежелательные результаты. Наиболее эффективный способ лечения интоксикации MET – возможно быстрое выведение препарата из клеток и внутрисосудистого пула межклеточной среды при использовании процедуры плазмафереза [30].

Пролифераторы пероксисом. Тиазолидинеионы и фибраты являются по механизму действия активными агонистами РАПП. Будучи экзогенными и синтетическими, все они в клетке связываются на мембране ядра с разными (α , β и γ) РАПП и экспрессируют синтез в эндоплазматическом ретикулуме цитозоля гепатоцитов всего комплекса неспецифичных оксидаз (α -, β - и ω -оксидазы ЖК). Эти оксидазы предназначены в первую очередь для окисления in vivo в пероксисомах самих натуральных и синтетических пролифераторов пероксисом (лигандов для ядерных РАПП). При активации экспрессии генов и синтеза всего семейства оксидаз пероксисомы усиливают окисление всех продуктов, которые синте-

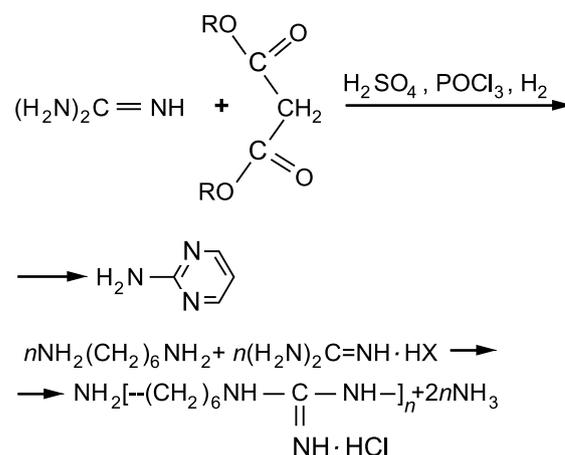


Рис. 4. Реакции необратимой конденсации гуанидина с бифункциональными веществами (диальдегидами, diketонами, диэфирами и диамидами) с образованием стабильных гетероциклических соединений.

зированы из ацетата, ацетил-КоА [31]. Пероксисомы начинают усиленно окислять: а) все афизиологичные ЖК, которые поступают в гепатоциты в составе хиломикронов, а также избыточное количество принятой с пищей Пальм н-ЖК; б) эндогенный и экзогенный спирт ХС и его эфиры; в) фосфолипиды (ФЛ); г) желчные кислоты; д) ЭС поли-ЖК и отработавшие свое время эйкозаноиды; з) стероидные гормоны и) все экзогенные пролифераторы пероксисом, включая флаваноиды и изофлавоны, α -липовую тио-ЖК и гидрофобные натуральные ксенобиотики типа кверцетина и танина [32]. В отношении гидрофобных липидов пероксисомы выполняют in vivo те же «окислительные обязанности» по утилизации и оптимальному (бережному) использованию коротких ЖК, как и лизосомы исполняют «гидролитические обязанности» в утилизации и повторном использовании коротких пептидов и аминокислот.

Тиазолидинеионы и фибраты – химически разные пролифераторы пероксисом. Синтетические тиазолидинеионы схожи со структурой растительных флаваноидов [33], а фибраты являются производными фиброевой кислоты, по сути, синтетическими, афизиологичными ЖК с бензольными кольцами в цепи атомов углерода. Они могут быть в форме НЭЖК (атромид) или в форме эфиров с разными спиртами (безафибрат и фенофибрат). Основная функция пероксисом состоит в «утилизации» в гепатоцитах поступающих с пищей (в биологической реакции экзотрофии) афизиологичных ЖК, в том числе и избытка Пальм н-ЖК. Напомним, что с растительной и животной пищей люди в разных климатических зонах мира могут поглощать около 800 индивидуальных, разных ЖК; в метаболизме же липидов у человека задействованы около 20 ЖК. Остальные более 700 экзогенных ЖК – это «биологический мусор», который в принципе должен быть утилизирован в гепатоцитах и его не должно быть уже в составе ТГ, которые гепатоциты включают в состав ТГ в ЛПОНП. До этого все афизиологичные ЖК вынужденно (без разбора) поглощают энтероциты, а апоВ-48 столь же вынужденно структурирует их в форме ТГ в состав хиломикронов; последние путем апоВ-48-рецепторного эндоцитоза активно поглощают только гепатоциты со всей массой экзогенных, афизиологичных ЖК и избытком Пальм н-ЖК. И только в гепатоцитах проявляется биологическая «ответственность» пероксисом, которые призваны осуществлять функцию таким образом, чтобы все афизиологичные ЖК и афизиологично избыточное количество Пальм н-ЖК были полностью утилизированы, не стали компонентами ЛПОНП и не были перенесены к клеткам.

Пероксисомы призваны утилизировать все афизиологич-

ные ЖК, в том числе и избыток экзогенной Пальм н-ЖК *in situ*; происходит это путем одновременного окисления афизиологических ЖК разными оксидазами (α -, β - и ω -оксидазы) и при необходимости одновременно с обеих концов углеводной цепи. Экспрессию синтеза всего семейства пероксисомальных оксидаз и инициируют пролифераторы пероксисом – лиганды РАПП на мембране ядра гепатоцитов. Конечными продуктами окисления афизиологических ЖК являются CO_2 и H_2O ; происходит окисление в аэробных условиях и без синтеза АТФ. Когда в процессе комплексного окисления образуются короткоцепочечные, физиологические ЖК, белки, связывающие НЭЖК в цитозоле, переносят их из пероксисом в митохондрии, которые окисляют их только β -окислением с образованием АТФ. По сути окисление многих ЖК, в том числе и очень длинноцепочечных и физиологических ЭС поли-ЖК, происходит последовательно вначале в пероксисомах и затем в митохондриях. Такое окисление энергетически более эффективно, чем просто окисление в митохондриях; это определено низкой проницаемостью внутренней (матричной) мембраны митохондрий для многих ЖК. Афизиологические дикарбоновые ЖК оксидазы укорачивают до С 4–С 6 и экскретируют с мочой в форме короткоцепочечных дикарбоновых ЖК. Часть афизиологических ЖК в составе афизиологических ТГ, которые не смогли полностью окислить пероксисомы, особенно при выраженном избыточном количестве Пальм н-ЖК, могут быть этерифицированы в такие ТГ, которые невозможно гидролизовать и которые надолго остаются в гепатоцитах, формируя неалкогольную жировую болезнь печени, стеатоз. Это ТГ как пальмитоил-пальмитоилпальмитат (трипальмитат) с температурой плавления 48°C; такие ТГ не может гидролизовать ни одна липаза *in vivo*, и удалить их из печени можно только вместе с гепатоцитами, которые при этом гибнут по типу апоптоза.

Тиазолидинеидоны и фибраты рассматривают как синтетические агонисты РАПП; действуют они так же, как и все афизиологические ЖК, ЭС поли-ЖК, эйкозаноиды и стероидные гормоны, как пролифераторы пероксисом. По сути реакции окисления в пероксисомах являются субстратзависимыми, а агонисты рецепторов *in vivo* сами являются субстратами для окисления в пероксисомах. При повышении в цитозоле гепатоцитов содержания любого из их субстратов, который подлежит окислению в пероксисомах, он связывается с РАПП и сам экспрессирует синтез всего семейства оксидаз; в этом и состоит механизм аутоактивации окисления в пероксисомах самим же субстратами. Однако Пальм н-ЖК, сколь велико не было бы ее содержание в пище, не может взаимодействовать с РАПП и инициировать свое окисление в пероксисомах; Пальм н-ЖК, синтез которой происходит и экзогенно *in situ de novo*, не обладает свойствами пролифератора пероксисом. Физиологично в пище эту функцию реализуют ЭС поли-ЖК. При высоком содержании в пище Пальм н-ЖК и низком содержании ЭС поли-ЖК необходимо, кроме нормализации питания, применение и синтетических пролифераторов пероксисом. Поскольку тиазолидинеидоны и фибраты связываются с разными рецепторами на мембране ядра, комбинация препаратов (пролифераторов пероксисом) при диабете 2-го типа является эффективной. Действуя через разные РАПП, вместе они увеличивают «чувствительность тканей к ИНС» и уменьшают в цитозоле клеток содержание малонил-КоА, который в цикле Рендла инициирует окисление митохондриями ацетил-КоА, образованного не из ЖК и ацил-КоА, а из пирувата и ГЛЮ. Содержание последнего метаболита, по нашему мнению, может быть тестом снижения в митохондриях окисления НЭЖК и усиления окисления ГЛЮ.

Тиазолидинеидоны как активаторы РАПП уменьшают содержание в плазме крови комплексов НЭЖК+альбумин [34], уменьшают пассивное поглощение их клетками по градиенту концентрации и содержание НЭЖК в цитозоле клеток. Параллельно понижению содержания НЭЖК в цитозоле митохондрии начинают окислять ГЛЮ; далее клетки увеличи-

вают поглощение ГЛЮ через ГЛЮТ4 и понижают уровень гликемии в плазме крови. При действии гипогликемических тиазолидинеидонов, таких как РАПП, вначале происходит уменьшение гипертриглицеридемии, далее понижение в плазме крови содержания НЭЖК и только после этого начинается гипогликемическое действие препарата. Поэтому обязательным условием формирования синдрома ИР является повышение содержания НЭЖК в межклеточной среде и плазме крови [35]. Физиологичный уровень НЭЖК в плазме крови является важным условием и профилактики сердечно-сосудистой патологии. В последнее время комбинированная терапия диабета включает и химические активаторы синтеза β -клетками ИНС, такие как меглитинид [36]. Механизм действия фибратов не отличается от такового тиазолидинеидонов (глитазонов), кроме того что они связываются с РАПП- α на мембране ядра. Фибраты усиливают окисление афизиологических ЖК в пероксисомах и при наличии генетических нарушений в структуре и действии оксидаз. Видимо поэтому применение фибратов эффективно при лечении семейной комбинированной ГЛП фенотипа Пб [37]. Содержание фенофибровой кислоты можно определить в плазме крови при использовании жидкостной хроматографии [38]. Фибраты при смешанной ГЛП фенотипа Пб, фенотипа V и гипергликемии уменьшают вначале гиперлипидемию, а позже и гипергликемию естественно при надлежащей коррекции диеты в отношении н-ЖК, ЭС поли-ЖК и углеводов [39].

Блокаторы β -окисления. Чтобы лишить митохондрии возможности метаболизировать НЭЖК и заставить их окислять ГЛЮ, можно блокировать в клетках β -окисление и образование пула ацетил-КоА из ЖК. Для этого ингибируют функцию транспортера ЖК – карнитинпальмитоилацилтрансферазы, которая функционирует во внутренней мембране митохондрий. Биологической активностью транспортера *in vivo* обладает только L-карнитин (КАР), метаболит С 4 масляной ЖК. Одновременно DL-аминоКАР (DL-3-амино-4-триметиламинобутират) является ингибитором карнитинпальмитоилацилтрансферазы. Деканоил-DL-аминоКАР и пальмитоил-DL-аминоКАР ингибируют активность карнитинпальмитоилацилтрансферазы *in vitro*. Увеличение дозы не приводит к дальнейшему ингибированию окисления ЖК; окисление очень длинноцепочечных ЖК в клетках продолжается, но не в митохондриях, а в пероксисомах. Продолжается и окисление в митохондриях среднецепочечных ЖК и КТ, которые митохондрии поглощают без участия транспортера. Доза 0,3 ммоль на 1 кг массы тела ингибирует окисление ^{14}C -Пальм н-ЖК на 45–70%. Небольшие дозы DL-аминоКАР предотвращают развитие кетоацидоза при голодании у мышей и моделировании диабета.

