

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) афизиологического 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 афизиологических 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 (переносят 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 ацил-трансфераза) 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 БППЭХС 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 БППЭХС 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 разделяет структуру 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-пальмитоилпальмитат 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 кровоток, 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 единении патогенеза 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 имеются 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 ЛПОНИП → ЛПНИП в крови, биологическая реакция трансцитоза, поглощение флогогенов оседлыми макрофагами интимы. Прежде чем вывести из кровотока безлигандные пальмитиновые ЛПОНИП → ЛПНИП, 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 ЛПОНИП → ЛПНИП, 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 ЛПОНИП → ЛПНИП; далее макрофаги поглощают флогогены вместе с протеогликами матрикса.

Для поглощения гидролизата макрофаги используют сквенджер-рецепторы, рецепторы-мусорщики. Клетки активно гидролизуют в лизосомах, пероксиосомах 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 ЛПОНИП 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 ЛПОНИП 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 ЛПОНИП → ЛПНИП 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 ЛПОНИП → ЛПНИП. 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 ЛПОНИП → ЛПНИП; ими могут быть и олеиновые ЛПОНИП 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 однонаправленно 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, gipertriglitseridyy, gipertriglitseridemiya, giperгликемия 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 [Zhirmye 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 616.831.9-002-053.2-07:616.831.9-008.8

Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Монахова Н.Е., Григорьев С.Г.

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНОВ И ГЛИИ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, 197022, Санкт-Петербург

Актуальность изучения цереброспинальной жидкости при менингитах у детей обусловлена тяжестью течения заболевания с формированием резидуальных последствий у части пациентов. Появление в ликворе и сыворотке крови белков, характерных для нейронов, астро- и олигодендроглии, может служить маркером тяжести повреждения мозговой паренхимы и предиктором формирования неврологического дефицита. Исследованы образцы ликвора, полученные при диагностической люмбальной пункции у 44 детей (33 — с вирусным серозным менингитом, 11 — с бактериальным гнойным менингитом). Определение белка S-100, глиального фибриллярного кислого белка и нейронспецифичной енолазы проведено твердофазным иммуноферментным методом. Максимальное увеличение концентраций белка S-100 и глиального фибриллярного кислого белка обнаружено в начальной стадии бактериального гнойного менингита с последующим снижением в стадии реконвалесценции. При серозном менингите в остром периоде максимально высоким оказалось среднее значение концентрации нейронспецифической енолазы с тенденцией к его увеличению в стадии реконвалесценции. Установлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи уровней нейронспецифической енолазы, глиального фибриллярного кислого белка и белка S-100 со стандартными ликворологическими показателями и их прямые взаимосвязи между собой. Выявлена вариабельность уровней нейроспецифических белков в ликворе, ассоциирующаяся с клиническими особенностями течения менингитов у детей, что свидетельствует о возможности их использования для уточнения вовлеченности в патологический процесс различных структур мозга и необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи инфекционного поражения мозга с формированием неврологических последствий в резидуальном периоде.

Ключевые слова: цереброспинальная жидкость; менингит; дети; белок S-100; нейронспецифическая енолаза; глиальный фибриллярный кислый белок.

Для корреспонденции: Алексеева Лидия Аркадьевна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр., рук. отдела клин. лаб. диагностики; e-mail: kldidi@mail.ru