

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.13-004.6-092-084

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Рожкова Т.А.<sup>1</sup>, Каминная В.И.<sup>1</sup>, Алчинова И.Б.<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва;

<sup>2</sup>ФГБНУ «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 флогенов из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды. Утилизируют эндогенные флогены 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.<sup>1</sup>, Rozhkova T.A.<sup>1</sup>, Kaminnaya V.A.<sup>1</sup>, Alchinova I.B.<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>National medical research center of cardiology, Ministry of Health, 121552, Moscow;

<sup>2</sup>FGBNU "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*

**Для корреспонденции:** Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории клин. биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

*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](mailto: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. Приём «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 ЛП начинается выявление транзитной ГЛП типа IV, далее в течение времени она превращается в ГЛП типа IIb. 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 IIb [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 IIb. 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 IIb 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 артериях 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-эндоцитоз 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-эндоцитоза; 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-

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 иницирования 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: свинины, баранины, конины, 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	Лигноцерининовая	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 синтезируются 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  $\alpha$ . *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.

Поступила 01.09.17  
Принята к печати 10.10.17