DL-аминоКАР проявляет выраженное гипогликемическое действие у контрольных мышей при голодании; однократное введение нормализует уровень ГЛЮ в плазме крови при диабете на 4–8 ч, действие его продолжается до 12 ч. В тканях голодающих животных, которым вводили L-аминоКАР, происходит накопление длинноцепочечных КАР-эфиров ЖК. Уровень в крови НЭЖК, длинноцепочечных ацилкарнитинов и ТГ достоверно увеличен, при этом содержании ГЛЮ существенно снижено. Митохондрии, изолированные из печени крыс, которым скармливали L-аминоКАР, нормально окисляют пируват и сукцинат, но не могут окислять карнитиновые эфиры Пальм ЖК по причине блокады активности специфического транспортера. Это постепенно приводит к накоплению в тканях длинноцепочечных ацилкарнитинов, поскольку гидрофобные эфиры ЖК некому гидролизовать; при этом клетки “отлагают” их в межклеточной среде. Из этого следует и то, что карнитиновые эфиры Пальм н-ЖК не удается гидролизовать и в пероксисомах. При фармакологически вызванных нарушениях метаболизма происходит отложение гидрофобных карнитиновых эфиров Пальм н-ЖК в тканях между клетками с развитием миопатии, в частности специфичной формы кардиомиопатии со снижением сократительной функции

кардиомиоцитов. Все это происходит на уровне нормо- или даже гипогликемии и в условиях моделирования экспериментального стрептозоотоцинового диабета. Даже однократное выведение L-аминокАР вызывает выраженную и длительную гипогликемию. Вместе с тем приведены данные, что фибраты могут в некоторой степени уменьшить содержание карнитиновых эфиров Пальм n-ЖК при врожденной недостаточности за счет усиления их окисления в пероксисомах.

Блокатором β -окисления ЖК в митохондриях является мидолат, который рассматривают как средство улучшения метаболизма и энергетического обеспечения тканей. Мидолат – аналог γ -бутиробетаина, который ингибирует в клетках активность γ -бутирилбетаингидроксилазы и синтез КАР из С 4 масляной кислоты – бутират+лизин+цистеин [40]. Препарат угнетает активность карнитинпальмитоилацилтрансферазы, уменьшая перенос ацил-КоА через внутреннюю мембрану митохондрий. Препарат блокирует доступность ацетил-КоА из ЖК как субстрата для окисления в митохондриях, и они начинают окислять ацетил-КоА, который образуется из ГЛЮ, из пировиноградной кислоты. Мидолат, действительно, может уменьшить окисление в митохондриях ЖК при увеличении окисления ГЛЮ, однако это только незначительно ($\approx 10\%$) понизит потребление митохондриями O_2 . В то же время позитивное кратковременное действие препарата и усиление окисления митохондриями ГЛЮ может сопровождаться медленным накоплением длинноцепочечных, неполярных карнитиновых эфиров ЖК, что при длительном применении способно привести к формированию миопатии и кардиомиопатии. Аналогом мидолата и ингибитором β -окисления длинноцепочечных ЖК в митохондриях является милдронат [41]; в Японии его именуют Мет-88 [42]. Процессы окисления НЭЖК и ГЛЮ в клетке находятся в реципрокной зависимости; ингибирование поглощения митохондриями ЖК сопровождается усилением окисления ГЛЮ. В условиях недостатка O_2 и при сахарном диабете ИНС-зависимым миоцитам биологически выгоднее окислять ГЛЮ, чем НЭЖК, поскольку для этого надо меньше O_2 . Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, при котором не происходит накопления в цитозоле лактата, поскольку комплекс пируватдегидрогеназы [43] быстро превращает молочную кислоту в пировиноградную и далее в ацетил-КоА, который взаимодействует с оксалацетатом и вступает в цикл Кребса.

Блокада секреции глюкагона [44], применению глюкагон-подобного пептида как одного из членов семейства инкретиннов способствует снижению гипергликемии [45]. Инкретины – гуморальные медиаторы тонкого кишечника, которые секретируют клетки в зависимости от количества поступающей с пищей ГЛЮ [46]. Глюкагонподобный пептид – один из инкретиннов, который стимулирует секрецию ИНС β -клетками островков, ингибируя одновременно секрецию глюкагона. Натуральный флаваноид зеленого чая – кверцетин может взаимодействовать с рецепторами глюкагонподобного пептида-1 и вызывать умеренную гипогликемию. У пациентов с диабетом 2-го типа постоянно повышен уровень базальной секреции глюкагона и столь же стабильно активированы биохимические реакции глюконеогенеза [47]. Применение моноклональных антител и блокада ими рецепторов глюкагона на мембране клеток могут понизить в крови уровень ГЛЮ. Полагают, что гастроинтестинальная система инкретиннов имеет отношение к патогенезу диабета 2-го типа [48]. Инкретины не только снижают гипергликемию, но могут нормализовать и иные параметры *in vivo*, включая массу тела, гиперлипидемию как фактор риска сердечно-сосудистой патологии. Однако инкретины могут вызывать панкреатит; поэтому распространения в клинике они не получили.

Изменения *in vivo* – усиление секреции α -клетками островков глюкагона и активация реакций глюконеогенеза [49] дают основание полагать, что при диабете 2-го типа,

несмотря на гипергликемию и гиперинсулинемию в межклеточной среде, в цитозоле ИНС-зависимых клеток развивается выраженная гликопения. Получается так, что организм при диабете 2-го типа борется с гипогликемией в цитозоле – гликопенией, нормализуя биологическую функцию гомеостаза; эндокринолог же старается побороть гипергликемию во внеклеточной среде и нормализовать биологическую функцию эндозоологии. И опять-таки причиной гликопении при диабете 2-го типа, как и гипергликемии и гиперинсулинемии в межклеточной среде и плазме крови, является нарушение метаболизма ЖК – ЭС поли-ЖК, их низкая биодоступность. В результате чего развивается дефицит в клетках ω -6 С 20:4 Арахид и ω -3 С 20:5 Эйкоза ЭС поли-ЖК и компенсаторный синтез самими клетками только ω -6 С 20:3 дигомо- γ -линоленовой нена-ЖК. При этом выражено изменяются физико-химические свойства аннулярных аминокислотных фосфолипидов [50], которые окружают каждый из ГЛЮТ4 в плазматической мембране; алиментарный дефицит ЭС поли-ЖК и выраженное увеличение отношения ω -6/ ω -3 ЭС поли-ЖК выражено уменьшает производительность ГЛЮТ4. При дефиците в клетках ЭС поли-ЖК все ГЛЮТ работают плохо; плотно зажатые гидрофобными аминокислотными фосфолипидами с малым количеством ЭС поли-ЖК, ГЛЮТ4 с трудом могут совершать столь необходимые при переносе ГЛЮ конформационные изменения формы молекулы и функционировать как осциллятор. Применение ω -3 ЭС поли-ЖК в течение многих лет является эффективным способом лечения диабета 2-го типа; ЭС поли-ЖК даже именуют «метаболическим ключом» [9], поскольку эйкозаноиды – основные гуморальные регуляторы метаболизма на уровне паракринных клеточных сообществ. Поэтому нормализация тестов нарушения переноса и поглощения клетками липидов и ЛП является столь достоверным фактором компенсации сахарного диабета [51]. В свете всего изложенного можно рассматривать высокую эффективность гипогликемических, гипогликемических препаратов при лечении неалкогольной жировой болезни печени [52]. Это еще раз подчеркивает реальное, первичное гипогликемическое действие гипогликемических препаратов и общность патогенеза сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени.

Можно обоснованно говорить, что сахарный диабет в первую очередь патология метаболизма ЖК и во вторую – патология ГЛЮ, и это необходимо принимать во внимание как при лечении – мероприятиях тактических, так и при стратегической программе профилактики. Регуляция ГЛЮ на многие миллионы лет старше системы ИНС, поэтому действие филогенетически более позднего ИНС на метаболизм ГЛЮ опосредованно через изменение метаболизма ЖК. Взаимоотношения ЖК \leftrightarrow ГЛЮ в цикле Рендла отрабатаны многие миллионы лет назад, но действуют они только на аутокринном, внутриклеточном уровне, определяя чередование в биологической функции трофологии биологических реакции экзо- и эндотрофии при реализации биологической функции гомеостаза. Формирование же ИНС произошло в филогенезе при формировании биологической функции локомоции, биологической функции движения. И постепенная утрата этой функции, биологической функции локомоции, на фоне афизиологичной по характеру субстратов пищи биологической функции трофологии и является основой развития всех наиболее распространенных в популяции *homo (далеко не) sapiens* заболеваний. Поэтому сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, эссенциальная артериальная гипертензия, ИР являются биологическими и филогенетически синдромами с единым патогенезом и патологией в первую очередь ЖК [2]. Природа в течение многих миллионов лет совершенствовала биологическую функцию как трофологии, так и локомоции, которые мы игнорируем все в большей степени. И в дальнейшем, ни к чему хорошему столь абиологичное поведение вида *Homo sapiens* привести не может.

ЛИТЕРАТУРА

- Randle P.J. Glucokinase and candidate genes for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36 (4): 269–75.
- Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология) биологические реакции (экскреция, воспаление, эндцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.: Триада-Х; 2009: 15–156.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Алексеева Р.И., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Зыкина В.В. Роль полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 в профилактике и лечении сахарного диабета 2-го типа. Российский медицинский журнал. 2009; 5: 42–6.
- Свердлов Е.Д. Фундаментальные заперты биологии. Биохимия. 2009; 74 (9): 1157–64.
- Титов В.Н. Инсулин – гуморальный фактор обеспечения биоэнергией биологической функции локомоции. Вестник РАМН. 2005; 2: 3–8.
- Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишинин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. Бюллетень экспериментальной биологии, медицины. 2004; 138 (11): 117–9.
- Macfarlane D.P., Forbes S., Walker B.R. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J. Endocrinol.* 2008; 197 (2): 189–204.
- Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Metab. Care*. 2007; 10 (2): 142–8.
- Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.: Триада-Х; 2008: 13–110.
- Kruger P.S. Forget glucose: what about lipids in critical illness? *Crit. Care. Resusc.* 2009; 11 (4): 305–9.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. и др. Лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм-консенсус для начальной и последующей терапии (Консенсус американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета). *Проблемы эндокринологии*. 2007; 5 (3): 33–40.
- Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты – причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 2: 4–15.
- Kim J.K., Gimeno R.E., Higashimori T. et al. Inactivation of fatty acid transport protein 1 prevents fat-induced insulin resistance in skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (5): 756–63.
- Kim D.S., Jeong S.K., Kim H.R. et al. Metformin regulates palmitate-induced apoptosis and ER stress response in HepG2 liver cells. *Immunopharmacol.* 2010; 32 (2): 251–7.
- Титов В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлиппротеинемий. Биологические основы. М.: Медпрактика; 2006: 215–61.
- Asheroft F.M., Reimann F. Современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на K_{ATP} -каналы. *Проблемы эндокринологии*. 2001; 47 (6): 42–6.
- Aas V., Rokling-Andersen M.H., Kase E. et al. Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) increases fatty acid and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells. *J. Lipid Res.* 2006; 47 (2): 366–74.
- Cook D.L., Hales C.N. Intracellular ATP directly blocks channels in pancreatic β -cells. *Nature*. 1984; 311 (5983): 271–3.
- Мелюкян М.В. Врожденный гиперинсулинизм. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 6: 41–7.
- Chen L., Zhou Z., Shen M., Ma A. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of metformin and rosiglitazone in human plasma by HPLC-ESI-MS. *J. Chromatogr. Sci.* 2011; 49: 94–100.
- Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: in update. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137 (1): 25–33.
- Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (8): 1167–74.
- Robert F., Fendri S., Hary L. et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabet. Metab.* 2003; 29 (3): 279–83.
- Saryusz-Wolska M., Szymahska-Garbacz E., Jabikowski M. et al. Rosiglitazone treatment in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121 (3): 61–6.
- Lalau J.D., Race J.M. Lactic acidosis in metformin-treated patients prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug. Saf.* 1999; 20 (4): 377–84.
- Brujstens L.A., van Luin M., Buscher-Jungerhans P.M. et al. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (5): 185–90.
- Старостина Е.Г., Древаль А.В. Бигуаниды в лечении сахарного диабета. М.: Медпрактика; 2000.
- Титов В.Н., Дмитриев Л.Ф., Крылин В.А. Метилглюкоаль – тест нарушения биологических функций гомеостаза и эндоэкологии, низкого уровня глюкозы в цитозоле и глюкогеногенеза из жирных кислот. *Терапевтический архив*. 2010; 10: 71–7.
- Millican S., Cottrell N., Reen B. Do risk factors for lactic acidosis influence dosing of metformin? *J. Clin. Pharm. Ther.* 2004; 29 (5): 449–54.
- Sears D.D., Hsiao A., Hsiao A. et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106 (44): 18 745–50.
- Lalloyer F., Staels B. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (5): 894–9.
- Law M.R., Morris J.K. By how much does fruit and vegetables consumption reduce the risk of ischemic heart disease? *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52 (8): 549–56.
- Bajaj M., Baig R., Suraamornkul S. et al. Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol.* 2010; 95: 1916–23.
- Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2002; 5 (5): 545–9.
- Scheen A.J. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30 (5): 359–71.
- Krusiak R., Stachura A., Okopien B. Metabolic and monocyte-suppressing actions of fenofibrate in patients with mixed dyslipidemia and early glucose metabolism disturbances. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (1): 120–30.
- Straka K.J., Burkhardt R.T., Fisher J.E. Determination of fenofibric acid concentrations by HPLC after anion exchange solid-phase extraction from human serum. *Ther. Drug. Monit.* 2007; 29 (2): 197–202.
- Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А. и др. Диагностика умеренной и высокой гипертриглицеридемии у пациентов в поликлинической практике: первичные и вторичные нарушения липидного обмена. *Терапевтический архив*. 2010; 4: 10–7.
- Tars K., Rumnieks J., Zelins A. et al. Crystal structure of human γ -butyrobetaine hydroxylase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 398(4): 634–9.
- Кальвини И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига; 2002.
- Hayashi Y., Ishida H., Hoshiai M. et al. MET-88 a γ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, improves cardiac SR Ca^{2+} uptake activity in rats with congestive heart failure following myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.* 2000; 209 (1): 2: 39–46.
- Martin E., Rosenthal R.E., Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79 (1): 240–7.
- Young A. Inhibition of glucagon secretion. *Adv. Pharmacol.* 2005; 52: 151–71.
- Garber A.J. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am. J. Manag. Care.* 2010; 16 (7): 187–94.
- Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Расширение группы препаратов основанных на действии инкретинов: новый ингибитор ДПП-4 саксаглипин. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 5: 52–60.
- Lau Y.Y., Ma P., Gibiansky L. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of a monoclonal antibody antagonist of glucagon receptor in male ob/ob Mice AAPS J. 2009; 11 (4): 700–9.
- Unger J. Incretins: clinical perspectives, relevance, and applications for the primary care physician in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 38–49.
- Городецкий В.К. Патогизиология углеводного обмена. Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 2: 25–32.
- Pepe S. Dietary polyunsaturated fatty acids and age-related membrane changes in the heart. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1114: 381–8.
- Kim-Dorner S.J., Deuster P.A., Zeno S.A. et al. Should triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism.* 2010; 59 (2): 299–304.
- Utzschneider K.M., Kahn S.E. The role of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (12): 4753–61.

