

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2017

УДК 616-008.9-092-02:591.05

ТИТОВ В.Н.

КОГНИТИВНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ, РАЗЛИЧИЕ ЭТИОЛОГИИ И ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ. РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА У ПЛОТЯЯДНЫХ И ТРАВояДНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

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

В филогенезе вначале плотоядные, а позже травоядные животные сформировали отдельный перенос в крови экзогенных ЖК, преимущественно пальмитиновой кислоты, а позже – эндогенной, синтезированной в гепатоцитах из глюкозы пул олеиновой кислоты. Экзогенные ЖК ко всем клеткам in vivo переносят α -ЛПЛ и к гепатоцитам хиломикроны. Эндогенную, синтезированную в гепатоцитах олеиновую ЖК переносят ко всем клеткам β -ЛПЛ и к инсулинзависимым – ЛПЛ очень низкой плотности.

Ограничение когнитивной биологической функции у травоядных животных служит основой того, что когда избыточное количество экзогенной пальмитиновой кислоты и спирта ХС начинает переносить β -ЛПЛ, этот процесс не может быть физиологичным. Нарушается биодоступность для клеток экзогенных полиеновых ЖК, которые у плотоядных, а на 1-м этапе и у травоядных, в крови переносят α -ЛПЛ; нарушается формирование пальмитиновых безлигандных ЛПОНП – β ЛП, сбор и частичная утилизация которых в интима образуют липоидоз. Все это становится причиной формирования атеросклероза и атероматоза.

Этиологический фактор метаболических пандемий – ограничения в филогенезе когнитивной биологической функции; этиологические же факторы специфичны для каждой из метаболических пандемий; а патогенез всех пандемий формируется по единому алгоритму.

Метаболические пандемии (атеросклероз и атероматоз, метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия, метаболический синдром, синдром резистентности к инсулину, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени), мы полагаем, по этиологическим факторам, по патогенезу и по частоте патологии в популяции совсем не идентичны нозологическим формам заболеваний.

Если исключить все врожденные формы нарушения метаболизма ЖК и переноса их в β -ЛПЛ, проблема атеросклероза, атероматоза, коронаросклероза и ишемической болезни сердца оказывается в основном наведенной, результатом воздействия факторов внешней среды, нарушением биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и биологической функции гомеостаза.

Профилактика атеросклероза, атероматоза и ишемической болезни сердца в популяции будет эффективной только при условии обязательного индивидуального подкрепления действия когнитивной биологической функции более совершенной биологической функцией интеллекта.

*Активная профилактика метаболических пандемий путем личного совершенствования когнитивной биологической функции, функции интеллекта, не предусматривает применения фармакологических препаратов. Необходимо исправить нарушение когнитивной биологической функции, неверное позиционирование вида *Homo sapiens* в животном мире как всеядного; *Homo sapiens* – травоядный.*

Ключевые слова: когнитивная биологическая функция; функция интеллекта; метаболические пандемии; α - и β -липопротеины; жирные кислоты.

Для цитирования: Титов В.Н. Когнитивная биологическая функция, различие этиологии и общность патогенеза метаболических пандемий. Регуляция метаболизма у плотоядных и травоядных животных при действии факторов внешней среды. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (5): 260-271. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-260-271>
Titov V.N.

THE COGNITIVE BIOLOGICAL FUNCTION, DIFFERENCE IN ETIOLOGY AND GENERALITY OF PATHOGENESIS OF METABOLIC PANDEMICS. THE METABOLISM REGULATION IN CARNIVOROUS AND HERBIVOROUS ANIMALS UNDER EFFECT OF ENVIRONMENT FACTORS

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

In phylogenesis, carnivorous animals initially and later herbivorous animals formed separate transfer of exogenous fatty acids in blood, predominantly palmitic acid and later - endogenous oleic acid pool, synthesized in hepatocytes from glucose. In vivo, exogenous fatty acids transfer α -lipoproteins to all cells and chylomicrons to hepatocytes. The endogenous oleic fatty acid, synthesized in hepatocytes is transferred to all cells by β -lipoproteins and to insulin-dependent lipoproteins of very low density.

The limitation of cognitive biological function in herbivorous animals underlies the process of transferring of surplus amount of exogenous palmitic acid and alcohol cholesterol by β -lipoproteins becoming a non-physiological one. The bio-availability is affected concerning cells of exogenous polyene fatty acids that transfer in blood α -lipoproteins in carnivorous animals and at

the first stage in herbivorous animals. The formation of palmitic non-ligand very low density lipoproteins- β -proteins is affected and their collection and partial utilization in intima generates lipoidosis. In summary, all this becomes a cause of formation of atherosclerosis and atheromatosis.

The limitations in phylogenesis of cognitive biological function are considered as an etiological factor of metabolic pandemics. The etiological factors are specific for every one of metabolic pandemics and pathogenesis of all pandemics is developed following common algorithm.

It is likely that metabolic pandemics (atherosclerosis and atheromatosis, metabolic essential arterial hypertension, metabolic syndrome, syndrome of insulin resistance, obesity and non-alcoholic fatty disease of liver) are quite not identical to nosologic forms of diseases if considered according etiological factors, pathogenesis and pathology rate in population.