REFERENCES

- Randle P.J. Glucokinase and candidate genes for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36 (4): 269–75.
- Titov V.N. Biological functions (exotrophy, homeostasis, endoecology) biological reactions (urinary inflammation, endocytosis) and the pathogenesis of hypertension. M.: Triada-X; 2009: 15–156 (in Russian).
- Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology*. M.: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
- Alekseeva R.I., Scharafetdinov Ch.Ch., Plotnikova O.A., Zykina V.V. The role of polyunsaturated fatty acids family ω -3 in the prevention and treatment of diabetes mellitus type 2. *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal*. 2009; 5: 42–6 (in Russian).
- Sverdlov E.D. Fundamental locked biology. *Biochimiya*. 2009; 74 (9): 1157–64 (in Russian).
- Titov V.N. Insulin – a humoral factor of the energy of the biological function of locomotion. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk*. 2005; 2: 3–8 (in Russian).
- Lisitzin D.M., Razumovsky S.L., Tichinin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulleten experimentalnoy biologii i medicine*. 2004: 138 (11): 117–9 (in Russian).
- Macfarlane D.P., Forbes S., Walker B.R. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J. Endocrinol.* 2008; 197 (2): 189–204.
- Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Metab. Care*. 2007; 10 (2): 142–8.
- Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. M.: Triada-X; 2008: 13–110 (in Russian).
- Kruger P.S. Forget glucose: what about lipids in critical illness? *Crit. Care. Resusc.* 2009; 11 (4): 305–9.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. и др. Лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм-консенсус для начальной и последующей терапии (Консенсус американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета). *Проблемы эндокринологии*. 2007; 5 (3): 33–40.
- Titov V.N., Krylin V.V., Shiryaev J.K. Prevention of atherosclerosis. Excess of palmitic acid in the diet – the cause of hypercholesterolemia, a syndrome of inflammation, insulin resistance, and myocyte apoptosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 2: 4–15 (in Russian).
- Kim J.K., Gimeno R.E., Higashimori T. et al. Inactivation of fatty acid transport protein 1 prevents fat-induced insulin resistance in skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (5): 756–63.
- Kim D.S., Jeong S.K., Kim H.R. et al. Metformin regulates palmitate-induced apoptosis and ER stress response in HepG2 liver cells. *Immunopharmacol.* 2010; 32 (2): 251–7.
- Titov V.N. Laboratory diagnosis and nutritional therapy hyperlipoproteinemia. *Biological basis*. M.: Medpraktika; 2006: 215–61 (in Russian).
- Asheroft F.M., Reimann F. Современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на K_{ATP} -каналы. *Проблемы эндокринологии*. 2001; 47 (6): 42–6.
- Aas V., Rokling-Andersen M.H., Kase E. et al. Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) increases fatty acid and glucose uptake in cultured human skeletal muscle cells. *J. Lipid Res.* 2006; 47 (2): 366–74.
- Cook D.L., Hales C.N. Intracellular ATP directly blocks channels in pancreatic β -cells. *Nature*. 1984; 311 (5983): 271–3.
- Melikyana M.V. Congenital hyperinsulinism. *Problemy endocrinologii*. 2010; 6: 41–7 (in Russian).
- Chen L., Zhou Z., Shen M., Ma A. Simultaneous determination and pharmacokinetic study of metformin and rosiglitazone in human plasma by HPLC-ESI-MS. *J. Chromatogr. Sci.* 2011; 49: 94–100.
- Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: in update. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137 (1): 25–33.
- Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (8): 1167–74.
- Robert F., Fendri S., Hary L. et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabet. Metab.* 2003; 29 (3): 279–83.
- Saryusz-Wolska M., Szymahska-Garbacz E., Jabikowski M. et al. Rosiglitazone treatment in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2011; 121 (3): 61–6.
- Lalau J.D., Race J.M. Lactic acidosis in metformin-treated patients prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug. Saf.* 1999; 20 (4): 377–84.
- Bruijstens L.A., van Luin M., Buscher-Jungerhans P.M. et al. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (5): 185–90.
- Starostina E.G., Dreval A.V. Biguanides in the treatment of diabetes. M.: Medpraktika; 2000 (in Russian).
- Titov V.N., Dmitriev L.F., Krylin V.V. Methylglyoxal – test impaired biological functions of homeostasis and endoecology, low level of glucose in the cytosol and glyukogenogeneza from fatty acids. *Terapevticheskiy archiv*. 2010; 10: 71–7 (in Russian).
- Millican S., Cottrell N., Reen B. Do risk factors for lactic acidosis influence dosing of metformin? *J. Clin. Pharm. Ther.* 2004; 29 (5): 449–54.
- Sears D.D., Hsiao A., Hsiao A. et al. Mechanisms of human insulin resistance and thiazolidinedione-mediated insulin sensitization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106 (44): 18 745–50.
- Lalloyer F., Staels B. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (5): 894–9.
- Law M.R., Morris J.K. By how much does fruit and vegetables consumption reduce the risk of ischemic heart disease? *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52 (8): 549–56.
- Bajaj M., Baig R., Suraamornkul S. et al. Effects of pioglitazone on intramyocellular fat metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol.* 2010; 95: 1916–23.
- Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2002; 5 (5): 545–9.
- Scheen A.J. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30 (5): 359–71.
- Krusiak R., Stachura A., Okopien B. Metabolic and monocyte-suppressing actions of fenofibrate in patients with mixed dyslipidemia and early glucose metabolism disturbances. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (1): 120–30.
- Straka K.J., Burkhardt R.T., Fisher J.E. Determination of fenofibric acid concentrations by HPLC after anion exchange solid-phase extraction from human serum. *Ther. Drug. Monit.* 2007; 29 (2): 197–202.
- Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A. et al. Diagnostics moderate and high hypertriglyceridemia in patients in outpatient practice: primary and secondary disorders of lipid metabolism. *Terapevticheskiy archiv*. 2010; 4: 10–7 (in Russian).
- Tars K., Rumnieks J., Zeltins A. et al. Crystal structure of human γ -butyrobetaine hydroxylase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 398(4): 634–9.
- Kalvinsh L.J. Mildronat: mechanism of action and the prospects of its application. Riga; 2002 (in Russian).
- Hayashi Y., Ishida H., Hoshiai M. et al. MET-88 a γ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, improves cardiac SR Ca^{2+} uptake activity in rats with congestive heart failure following myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.* 2000; 209 (1): 2: 39–46.
- Martin E., Rosenthal R.E., Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79 (1): 240–7.
- Young A. Inhibition of glucagon secretion. *Adv. Pharmacol.* 2005; 52: 151–71.
- Garber A.J. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am. J. Manag. Care*. 2010; 16 (7): 187–94.
- Shestakova M.V., Sukharev O. Extension of the group of drugs based on the action of incretins: a new DPP-4 inhibitor saksaglipin. *Problemy endocrinologii*. 2010; 5: 52–60 (in Russian).
- Lau Y.Y., Ma P., Gibiansky L. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of a monoclonal antibody antagonist of glucagon receptor in male ob/ob Mice AAPS J. 2009; 11 (4): 700–9.
- Unger J. Incretins: clinical perspectives, relevance, and applications for the primary care physician in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 38–49.
- Gorodetzky V.K. Pathophysiology of carbohydrate metabolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; 2: 25–32 (in Russian).
- Pepe S. Dietary polyunsaturated fatty acids and age-related membrane changes in the heart. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1114: 381–8.
- Kim-Dorner S.J., Deuster P.A., Zeno S.A. et al. Should triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism*. 2010; 59 (2): 299–304.
- Utzschneider K.M., Kahn S.E. The role of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (12): 4753–61.

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МИЛДРОНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Галевич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В.

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

В настоящее время для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяется несколько классов лекарственных средств, доказавших свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях [11]. К основным группам лекарственных средств для лечения ХСН относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды [6, 11].

Наряду с применяющимися и весьма эффективными средствами имеется необходимость поиска новых средств для лечения ХСН. Эта потребность может быть объяснена по крайней мере 2 причинами:

1) у большинства больных имеется невысокое артериальное давление (нормотензия или гипотензия) и почти все основные классы препаратов, применяющиеся для лечения ХСН, оказывают гипотензивный эффект (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона);

2) при ХСН нарушен метаболизм миокарда, причем наличие внутримиекардиальных изменений усугубляется ишемической болезнью сердца (как одной из основных причин ХСН).

Таким образом, артериальная гипотензия и нарушенный метаболизм миокарда являются сложными клиническими проблемами, побуждающими к необходимости поиска новых лекарственных средств для лечения ХСН.

В дополнение к традиционной терапии ХСН, возникшей у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), используются цитопротекторы, направленные на уменьшение кислородного голодания. В 1961 г. французской фирмой «Сервье» был запатентован препарат триметазидин как первый в мире антиоксидант [14]. Спустя 27 лет в Латвии был создан, исследован и проверен в клинических испытаниях пропионата дигидрат («милдронат») [16]. Под влиянием милдроната короткоцепочечные жирные кислоты свободно проникают и окисляются в митохондриях, тогда как транспорт длинноцепочечных жирных кислот ограничивается. Транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, соотношение ацетил – КоА/КоА и, в конечном счете, активность комплекса пируватдегидрогеназы регулирует карнитин. Именно карнитин участвует в метаболизме сахаров. Влияя на его концентрацию, можно воздей-

ствовать на процессы производства энергии в тканях [12].

Ряд исследований показал, что милдронат является конкурентным ингибитором гидроксилазы – предшественника карнитина - гамма-бутиробетаина [16, 17]. Наряду с этим было доказано, что милдронат является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках [13, 17]. Около трех четвертей необходимого организму карнитина поступает с продуктами питания, а одна четвертая часть вырабатывается благодаря биосинтезу.

В настоящее время интерес к препаратам метаболического действия вновь возрос. В связи с этим, нами было предпринято открытое 12-недельное исследование, целью которого было изучение эффективности и переносимости пропионата дигидрата (Милдроната) фирмы Grindex (Латвия) больными с ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: возраст – 18-60 лет; индекс массы тела не более 30 кг/м²; АД не более 140/90 мм рт.ст. (корригированное АД при наличии АГ); ХСН II стадии; ИБС: стенокардия напряжения II-III ФК; наличие письменного информированного согласия; женщины в постменопаузе или с эффективной контрацепцией; пациенты без сахарного диабета 1 типа или с компенсированным сахарным диабетом 2 типа.

К критериям исключения были отнесены следующие заболевания и состояния:

беременность, кормление грудью; участие в другом клиническом испытании за последний месяц; АД более 160/90 мм рт.ст.; ревматические пороки сердца; кардиомиопатии; болезни сердца воспалительной этиологии (миокардит, перикардит, эндокардит); инфаркт миокарда с зубцом Q или инфаркт миокарда без зубца Q за 6 месяцев до начала исследования; нестабильная стенокардия в предыдущие 3 месяца; чрескожные коронарные вмешательства в предыдущие 3 месяца; коронарное шунтирование в предыдущие 3 месяца; другая операция на артериях в предыдущие 3 месяца; нарушения ритма сердца (кроме единичной суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии); острые нарушения мозгового кровообращения



Диаграмма 1.

в анамнезе; аневризма брюшной аорты; симптомы перемежающейся хромоты; аллергия или тяжелые побочные реакции на пропионата дигидрат; тромбоз глубоких вен в последние 6 мес.; тромбоз эмболия легочной артерии в последние 6 мес.; затрудненный венозный доступ; острые инфекции; онкологические заболевания; СПИД; необходимость в гемотрансфузии, гемодиализе или имеющееся кровотечение; алкоголизм; наркомания или токсикомания; наличие электрокардиостимулятора; хронические заболевания почек и печени; уровень гемоглобина < 10г/дл; количество лейкоцитов < 3000/мл; макроальбуминурия; глюкоза сыворотки более 6,2 ммоль/л; прием триметазида за 3 месяца до начала исследования.

Диагноз, стадия и функциональный класс ХСН устанавливались на основании Рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности [6].

В исследование было включено 40 пациентов. За время наблюдения выбыло 4 пациента. Полностью завершили исследование 36 пациентов: 15 женщин и 21 мужчина в возрасте от 48 до 79 лет (средний возраст – 60,2 года). Все больные имели ИБС в разных клинических проявлениях, в том числе, инфаркт миокарда в анамнезе имелся у 22 человек; ХСН 1 функционального класса (ФК) была у 1, ФК 2 – у 16, ФК 3 – у 19 человек. Корригированная (с помощью медикаментозных средств) артериальная гипертензия была у 33 человек.

Дизайн исследования

Все пациенты приглашались в течение исследования 4 раза (4 визита). После этапа тщательного обследования с учетом критериев исключения всем пациентам назначалась общепринятая терапия ХСН, которая включала применение ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов и антагонистов альдостерона при отсутствии про-

тивопоказаний к их назначению. Милдронат назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки (лечение в рекомендованной производителем дозировке) в дополнение к стандартной терапии ХСН.

Клинический контроль состояния пациентов проводился ежемесячно. На каждом визите оценивалось клиническое состояние, определялись показатели гемодинамики (артериальное давление по методу Короткова и число сердечных сокращений). Проводилось лабораторно-инструментальное обследование: анализы крови и мочи, определение ряда биохимических показателей (билирубин, АсТ, АлТ, глюкоза, общий холестерин), ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Эхокардиография проводилась в начале и конце исследования по стандартной методике с определением фракции выброса левого желудочка по методике Симпсона.

Были применены 2 опросника:

- шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева [6];
- Миннесотский опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью [15].



Диаграмма 2.



Диаграмма 3.

Тест 6-минутной ходьбы проводился в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН, 2003 г. [6].

Все пациенты вели дневник самонаблюдения, где отражались субъективные ощущения (одышка, сердцебиение, отеки, степень утомляемости) и регулярность приема назначенных лекарственных средств.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ EXCEL 7,0 для Microsoft. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования

Полностью завершили исследование 36 пациентов: 15 женщин и 21 мужчин в возрасте от 48 до 79 лет (средний возраст – 60,2 года).

Из исследования выбыло 4 пациента: 2 (5%) – из-за побочных эффектов, один пациент – из-за трудностей в коррекции артериальной гипертензии, один пациент – из-за удаленности места жительства. Побочные эффекты были редкими: у 1 пациента (2,5%) – учащение ангинозных приступов, у 1 пациента (2,5%) – появление сыпи и кожного зуда.

При проведении теста 6-минутной ходьбы до и после проведенного лечения было выявлено увеличение данного показателя на 12,8% (в среднем с $263,4 \pm 105,3$ м до $301,8 \pm 93,5$ м ($p > 0,05$)). При этом у больных с перенесенным инфарктом миокарда данный показатель увеличился с $256,3 \pm 104$ м до $302,7 \pm 88,9$ м. Достоверное увеличение теста 6-минутной ходьбы при лечении милдронатом было обнаружено только у больных с ХСН 3 ФК (диаграмма 1) – со $182,1 \pm 55,3$ до $225,5 \pm 54,7$ м.

Наряду с этим, степень выраженности функционального класса ХСН достоверно не изменилась ни у больных с различной степенью ФК, ни у больных с инфарктом миокарда. В отличие от этого, по шкале оценки клинического состояния в группе больных с ХСН 3 ФК произошли достоверные изменения, вы-

разившиеся в снижении данного показателя на 43,3% – с $3,84 \pm 2,27$ до $2,68 \pm 1,76$ ($p < 0,05$) (диаграмма 2).

По результатам Миннесотского опросника качества жизни в целом у всех больных после проведенного лечения произошло улучшение на 5 баллов – с $41 \pm 11,8$ до $35,9 \pm 14,5$ ($p > 0,05$). Качество жизни у больных с ХСН 3 ФК достоверно улучшилось на 9,5% ($p < 0,05$) (диаграмма 3).

Качество жизни у больных с перенесенным инфарктом миокарда также улучшилось – на 17,2% с $37,54 \pm 9,23$ до $32,04 \pm 8,07$ ($p < 0,05$) (диаграмма 4).

По результатам шкалы оценки клинического состояния произошло улучшение данного показателя у всех пациентов, однако достоверное улучшение было выявлено только у больных, перенесших инфаркт миокарда на 41,5% – с $2,59 \pm 1,65$ до $1,83 \pm 0,94$ ($p < 0,01$) (диаграмма 5).

При сопоставлении показателей систолической функции левого желудочка до и после проведенного комплексного лечения, включавшего милдронат, было отмечено увеличение фракции выброса с $48,9 \pm 8,8\%$ до $52,4 \pm 11,7\%$, хотя эти положительные изменения не достигли достоверных показателей.

Сравнение анализировавшихся биохимических показателей после проведенного лечения милдронатом не выявило каких-либо существенных и достоверных изменений.

При оценке электрокардиографических показателей (интервалов PQ, QRS, QT) до и после лечения милдронатом существенных изменений также обнаружено не было.

Обсуждение

Оценка клинической эффективности применения милдроната для лечения ХСН была изучена рядом авторов.

Бойцов С.А. и соавт., применяли милдронат для повышения физической работоспособности у мужчин 40-50 лет с ХСН I стадии на фоне ИБС и артериальной гипертензии. Авторы пришли к выводу о перспективности оптимизации энергопродукции и подавления перекисного окисления липидов с помощью милдроната в комбинации с патогенетической терапией основного заболевания [2].

Карпов Р.С. и соавт., в рамках многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого параллельного рандомизированного исследования изучали клиническую эффективность и безопасность милдроната в сравнении с дигоксином у 120 больных с ХСН 2 ФК на фоне хронических форм ИБС. Через 6 недель лечения милдронатом (1 - 1,5 г в сутки) в сравнении с плацебо возросла сократительная и насосная

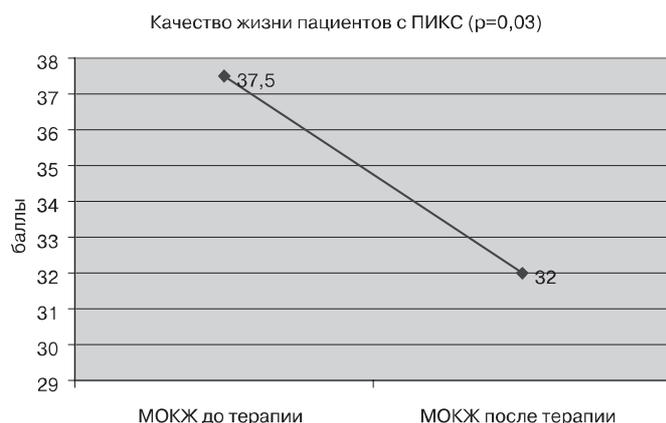


Диаграмма 4.



Диаграмма 5.

функции левого желудочка, повысилась физическая работоспособность, у 78% больных снизился функциональный класс ХСН [4].

По данным Виноградова А.В. и соавт., применение милдроната в дозе 250 мг/сутки у 52 больных привело к улучшению инотропной функции миокарда и повышению толерантности к физической нагрузке [3].

Аналогичные данные были получены Сахарчуком И.И. и соавт. Ими на 40 больных было также показано, что при применении милдроната в дозе 0,5 г/сутки внутривенно происходит понижение уровня метгемоглобина в крови и улучшение фосфатного баланса [10].

По данным Люсова В.А. и соавт., также были получены положительные эффекты при применении милдроната у больных с инфарктом миокарда и проявлениями сердечной недостаточности [5].

Применение милдроната в дозе 1 г/сутки, по данным Недошивина А.О. и соавт., привело к повышению инотропной функции миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке [7]. Эти же авторы [8] изучали влияние милдроната на показатели качества жизни у больных ХСН. Курс лечения милдронатом в дозе 1 г/сутки привел к уменьшению субъективной выраженности болевого синдрома, повышению социальной активности, энергичности, улучшению способности к физическому функционированию и повышению общей оценки здоровья.

Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с ХСН изучалась Недошивиным А.О. и соавт. У пациентов, получавших милдронат, достоверно увеличилась скорость выполнения теста с 6-минутной ходьбой, достигалась достоверно большая скорость ходьбы во время тренировочных занятий, тенденция к увеличению их длительности [9].

В нашем исследовании большинство пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда и более высокую степень выраженности ХСН (более высокий функциональный класс), что отличает его от проведенных ранее исследований. Применение пропионата дигидрата (милдроната) в комплексе с общепринятой терапией ХСН именно у данной категории пациентов (перенесенный инфаркт миокарда и более высокий ФК ХСН) привело к достоверным положительным изменениям.