The exclusion of all inherent forms of disorder of metabolism of fatty acids and their transfer in β -lipoproteins demonstrates that problem of atherosclerosis, atheromatosis, coronarosclerosis and ischemic heart disease mainly turns out to be a case of eaten one's fill, a result of environment factors impact, disorder of biological function of trophology, biological reaction of exotrophy (external nutrition) and biological function of homeostasis.

The prevention of atherosclerosis, atheromatosis and ischemic heart disease in population will be effective only under condition of obligatory individual support of actioning cognitive biological function by more complete biological function of intelligence.

The active prevention of metabolic pandemics by force of personal development of cognitive biological function, intelligence function, provides no application of pharmaceuticals. The disorder of cognitive biological function is needed to be improved, incorrect positioning of Homo Sapiens species as omnivorous in animal world; Homo Sapiens is a herbivorous one.

Key words: *cognitive biological function; function of intelligence; metabolic pandemics; α -lipoprotein; β -lipoprotein; fatty acids*

For citation: Titov V.N. The cognitive biological function, difference in etiology and generality of pathogenesis of metabolic pandemics. The metabolism regulation in carnivorous and herbivorous animals under effect of environment factors. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (5): 260-271. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-260-271>*

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

Согласно предложенной нами ранее филогенетической теории общей патологии, *in vivo* на протяжении около 4 млрд лет последовательно на 3 раздельно сформировавшихся уровнях относительного биологического совершенства произошло формирование 7 биологических функций. Это такие функции, как: биологическая функция трофологии, гомеостаза, эндоэкологии, адаптации, продолжения вида, локомоции и когнитивная биологическая функция. Относительно последовательности становления на ступенях филогенеза 1-х биологических функций вопрос остается открытым. Вне сомнения, однако, биологическая функция локомоции (движение за счет сокращения скелетных миоцитов) – предпоследняя, а когнитивная биологическая функция – наиболее поздняя. Последовательные уровни регуляции метаболизма сформировались *in vivo* при 3 состояниях относительного биологического совершенства: 1) аутокринный, уровень одноклеточных организмов, клеток; 2) уровень паракринно регулируемых сообществ функционально разных клеток (ПС) – структурных и функциональных единиц каждого из органов; 3) уровень организма, реализация когнитивной биологической функции [1].

Когнитивная биологическая функция – единение регуляции метаболизма in vivo и действия факторов внешней среды. Термин «когнитивная биологическая функция» происходит от латинского слова *cognitio* – «познание»; *cognoscere* – «узнавать», расследовать, оценивать обстановку, оглядываться. Таково же происхождение и термина «рекогносцировка», оценка своего (внутреннего) и окружающего (внешнего) состояния [2]. Это, мы полагаем: а) умение особи оптимально ориентироваться, в первую очередь в статусе метаболизма в самом себе, сочетанно регулировать, контролировать функцию

одновременно всего сообщества клеток *in vivo*, всех ПС клеток, органов, систем органов, организма в целом; б) умение оптимально позиционировать себя в условиях внешней среды, в пространстве и окружении иных особей, в условиях часто меняющихся, жестких, далеко не всегда позитивных воздействий факторов внешней среды [3].

Когнитивная функция – сочетанная, единая, нервнo-гуморальная вегетативная регуляция метаболизма на 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма при сочетанной функции всех органов; в процессе постоянного, динамичного формирования единения адаптации метаболизма *in vivo* конкордантно с изменением условий внешней среды [4]. В какую бы сторону, по каким бы параметрам сколь быстро не происходили изменения воздействия факторов внешней среды, когнитивная биологическая функция подкорковых образований головного мозга призвана формировать оптимальные адаптивные изменения метаболизма в стремлении особи и в новых условиях поддерживать единение внутренней и внешней среды организма [5].

Реальные сложности оптимального противостояния воздействию факторов внешней среды, активации биологической функции адаптации, биологических реакций стресса и компенсации, стремление сохранить оптимальное единение внутренней среды организма, не единожды в филогенезе заканчивались, к сожалению, летальным исходом, вымиранием большей части популяции. На ступенях филогенеза несовершенство когнитивной биологической функции формировало порой столь несовершенные условия *in vivo* в том числе и для предков биологического вида *Homo sapiens*, что большинство членов популяции погибали.

Мы полагаем, что столь частые в популяции человека

полифункциональные метаболические пандемии (атеросклероз и атероматоз, артериальная метаболическая (эссенциальная) гипертензия, синдром резистентности к инсулину (ИР), метаболический синдром, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени) – следствие условий первичного формирования и вторичных нарушений *in vivo* когнитивной биологической функции. Нарушение ее функции при формировании метаболических пандемий, патогенетически тесно связанных между собой, включает патологию всех биологических функций: трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и функцию адаптации [6]. В формировании патологии и локальных нарушений функции ПС, тканей и органов *in vivo* задействован ограниченный в числе клеток пул висцеральной, независимый от действия инсулина висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника и неограниченный в отношении числа клеток пул инсулинозависимых подкожных адипоцитов (ИПА).