Выводы

1. Включение милдроната в комплексную терапию ХСН приводит через 3 месяца к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению клинического состояния и достоверному улучшению качества жизни пациентов, перенесших инфаркт миокарда.
2. Переносимость милдроната хорошая при метаболической нейтральности и отсутствии отрицательного влияния на возбудимость и проводимость миокарда.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. Москва: Медиа Медика 2001, 266с.
2. Бойцов С.А., Овчинников Ю.А., Захарова А.И. и др. Применение милдроната для лечения хронической недостаточности кровообращения I стадии у мужчин 40–50 лет//Клинич. медицина и патофизиол. — 1998. — № 1-2. — С. 25–29.
3. Виноградов А.В., Савчук В.И., Серегин Е.О. и др. Использование милдроната в лечении сердечной недостаточности //Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991.—Вып. 19.—С. 118-126.
4. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца//Кардиология. — 2000. Т.6. — С. 65-74.
5. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте//Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — С. 113-117.
6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН// Сердечная недостаточность- 2003, том 4, № 6, с. 276-297.
7. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности// Клин.мед. — 1999. — 77, №3. — С. 41–43.
8. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э. и др.Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом//Терапевт.архив.- 1999—Т.71, №8. — С. 10-12.
9. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Иванова С.Л. и др. Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью// Проблемы реабилитации. — 2001. — Т.1. — С. 83-86.
10. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Грушко В.С. и др. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных хронической ишемической болезнью сердца//Врач. дело. — 1989. — Т. 9. — С.21-23.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005)// Eur Heart J 2005, 26: 1115-1140.
12. Kalvins I. Mildronata bionomiskais darbības mehānisms // Konf. "Mildronats kloniska prakse". 17 maijs 1995 g., Rīga Konf. Mater. // Materia Medica. — 1995. — №3. — P.9-11.
13. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — №289. — P. 93-102.
14. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // Coron. Artery Dis. - 2001. — №12. — Suppl. 1. - S.8-11.
15. Rector T.S. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and Validity during a randomized, double-blind placebo-controlled trial of pimibendan Am Heart J 1992 P. 1017-1023.
16. Simkhovich B.Z., Shutenko Z.V., Meirena D. V., Khagi K. B., Mezapuke R. J., Molodchina T. N., Kalvins I. J., Lukevics E 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate (THP) — a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties // Biochem. Pharmacol. - 1988. — №37. — P.195-202).
17. Spaniol M., Brooks H., Auer L., Zimmermann A., Solioz M., Stieger B., Krahenbuhl S., Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // Eur. J. Biochem. — 2001. — 268 — P.1876-1887).

Поступила 11/09-2005

Эффективность милдроната в лечении пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью

Пономарев В.В.¹, Хомиченко Т.В.², Крюкова О.В.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

² 5-я городская клиническая больница, Минск

Ponomarev V.V.¹, Khomichenko T.V.², Krukova O.V.²
¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk
²City Clinical Hospital №5, Minsk, Belarus

Mildronatum effectiveness in patients with chronic vascular cerebral failure

Резюме. Представлены результаты клинического и параклинического (УЗИ, КТ, МРТ) обследования 30 пациентов с I–II стадией дисциркуляторной энцефалопатии и их динамика в процессе лечения милдронатом. Обсуждаются клинические и нейропсихологические проявления заболевания, механизмы их формирования, а также результаты комплексной терапии. Отмечена хорошая переносимость милдроната.

Ключевые слова: хроническая сосудистая мозговая недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, милдронат.

Summary. There are the results of clinical and paraclinical (ultrasound, CT, MRI) examination of 30 patients with the 1–2 stages of discirculatory encephalopathy and their dynamics during the treatment with mildronatum. The clinical and neuropsychological manifestations of disease, the mechanisms of their formation, and the results of complex therapy are discussed. There was noted a good tolerability of mildronatum.

Keywords: chronic vascular cerebral failure, discirculatory encephalopathy, mildronatum.

Хроническая сосудистая мозговая недостаточность (ХСМН) – состояние, проявляющееся постепенным прогрессирующим или ступенеобразным многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленное недостаточностью мозгового кровообращения [1]. Этот термин устойчиво используется в клинической практике отечественными врачами разных специальностей, несмотря на то что в МКБ-10 данная патология не включена. ХСМН относится к числу возрастозависимых заболеваний, так как данная патология чаще развивается у лиц старше 50 лет при наличии одного либо нескольких факторов риска развития сосудистой патологии мозга в различных сочетаниях. С учетом отчетливой тенденции к увеличению средней продолжительности жизни и постарению населения в развитых странах Европы, в том числе в Беларуси, проблема ХСМН становится особенно актуальной для современной медицины [2–8].

К настоящему времени сформировано представление о многофакторном механизме развития ХСМН. Ведущими этиологическими причинами формирования этой патологии являются артериальная гипертензия, облитерирующий атеросклероз вне- или внутримозговых артерий и сахарный диабет. В зависимости от преобладания ведущей причины выделяют гипертензивную, атеросклеротическую, диабетическую либо смешанную ХСМН.

В последнем случае обычно имеет место сочетание нескольких этиологических факторов ХСМН, однако при этом вклад каждого из них сложно оценить [2–4]. Патогенез заболевания обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения и хронической ишемии головного мозга развивающейся в силу множества механизмов. К числу наиболее важных из них относят стойкое повышение тонуса мозговых сосудов, выходящих за рамки компенсаторных возможностей мозга; морфологические изменения сосудистой стенки, приводящие к ее ригидности; недостаточность коллатерального кровообращения; ухудшение реологических свойств крови; ухудшение системной гемодинамики [3–6].

В отечественной литературе выделяют следующие клинические формы ХСМН: начальные проявления цереброваскулярной недостаточности и дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП). В зависимости от выраженности основных клинических симптомов выделяют три стадии ДЭП. Клиническая картина ХСМН характеризуется постоянными либо приступообразными головными болями, чаще давящего или пульсирующего характера, системным или несистемным головокружением, неустойчивостью при ходьбе, шумом в голове, снижением зрения и слуха, приступами внезапного падения, когнитивными нарушениями (ослаблением памяти и внимания), эмоционально-

волевыми расстройствами (раздражительностью, слабостью, утомляемостью, снижением настроения). На II и III стадиях ДЭП у пациентов появляются очаговые неврологические синдромы: псевдобульбарный, экстрапирамидный, вестибулярно-мозжечковый, пирамидный, нарушаются высшие корковые функции (речь, письмо, чтение, счет, праксис). Классическим течением ХСМН является ее ремиттирующий характер (в более чем 75% случаев), когда у пациентов чередуются периоды относительной стабильности и декомпенсации. Диагностика заболевания основана на анализе когнитивных, эмоционально-аффективных и очаговых неврологических проявлений, которые должны быть связаны с нарушениями гемодинамики и подтверждены результатами ультразвуковой доплерографии (УЗИ экстра- и интракраниальных сосудов), а также нейровизуализацией головного мозга при помощи КТ или МРТ [5, 6].

Терапевтическая тактика при ХСМН включает этиологическое, патогенетическое и симптоматическое лечение. Важное значение имеет коррекция всех возможных факторов риска, в первую очередь поддержание адекватного уровня систолического артериального давления на уровне 135–150 мм рт. ст. [5]. Медикаментозное лечение ХСМН включает антиагреганты (аспирин, курантил, плавикс), вазоактивные средства (кавинтон, трентал, сермион), ноотропы (ноофен,

ноотропил), антиоксиданты и антигипоксанты (мексидол, актовегин, эмоксипин). Среди большого количества препаратов, защищающих головной мозг при ХСМН от повреждающего действия ишемии и обладающих антигипоксантным эффектом, внимание специалистов привлек милдронат, хорошо известный на фармацевтическом рынке Республики Беларусь и длительно успешно применяющийся при различной патологии внутренних органов и нервной системы (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз и др.) [7].

Милдронат – структурный аналог гамма-бутиробетаина и предшественник карнитина. Механизм действия препарата связан со снижением уровня карнитина и предотвращением транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. При ишемии головного мозга препарат предупреждает нарушение транспорта АТФ и активирует гликолиз. Так как милдронат ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это означает, что милдронат не оказывает токсического действия на дыхание митохондрий [7].

Кроме того, в эксперименте было доказано, что при ХСМН милдронат оказывает селективное действие на ишемизированную зону головного мозга, противодействуя эффекту обкрадывания, что является негативной стороной применения большинства вазоактивных средств при этой патологии [3]. Ранее проведенными клиническими исследованиями было показано, что милдронат – эффективное средство терапии у пациентов с ДЭП [3–7]. Милдронат (Гриндекс, Латвия) выпускают в ампулах по 5 мл и в капсулах по 250 и 500 мг. Стандартная доза милдроната составляет 1000 мг/сут. Длительность курса лечения подбирают индивидуально.

Цель исследования – оценка эффективности влияния милдроната на основные клинические проявления ХСМН, его переносимости и безопасности.

Материалы и методы

С апреля по июль 2012 г. на базе II неврологического отделения 5-й клинической больницы г. Минска проведено параллельное открытое клиническое исследование у 60 пациентов с ХСМН, которые были разделены на две группы (ос-

новную и контрольную). Рандомизацию по группам провели методом случайной выборки. В основную группу вошли 30 пациентов с I–II стадией ДЭП (18 женщин и 12 мужчин, средний возраст составил $75,6 \pm 1,1$ года), диагноз у которых был вынесен в соответствии с классификацией сосудистых заболеваний головного мозга (Гусев Е.И., 1992). Преобладали пациенты (25 человек) с длительным течением заболевания (свыше 10 лет). Этиологическими причинами ДЭП в 10 случаях была артериальная гипертензия, у 6 пациентов – сахарный диабет 2-го типа, в 18 наблюдениях наблюдали смешанный характер заболевания (гипертензивный и атеросклеротический). В четырех случаях в анамнезе отмечали перенесенные инфаркты мозга в каротидном или вертебробазиллярном бассейне с легкой резидуальной неврологической симптоматикой. Критерием включения пациентов в исследование было наличие неврологических и нейропсихологических нарушений, соответствующих I–II стадии ДЭП, которые были подтверждены инструментальными и лабораторными данными. Критерии исключения: возраст 85 лет и старше; декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний; наличие стойкого неврологического дефицита; выраженные когнитивные нарушения сосудистого или иного происхождения; наличие индивидуальной переносимости препарата.

Все пациенты основной группы получали милдронат по 1000 мг (2 ампулы) внутривенно ежедневно в течение 8–10 дней, затем по 500 мг внутрь два раза в сутки (утром и вечером) в течение 30 дней. В комплекс лечения включали также гипотензивные и сахароснижающие средства (по показаниям), антиагреганты (аспирин, кардиомагнил). Исключали прием вазоактивных средств, других антигипоксантов или ноотропов.

Контрольную группу составили 30 больных ДЭП, сопоставимых с основной группой по тяжести клинических проявлений, возрасту, полу, стадиям заболевания, которые получали только базисную терапию.

Дизайн исследования включал стандартный соматический и традиционный неврологический осмотр. С целью оценки когнитивных нарушений проводили общепринятые нейропсихологические тесты: Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), методику Мюнстенберга и тест «10 слов». При методике Мюнстенберга высчитывали показатель успешности «А», который максимально может

быть равен 1, а его снижение указывает на ослабление внимания. Нейропсихологическое тестирование проводили до начала терапии, через 10 и 30 дней лечения.

Объективизацию хронических нарушений мозгового кровообращения у 28 пациентов основной группы провели с помощью УЗИ на аппарате «Intra-View» (Израиль). Исследовали линейную скорость кровотока в каротидном, вертебробазиллярном бассейне и по артериям основания мозга. Вычисляли индекс циркуляторного сопротивления (ИЦС), пульсационный индекс (ПИ) и коэффициент асимметрии. В комплекс обследования всем пациентам включали магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате «Vista Polaris» (США) с напряжением магнитного поля 1 Тесла или компьютерную томографию (КТ) на аппарате «Simms Somatom» (Германия). Клинические проявления заболевания, результаты нейропсихологического тестирования и УЗИ брахиоцефальных сосудов оценивали до назначения терапии (при их поступлении в стационар), спустя 8–10 дней (на момент их выписки) и через 30 дней лечения при амбулаторном осмотре.

Переносимость, побочные реакции, осложнения милдроната и его эффективность регистрировали при помощи анкет. Результаты лечения по количественным оценочным шкалам обработаны с помощью программ Excel и Statistica-6.0. Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонения. Степень достоверности определяли с помощью t-критерия Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До лечения у больных основной и контрольной группы в клинической картине преобладали жалобы на частые давящие головные боли в области затылка и/или висков, головокружение несистемного характера с нарушением равновесия, шум и звон в голове, снижение памяти и внимания, повышенную тревожность, раздражительность, плаксивость, нарушение сна, подавленность настроения. Часто (у 22 человек) отмечали эмоциональную лабильность с быстрой сменой настроения. В неврологическом статусе у всех пациентов выявляли негрубую симптоматику: легкие псевдобульбарные симптомы (Маринеску–Радовичи, хоботовый), шаткость при ходьбе и неустойчивость в позе Ромберга, асимметрию глубоких рефлексов, легкую замедленность движений. У подавляющего числа

Рисунок 1 Динамика теста MMSE до лечения, спустя 10 и 30 дней на фоне комплексной терапии с включением милдроната

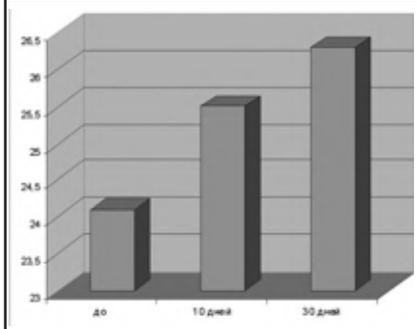


Рисунок 2 Динамика показателя успешности выполнения теста Мюнстенберга до лечения, спустя 10 и 30 дней на фоне комплексной терапии с включением милдроната

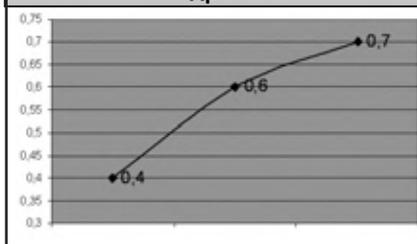
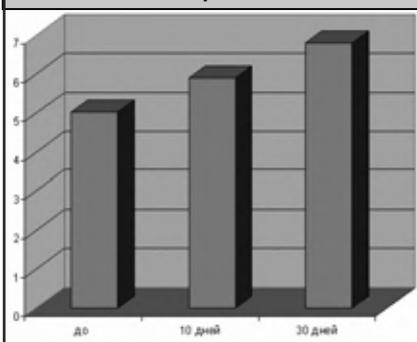


Рисунок 3 Динамика теста «10 слов» до лечения, спустя 10 и 30 дней на фоне комплексной терапии с включением милдроната



больных (24 человека) находили изменения корково-подкоркового типа в их когнитивном статусе. Так, выполняя тест MMSE пациенты набрали $24,1 \pm 0,6$ балла, что типично для легких когнитивных нарушений. При тесте «10 слов» больные

после предъявления вспоминали только $5,0 \pm 0,3$ слов, что отражало ослабление кратковременной памяти. Показатель успешности выполнения теста Мюнстенберга составлял $0,4 \pm 0,04$, характерное для умеренного снижения внимания.

Проведение УЗИ брахиоцефальных артерий до назначения лечения у всех пациентов основной группы показало высокий ИЦС ($>0,8$) и ПИ $>1,2$; отмечали снижение эластичности сосудистой стенки и диффузное снижение скорости кровотока по исследуемым бассейнам различной степени выраженности (<45 см/с). У 18 пациентов наблюдали гипертонос и асимметрию кровотока по внутренней сонной, среднечерепной и заднечерепной артериям более 40%. По результатам КТ (МРТ) головного мозга у 4 больных основной группы выявлены кистозно-атрофические изменения в различных отделах мозга. В остальных наблюдениях отмечено умеренное расширение кортикальных борозд и желудочков мозга, а также снижение плотности белого вещества в перивентрикулярных областях (лейкоареоз).

Спустя 8–10 дней лечения 22 пациента основной группы отметили улучшение в своем состоянии, что чаще проявлялось уменьшением шума в голове, головокружения и нарушения равновесия. Кроме того, субъективно обследуемые отметили улучшения памяти и эмоционального состояния, однако по нашим данным динамика показателей теста MMSE, теста «10 слов» и методики Мюнстенберга оказалась недостоверной (рис. 1–3).

При повторном обследовании через 30 дней на фоне проводимой терапии улучшение отметили уже 28 пациентов, что касалось как их общего, так и психологического состояния. При этом нами отмечена достоверная положительная динамика при нейропсихологическом тестировании. Так, показатель теста MMSE увеличился до $26,3 \pm 0,6$ баллов ($p < 0,05$, рис. 1). Улучшилась память при проведении теста «10 слов» до $6,8 \pm 0,3$ слов ($p < 0,05$, рис. 3). Возрос показатель успешности при выполнении методики Мюнстенберга до $0,7 \pm 0,04$ ($p < 0,05$, рис. 2), что подтверждало улучшение внимания у пациентов основной группы.

При проведении УЗИ брахиоцефальных артерий в динамике у 20 больных обнаружили увеличение скорости кровотока по исследуемым бассейнам на 10–12%, уменьшение асимметрии, снижение ИЦС. У остальных пациентов значимых изменений мозгового кровотока

не отмечали, что, вероятно, связано с недостаточной чувствительностью использованной методики, которая позволяет оценивать состояние только крупных магистральных артерий шеи.

Все больные продемонстрировали приверженность к назначенному лечению и закончили его согласно выбранному плану терапии. Из них 9 пациентов оценили результаты проводимого лечения как удовлетворительные, а 21 – как хорошие. Побочных эффектов милдроната, в том числе усиления болей в области сердца, конечностей или отрицательной динамики при ЭКГ, характерных для развития синдрома «обкрадывания», в основной группе не наблюдали.

В контрольной группе большинство пациентов также отмечали клиническое улучшение в состоянии, которое соответствовало показателям основной группы, однако их динамика была менее выраженной и стойкой.

Результаты завершеного исследования показали, что клинические проявления ДЭП обладают широким полиморфизмом симптомов и различаются в зависимости от стадии заболевания. На I стадии ДЭП субъективные нарушения пациентов преобладают над объективными данными. Однако при прогрессировании процесса на первый план выходят нейропсихологические и очаговые неврологические симптомы [1, 2]. В нашей работе объектом исследования были пациенты с I и II стадией ДЭП. Мы сознательно остановили свой выбор на этой категории больных в связи с тем, что они не имеют стойких, необратимых нарушений церебральных функций и еще имеют резерв нейропластичности, достаточный для терапевтического воздействия. Полученные результаты показали, что у большей части обследованных пациентов в клинической картине наряду с нарушениями равновесия преобладали легкие и умеренные когнитивные расстройства, не достигающие степени деменции. Об этом свидетельствовали выявленные нарушения при выполнении всех нейропсихологических тестов. Причем сочетание ослабления внимания и снижение кратковременной памяти указывало на то, что эти расстройства носили корково-подкорковый характер. Наличие у большинства пациентов нескольких факторов риска ХСМН, результаты УЗИ экстракраниальных сосудов и лейкоареоз при проведении КТ (МРТ) головного мозга подтверждали, что основной патогенетической причиной развития этой патологии является микроангиопатия.

Проведенные нами исследования подтвердили мнение большинства отечественных исследователей [1–6] о том, что значительная часть практикующих врачей часто некорректно используют термин ДЭП. Зачастую диагноз ДЭП в повседневной практике устанавливается исключительно по принципу наличия жалоб неврологического профиля у пожилых пациентов. В связи с этим считаем важным подчеркнуть, что наличие церебральных жалоб у лиц пожилого и старческого возраста не является доказательством сосудистой природы выявляемых неврологических симптомов. Под «маской» ДЭП в нашей стране нередко протекают болезнь Альцгеймера, опухоли головного мозга, хронические инфекции ЦНС и субдуральные травматические гематомы, требующие иных способов лечения. Необходимое условие для диагностики ДЭП – выявление причинно-следственной связи между клиническими симптомами и сосудистым поражением головного мозга, что нашло отражение в принятых в настоящее время диагностических критериях заболевания [4]:

1. Наличие клинических, анамнестических и инструментальных признаков поражения головного мозга.

2. Наличие клинических, анамнестических и инструментальных признаков хронической церебральной дисциркуляции.

3. Наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической и психиатрической симптоматики.

4. Клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Наиболее важным доказательством наличия ХСМН в настоящее время считают методы нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга). Однако основные нарушения, определяемые с их помощью (церебральная атрофия и лейкоареоз), развиваются и при других патологических состояниях (дегенеративных, демиелинизирующих и др.), а также могут соответствовать возрастной норме [1]. Другой основной метод диагностики ДЭП – УЗИ брахиоцефальных сосудов, который может выявить компенсированный и клинически незначимый дефицит кровотока. Но с другой стороны, четких корреляций между клиническими и доплеровскими нарушениями часто не наблюдается. Таким образом, инструментальные характеристики состояния головного мозга и церебральных сосудов не могут во всех случаях служить достоверными критериями для диагностики ДЭП и особенно для определения ее стадий [1–3]. Указанные обстоятельства убеждают нас в необходимости комплексной клинической и параклинической оценки всех проявлений заболевания, которые необходимы для улучшения качества диагностики данной патологии.

Оценка эффективности назначенной нами комплексной терапии с включением инъекционной и капсулированной форм милдроната проведена на основании общего клинического впечатления раздельно врачом и пациентом во время заключительного визита. Мы обратили внимание, что в подавляющем числе случаев мнения врача и пациента в отношении результатов лечения совпадали, причем преобладала (в 21 случае) их «хорошая» оценка. На фоне терапии милдронатом наиболее выраженная положительная динамика была выявлена

по улучшению нейропсихологических показателей, таких как кратковременная память и внимание. По-видимому, на фоне применения милдроната в силу наличия у него нейропротективного эффекта улучшается функция нейронов головного мозга. Однако, по нашим данным, достоверные позитивные нейропсихологические сдвиги достигаются только к 30–40-му дню терапии, что следует учитывать при выборе длительности курса лечения милдронатом. Кроме того, мы, как и другие исследователи [3, 6, 7], отметили хорошую переносимость препарата и в силу этого высокую приверженность пациентов к назначенному им лечению.

Таким образом, позитивное клиническое и фармакологическое влияние милдроната позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора патогенетической терапии ДЭП. С учетом достаточной эффективности и отсутствия побочных эффектов препарат заслуживает широкого применения в амбулаторных и стационарных условиях лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2005. – Т. 1. – С. 275–284.
2. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М., 2001. – 328 с.
3. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. // Неврол. журн. – 2006. – № 1. – С. 45–49.
4. Захаров В.В. // Междунар. неврол. журн. – 2009. – № 5. – С. 51–55.
5. Крылова В.Ю., Насонова Т.И., Турчина Н.С. // Междунар. неврол. журн. – 2007. – № 3. – С. 31–35.
6. Локшина А.Б., Захаров В.В. // Неврол. журн. – 2006. – Прилож. 1. – С. 57–63.
7. Мурашко Н.К. // Междунар. неврол. журн. – 2012. – № 4. – С. 111–120.
8. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. // Неврол. журн. – 2007. – № 4. – С. 4–8.

Поступила 26.11.2012 г.

УДК 616.831-005.4-036.12-085:542.943-92'78-08.168

ДЕМЧЕНКО А.В., к.м.н., замдиректора Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета, ассистент кафедры семейной медицины и терапии ФПО
ГОРБАЧЕВА С.В., к.б.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета, ассистент кафедры биохимии и лабораторной диагностики

РЕВЕНЬКО А.В., к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и терапии ФПО Запорожского государственного медицинского университета

ВОЛИК А.А., к.м.н., заведующий неврологическим отделением Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета

ЯРКОВАЯ С.В., врач неврологического отделения Университетской клиники Запорожского государственного медицинского университета

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ВАЗОПРО® В КАЧЕСТВЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. Проведено изучение нейрометаболической эффективности Вазопро® (мельдония) у больных в возрасте от 45 до 74 лет с хронической ишемией головного мозга как следствием атеросклероза прецеребральных и интрацеребральных артерий в сочетании с артериальной гипертензией. Установлено, что Вазопро® в терапевтической дозе 10,0 мл внутривенно в течение 10 дней достоверно уменьшал симптомы астении, нормализовал систему антиоксидантной защиты. Полученные результаты позволяют рассматривать Вазопро® как эффективный препарат в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, антиоксидантная активность, Вазопро®.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) на сегодняшний день являются одной из самых актуальных проблем современной медицины в связи с распространенностью, высокой смертностью, инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику [8]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых странах продолжает составлять от 12 до 15 % в общей структуре смертности [22]. По данным статистического прогноза, в 2020 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигнет 25 млн случаев за год [10]. ЦВЗ в Украине находятся на втором-третьем месте по частоте возникновения, распространенности среди населения, а также смертности в данном классе заболеваний [8]. Этим определяется актуальность проблемы фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения, средств для предупреждения или устранения патологии сосудов мозга, а также соматовегетативных, психопатологических нарушений и личностных реакций на заболевание [9, 13].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — это синдром многоочагового (диффузного) поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт), который характеризуется медленным прогрессирующим течением и развитием постепенно нарастающих дефектов функций мозга [15]. Наряду с очаговой неврологической симптоматикой клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространенностью [5, 17, 19]. Когнитивные нарушения при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе достигают выраженности деменции [5, 11, 16]. Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств. Внедрение в практику новых классов фармакологических средств,

которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют церебральный метаболизм, позволяет приостановить прогрессирование ЦВЗ [1, 3, 9, 13]. Нарушение когнитивных и ассоциативных функций в условиях церебральной патологии протекает на фоне выраженных структурных изменений тканей мозга за счет угнетения процессов биоэнергетики, развития глутаматной эксайтотоксичности, гиперпродукции активных форм кислорода (АФК), снижения активности антиоксидантных систем, активации апоптоза [2].

Развитие оксидативного стресса в условиях ишемии головного мозга протекает в несколько стадий, наиболее важной является продукция АФК.

В настоящее время выделяют десять видов АФК, имеющих разную реакционную способность, характеризующихся различным временем жизни и выполняемыми функциями.

Усиление образования АФК в ишемизированном мозге происходит при снижении функциональной активности антиоксидантной системы нейрона. В настоящее время выделяют четыре группы антиоксидантной системы нейрона. К первой группе антиоксидантной системы относят жирорастворимые эндогенные антиоксиданты: токоферолы, убихиноны, ретинолы и мелатонин. **Наибольшее значение в защите нейрона в условиях ишемии имеет вторая группа, к которой относят антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионредуктазу, соединения, которые содержат тиольные и селеногруппы** (цистеин, метионин и цистин), а также гистидинсодержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин). Многие заболевания, сопровождающиеся и, возможно, вызываемые ростом АФК, протекают на фоне пониженной активности или генетически обусловленного дефицита СОД. Третью защитную систему нейрона составляют два фермента — глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза. Четвертая защитная система существует для детоксикации Fe^{2+} и представлена церулоплазмином, трансферрином, ферритином и лактоферрином. Данная система регулирует металл-катализируемые реакции образования гидроксил-радикала (реакции Фентона и Габера — Вейса) [1, 2].

Резкое усиление продукции АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к развитию оксидативного стресса, являющегося основным универсальным механизмом повреждения головного мозга. В условиях оксидативного стресса АФК атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции. **Процессы повреждения белков и нуклеиновых кислот под действием АФК происходят параллельно с окислительным повреждением липидов.** В окислительной модификации белков ведущая роль принадлежит оксиду азота (NO), гипохлориту, супероксид-радикалу, гидроксил-радикалу, пероксинитриту. В окислительную модификацию белков (ОМБ) вовлекаются различные аминокислотные фрагменты, такие как цистеин, метионин, гистидин,

пролин, аргинин, триптофан, тирозин. Наиболее легко окисляются АФК сульфгидрильные группы в цистеине и метионине с образованием сульфоновых и дисульфидных групп. Этот вид модификации является обратимым, и его обращение зависит от энергетического потенциала клетки и наличия в ней восстановленных форм глутатиона, тиоредоксина [2].

Изучение степени ОМБ позволяет также увидеть общую направленность свободнорадикальных процессов в организме, оценить эффективность проводимой терапии. И поскольку окислительная деструкция клеток, тканей, мультиферментных комплексов зависит от активности системы протеолиза, степень ОМБ можно изучать также в сочетании с изучением содержания в биологических образцах среднемoleкулярных пептидов и свободно циркулирующих нуклеиновых кислот. В условиях окислительного стресса, если он носит затяжной характер, усиливается протеолитический распад окисленных белков и нейропептидов, в частности β -эндорфина. Существует мнение, что причиной снижения активности опиоидной системы может быть дисфункция ее рецепторного аппарата, возможно обусловленная окислительной модификацией белков [1, 2].

Оценка спонтанного окисления белка характеризует окислительный потенциал организма. Стимулированная ОМБ характеризует степень резервно-адаптационных возможностей организма. Альдегидфенилгидразоны (АФГ) — более ранний маркер окислительной деструкции белка. Кетондинитрофенилгидразоны (КФГ) — поздний маркер окислительной деструкции белка, характеризующий в случае спонтанной ОМБ степень окислительной деструкции белковой молекулы, а при стимулированной ОМБ — свидетельствующий об истощении резервно-адаптационных возможностей организма.

Поэтому актуальным является применение нейрометаболических препаратов, которые сочетают в себе антиоксидантные, противоишемические и ноотропные свойства [1–3, 14]. Одним из таких препаратов является мельдоний — 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (Вазпро®), который **уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [18].** Являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, мельдоний тем самым снижает карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани. Это означает, что он практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [21]. Установлены и

другие положительные эффекты мельдония, и прежде всего антиоксидантный. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса [4]. Препарат Вазопро® обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов [12].

Спектр антиоксидантных эффектов Вазопро® существенно отличается от действия других подобных средств своей широтой и физиологичностью и включает:

1) **активация естественной антиоксидантной системы организма** (ферменты супероксиддисмутазы, каталазы);

2) **ингибирование свободнорадикального окисления липидов** за счет снижения карнитинзависимого окисления жирных кислот;

3) **стимулирование образования оксида азота** путем повышения концентрации гамма-бутиробетина и NO-зависимого связывания свободных радикалов [6, 7].

Вазопро® действует и как блокатор, и как ловушка свободных радикалов, что обеспечивает максимальную полноту реализации его антиоксидантного действия.

Цель исследования — оценить клиническую, антиоксидантную эффективность Вазопро® у больных с хронической ишемией головного мозга.

Материал и методы исследования

Обследовано 60 больных (33 женщины, 27 мужчин) с хронической ишемией головного мозга I и II стадий как проявлением атеросклероза прецеребральных и интрацеребральных артерий в сочетании с артериальной гипертензией в возрасте от 45 до 74 лет, которые находились на стационарном лечении в неврологическом отделении Университетской клиники ЗГМУ. Средний возраст пациентов составил $56,77 \pm 2,03$ года.

Все пациенты путем простой рандомизации были разделены на две группы: основную (n = 45) и контрольную (n = 15). Пациенты основной группы принимали Вазопро® 10,0 мл внутривенно в течение 10 дней. Все пациенты принимали базисную терапию (согласно клиническим протоколам диагностики и лечения больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения), включающую антигипертензивные, гиполипидемические препараты, дезагреганты. В период курса лечения исключалась терапия ноотропными и психотропными препаратами.

Всем пациентам проводилось дуплексное сканирование прецеребральных и интрацеребральных артерий, при необходимости — КТ или МРТ. Исключалась органическая неврологическая патология другого генеза. Тщательно обследовали соматический статус, проводились общий анализ крови, исследование коагулограммы и др.

В период включения в исследование две группы пациентов не отличались между собой по полу, возрасту, уровню офисного артериального давления, частоте сердечных сокращений, данным лаборатор-

ных обследований (параметры клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи), уровню образования, что свидетельствует об их репрезентативности.

Клиническая эффективность Вазопро® оценивалась на основании динамики показателей шкалы депрессии Бека, теста Спилбергера, шкалы астенического состояния (ШАС). Метаболические эффекты лечения оценивали по динамике антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД, показателей ОМБ. Активность каталазы в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по методу М.А. Королюк. О степени ОМБ судили по уровню альдегидных и карбоксильных продуктов при реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов по методу В. Halliwell [20]. Для инициации окислительной модификации белка использовали среду Фентона (1 мМ Fe²⁺, 0,3 мМ H₂O₂). Степень ОМБ изучали как в спонтанной, так и в металл-индуцированной пробе (в среде Фентона). Осаждение белков сыворотки крови осуществляли 20% раствором трихлоруксусной кислоты. Оптическую плотность образовавшихся комплексов динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре Biochrom. В результате реакции окисления белков могут образовываться альдегидные и кетонные группировки аминокислотных остатков, которые взаимодействуют с 2,4-ДФГ. Образовавшиеся комплексы с 2,4-ДФГ регистрировали при следующих длинах волн: 270 нм — АФГ, 363 нм — КФГ. Определение активности СОД проводили по методике Чевари с нитросиним тетразолием.

Для оценки эффективности применения Вазопро® использовали шкалу общего клинического впечатления (–3 — значительное ухудшение, –2 — умеренное ухудшение, –1 — минимальное ухудшение, 0 — без изменений, +1 — минимальное улучшение, +2 — умеренное улучшение, +3 — значительное улучшение) [23].

Переносимость препарата оценивалась на основании динамики субъективных жалоб пациента; объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования; лабораторных показателей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Вероятность разницы между группами пациентов и в динамике по ряду показателей определяли на основании t-критерия Стьюдента. Результаты анализа считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$ и высокодостоверными — при $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов преобладали жалобы:

- на головные боли (90,0 %);
- повышенную утомляемость (86,7 %);
- снижение работоспособности (83,3 %);
- снижение памяти (81,7 %);
- раздражительность (78,3 %);
- нарушение сна (75,0 %).

Клиническая картина пациентов основной и контрольной групп была представлена следующими синдромами: цефалгическим, вестибулярным, атактическим, синдромом пирамидной недостаточности, астеническим и астенодепрессивным.

В результате применения Вазопро® у 86,7 % пациентов значительно уменьшились раздражительность, чувство тревоги, астенические проявления, улучшился фон настроения. Проведена объективная оценка динамики психоэмоционального состояния обследованных пациентов (табл. 1).

Достоверно уменьшился как уровень реактивной тревожности у больных основной группы на 16,03 %, так и уровень личностной тревожности на 12,99 % по тесту тревожности Спилбергера. Регрессировали депрессивные симптомы у 21,21 % больных основной группы. Общий балл по шкале Бека у пациентов основной груп-

пы, принимающих Вазопро®, достоверно уменьшился на 27,69 %, по шкале астенического состояния — на 17,94 %. Однако психоэмоциональное состояние пациентов контрольной группы существенно не изменилось.

Проведено изучение содержания антиоксидантных ферментов каталазы, СОД и показателей ОМБ у больных в зависимости от стадии ДЭ (табл. 2). Так, у больных ДЭ II стадии содержание антиоксидантных ферментов было ниже, чем у больных с ДЭ I стадии, однако эта разница не достигла статистической достоверности.

Проведенный анализ содержания антиоксидантных ферментов и показателей ОМБ в зависимости от возраста (табл. 3) показал, что в старшей возрастной группе наблюдалась тенденция к снижению антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД, но разница не достигла статистической достоверности.

Таблица 1. Показатели эмоционального состояния у больных ДЭ в результате терапии Вазопро®

Шкалы	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	44,97 ± 1,87	37,76 ± 1,74*	42,31 ± 2,19	40,43 ± 2,12
Личностная тревожность	46,56 ± 1,59	40,51 ± 1,34*	45,94 ± 1,87	43,71 ± 1,39
Шкала Бека	12,64 ± 1,24	9,14 ± 1,22*	12,73 ± 1,34	10,98 ± 1,25
ШАС	61,19 ± 2,65	50,21 ± 2,49**	60,34 ± 2,41	54,32 ± 3,31

Примечания: достоверность различий: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели антиоксидантных ферментов и ОМБ в сыворотке крови больных ДЭ в зависимости от стадии

Показатели	Группы больных	
	ДЭ I стадии (n = 21)	ДЭ II стадии (n = 39)
Каталаза, мкат/(мг белка) • мин	3,77 ± 0,21	3,62 ± 0,09
СОД, у.е./(мг белка) • мин	2,42 ± 0,17	2,36 ± 0,17
АФГ, у.е./г белка	0,0450 ± 0,0014	0,0450 ± 0,0009
КФГ, у.е./г белка	0,0590 ± 0,0013	0,0600 ± 0,0045

Таблица 3. Показатели антиоксидантных ферментов и ОМБ в сыворотке крови больных ДЭ в зависимости от пола

Показатели	Группы больных	
	45–59 лет (n = 38)	60–74 года (n = 22)
Каталаза, мкат/(мг белка) • мин	3,77 ± 0,78	3,33 ± 0,17
СОД, у.е./(мг белка) • мин	2,44 ± 0,11	2,34 ± 0,16
АФГ, у.е./г белка	0,0450 ± 0,0009	0,0450 ± 0,0008
КФГ, у.е./г белка	0,0590 ± 0,0006	0,0600 ± 0,0014

Таблица 4. Показатели антиоксидантных ферментов и ОМБ в сыворотке крови больных ДЭ в зависимости от пола

Показатели	Группы больных	
	Мужчины (n = 27)	Женщины (n = 33)
Каталаза, мкат/(мг белка) • мин	3,87 ± 0,01	3,49 ± 0,01*
СОД, у.е./(мг белка) • мин	2,54 ± 0,12	2,33 ± 0,13
АФГ, у.е./г белка	0,0450 ± 0,0011	0,0450 ± 0,0009
КФГ, у.е./г белка	0,0580 ± 0,0007	0,0590 ± 0,0009

Примечание: * — достоверность различий показателей, $p < 0,05$.

Сравнительный анализ содержания антиоксидантных ферментов и показателей ОМБ в зависимости от пола выявил следующие особенности. Так, у женщин содержание антиоксидантных ферментов было ниже, чем у мужчин, но достоверно отличалась только каталаза (табл. 4), разницы в показателях ОМБ не отмечено.

Для определения зависимости между клинико-биохимическими показателями и активностью антиоксидантных ферментов было проведено вычисление корреляционной взаимосвязи между соответствующими показателями (r). Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между возрастом пациентов с ДЭ и содержанием в плазме крови каталазы ($r = -0,334$, $p < 0,05$) и слабая, статистически незначимая корреляционная взаимосвязь между возрастом и СОД ($r = -0,254$, $p > 0,05$).

В результате лечения Вазопро® пациентов с ДЭ I и II стадий наблюдалось:

— достоверное увеличение содержания антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД в сравнении с показателями этих ферментов в контрольной группе;

— достоверное снижение показателей ОМБ у пациентов, принимавших Вазопро® (табл. 5).

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об антиоксидантных эффектах действия Вазопро®, снижении интенсивности процессов оксидативного стресса, повышении содержания антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД, снижении показателей ОМБ. Благодаря наличию этих свойств использование Вазопро® позволяет нарушить цепь патологических событий, связанных с хронической ишемией нервной ткани, которая приводит к усугублению нарушений когнитивных функций.

Нами проведена оценка восприятия качества жизни пациентов с ДЭ до и после лечения Вазопро® (рис. 1).

Таблица 5. Динамика содержания антиоксидантных ферментов и показателей ОМБ в результате лечения Вазопро®

Показатели	Динамика	Группы больных	
		Основная (n = 45)	Контрольная (n = 15)
Каталаза, мкат/(мг белка) • мин	До лечения	3,65 ± 0,08	3,68 ± 0,12
	После лечения	4,76 ± 0,06*	3,98 ± 0,11
СОД, у.е./(мг белка) • мин	До лечения	2,43 ± 0,09	2,44 ± 0,07
	После лечения	3,46 ± 0,09*	2,68 ± 0,11
АФГ, у.е./г белка	До лечения	0,0450 ± 0,0011	0,045 ± 0,009
	После лечения	0,0400 ± 0,0006*	0,0430 ± 0,0007
КФГ, у.е./г белка	До лечения	0,0590 ± 0,0006	0,0590 ± 0,0007
	После лечения	0,0520 ± 0,0006*	0,0570 ± 0,0008

Примечание: * — достоверность различий показателей, $p < 0,001$.

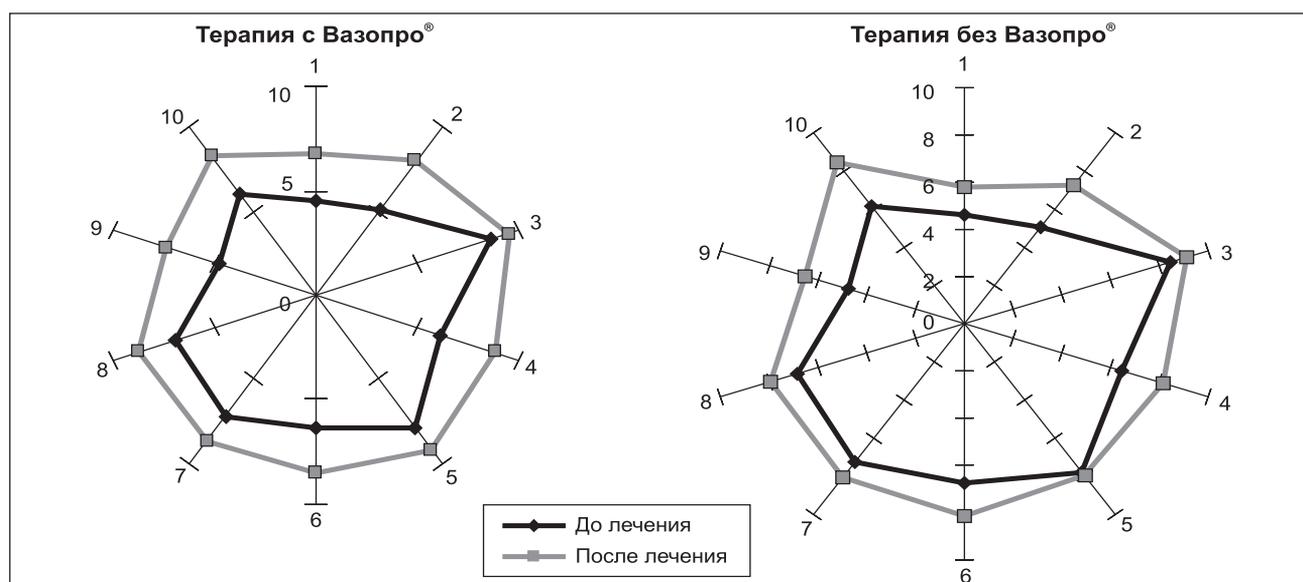


Рисунок 1. Динамика восприятия качества жизни пациентами с ДЭ в результате лечения

Примечания: 1 — физическое благополучие; 2 — психоэмоциональное благополучие; 3 — самообслуживание и независимость действий; 4 — работоспособность; 5 — межличностные взаимоотношения; 6 — социоэмоциональная поддержка; 7 — служебная и общественная поддержка; 8 — личностная реализация; 9 — духовная реализация; 10 — общее восприятие качества жизни.

До лечения пациенты с ДЭ наиболее низко оценивали следующие показатели: физическое и психоэмоциональное благополучие, работоспособность и духовная реализация, что, несомненно, негативно отображалось на общей оценке качества жизни. **Результаты восприятия качества жизни в динамике лечения характеризовались улучшением оценок по всем показателям.** Значительно улучшились оценки по следующим параметрам: физическое и психо-эмоциональное благополучие, работоспособность, повысилась удовлетворенность своей личностью и показатель духовной реализации.

Нами проведена оценка эффективности Вазопро® по шкале CGI (Clinical Global Impression Scale). Так, у 26 (57,78 %) больных, принимавших Вазопро®, отмечено значительное улучшение, у 14 (31,11 %) пациентов — умеренное улучшение, у 3 (6,67 %) — минимальное улучшение и у 2 (4,44 %) — без изменений.

В результате лечения Вазопро® показал высокую безопасность: за весь период наблюдения непереносимости препарата, каких-либо побочных явлений у больных не зарегистрировано. Также не отмечалось нежелательных взаимодействий Вазопро® с другими препаратами (антигипертензивными средствами и антиагрегантами).

Таким образом, в результате лечения препаратом Вазопро® у пациентов с хронической ишемией головного мозга наблюдалось уменьшение астенических, депрессивных и тревожных симптомов. Выявленные биохимические изменения свидетельствуют об антиоксидантных эффектах действия Вазопро®, снижении интенсивности процессов оксидативного стресса, что подтверждается повышением содержания антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД, снижением показателей ОМБ. Благодаря наличию этих свойств использование Вазопро® позволяет нарушить цепь патологических процессов, связанных с хронической ишемией нервной ткани, которая предотвращает усугубление нарушений когнитивных функций.

Список литературы

- Беленичев И.Ф. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец // *Новости медицины и фармации*. — 2004. — № 15 (155). — С. 10.
- Беленичев И.Ф. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 261 с.
- Бурчинский С.Г. Возможности и перспективы ноотропных средств при дисциркуляторной энцефалопатии / С.Г. Бурчинский // *Журн. практического лікаря*. — 2005. — № 2. — С. 51-55.
- Гордеев И.Г. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации / И.Г. Гордеев, Е.Е. Лучинкина, В.А. Люсов // *Российский кардиологический журнал*. — 2009. — № 1 (75). — С. 31-37.
- Захаров В.В. Лечение легких и умеренных когнитивных нарушений / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // *Русский медицинский журнал*. — 2007. — № 10. — С. 797-801.
- Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие / И.Я. Калвинш // *Terra Medica*. — 2002. — № 3. — С. 1-3.
- Калвинш И.Я. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / И.Я. Калвинш, З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // *Врач*. — 2007. — № 4. — С. 44-48.
- Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Т.С. Міщенко // *НейроNEWS*. — 2008. — № 3. — С. 76-77.
- Мороз В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные подходы к лечению и профилактике / В.А. Мороз // *Провизор*. — 2008. — № 9. — С. 20-23.
- Нетяженко В. Антитромбоцитарна стратегія первинної та вторинної профілактики серцево-судинних катастроф (За матеріалами консенсусу із застосування антитромбоцитарних препаратів / В. Нетяженко, Т. Мальчевська // *Ліки України*. — 2004. — № 6. — С. 13-20.
- Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — № 12. — С. 1650-1652.
- Стаценко М.Е. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / М.Е. Стаценко, Е.Д. Евтерева, С.В. Туркина и др. // *Consilium Medicum. Кардиология*. — 2010. — № 12 (10). — С. 76-82.
- Суслина З.А. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова // *Врач*. — 2007. — № 4. — С. 44-48.
- Черный В.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (Патофизиология, терминология, характеристика препаратов): Метод. рек. / В.И. Черный, А.Н. Колесников, Г.А. Городник. — К., 2007. — 72 с.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // *Журн. неврол. и психиатр*. — 1985. — № 9. — С. 1281-1288.
- Яворская В.А. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы / В.А. Яворская, Ю.В. Фломин, А.В. Гребенюк // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 2 (18). — С. 131-137.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // *Неврологический журнал*. — 2006. — II (Прил. 1). — С. 4-13.
- Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // *Trends Cardiovasc Med*. — 2002, Aug. — 12 (6). — 275-279.
- De Haan E.H. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment / E.H. De Haan, G.M. Nys, M.J.V. Van Zandvoort // *Curr. Opin. Neurol*. — 2006. — Vol. 19. — P. 559-564.
- Halliwell B. / *Free radical in Biology and Medicine* // B. Halliwell, M.C. Yutteridge. — Oxford: Clarendon Press. — 1999. — 320 p.
- Hanaki Y. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isopro-tere-

nol — induced mitochondrial dysfunction / Y. Hanaki, S. Sugiyama, T. Ozawa // Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. — 1999. — 64. — 157-160.

22. Hacke W. Acute Treatment of Ischemic Stroke / W. Hacke, M. Kaste, T. Skyhoi Olsen et al. // Cerebrovascular Diseases. — 2000. — № 10. — P. 1-11.

23. National Institute of Mental Health: 12 — CGI. Clinical Global Impression // ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville / Ed. by Guyo W. — Maryland, 1976. — P. 217-222.

Получено 14.11.12 □