В зависимости от контекста латинское слово *cognoscere* психологи трактуют как овладение информацией, активную реакцию на происходящие нарушения, состояние убежденности, мыслительную способность, восприятие знаний и обмен ими с иными особями. В психологии словом «когниция» обозначают способность к обретению знания и его реализации, а кроме этого, еще и способность к восприятию, мышлению, речи и развитию памяти. Термином «когнитивные навыки, когнитивная способность» характеризуют обычно индивидуальные возможности, реализуя которые, человек воспринимает знания, информацию оптимально, быстро и результативно их реализует.

К когнитивной биологической функции психологи относят и процессы, которыми управляет кора головного мозга; но это уже, мы полагаем, в полной мере биологическая функция интеллекта; исполнение целенаправленных действий (праксис) и обобщение реальной действительности (гнозис). Реализуя когнитивную биологическую функцию, *Homo sapiens* познает окружающий мир и взаимодействует с окружающей средой. Благодаря когнитивной биологической функции происходит восприятие информации, обработка ее, анализ и длительное хранение в структурах головного мозга. Когнитивная биологическая функция осуществляет обмен информацией между функционально разными отделами головного мозга, проводит анализ данных экспериментов, формирует конкретную программу действий, реализует, контролирует получаемые результаты и проводит их обсуждение [7].

Мы полагаем, что последние способности головного мозга более логично именовать не когнитивной биологической функцией подкорковых образований головного мозга, а биологической функцией интеллекта, функцией нейронов и астроцитов серого вещества, коры головного мозга. Было бы вполне обоснованно, по нашему мнению, рассматривать когнитивную биологическую функцию как единую систему регуляции метаболизма на 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма в постоянной связи с меняющимися условиями воздействия внешней среды [8]. Когнитивную биологическую функцию на более ранних ступенях филогенеза стали исполнять в комплексе все подкорковые структуры головного мозга. Более позднюю биологическую функцию интеллекта реализуют нейроны, астроциты коры головного мозга. Вместе с тем функция интеллекта в филогенезе

– непосредственное продолжение когнитивной биологической функции.

Кроме адаптации к физико-химическим воздействиям внешней среды, к условиям жизни в водах, последовательно в 3 мировых океанах и в воздушной среде на суше, каждая особь, используя когнитивную биологическую функцию, приспосабливается (адаптируется) к особенностям питания, оптимизируя биологическую реакцию экзотрофии, особенностям добывания (собиранья) пищи, биологической функции продолжения вида у отдельных родов животных при миграциях и перелетах и гендерным особенностям метаболизма *in vivo* у мужских и женских особей [9].

Формирование выраженного различия процессов метаболизма у травоядных и плотоядных животных – результат реализации биологической функции трофологии (питания), биологической функции гомеостаза: выраженного различия биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и идентичности биологической реакции эндотрофии (внутреннего питания). В то же время адаптация метаболизма *in vivo* к изменению характера питания, когда, в частности, травоядные животные начинают потреблять большое количество мясной пищи, является ответственностью когнитивной биологической функции. Здесь когнитивная биологическая функция объединяет, координирует биологические функции трофологии и гомеостаза, эндоэкологии и адаптации.

И если за регуляцию метаболизма *in vivo* в условиях отсутствия пищи ответственны биологические функции гомеостаза и трофологии, то неумение особи адаптироваться к возможности избыточного потребления пищи, переадресация физиологичной по всем параметрам пищи находится под сложно реализуемой *in vivo* ответственностью тоже когнитивной биологической функции [10]. Не столь отдаленным результатом постоянного переадресации физиологичной по всем параметрам пищи становится формирование избирательной патологии ВЖК сальника; следствие переадресации афизиологичной по всем параметрам пищи мы именуем метаболическим синдромом.

При метаболическом синдроме когнитивная биологическая функция реализует в подкорковых образованиях головного мозга, в гипоталамусе и ретикулярной формации головного мозга при действии синтезированного ВЖК гуморального медиатора лептина. Действие лептина по механизму обратной связи сформировано на поздних ступенях филогенеза, буквально у нас на глазах, и реально оказывается недостаточно эффективным [11]. Регуляторное действие медиатора лептина (пептида) по механизму обратной связи стремится ограничить биологическую реакцию экзотрофии (внешнего питания) физиологичным количеством пищи. Происходит это путем опосредованного рецепторного связывания лептина с ядрами гипоталамуса мозга в стремлении сформировать *in vivo* состояние сытости, насыщения пищей, ингибировать чувство голода. В соответствии с действием инсулина при метаболическом синдроме принято говорить о формировании *in vivo* резистентности к действию в гипоталамусе лептина.

Не в полной мере контролируемого когнитивной биологической функцией увеличения числа клеток в инсулинозависимых подкожных адипоцитах, сформировавшихся на более ранних ступенях филогенеза, является локальная патология пула ИПА. Эту метаболическую пандемию мы именуем ожирением. На 2-м уровне от-

носительного биологического совершенства, на уровне регуляции метаболизма в ПС клеток, органах и системах органов компенсаторное действие по механизму обратной связи оказывают желудочковый и предсердный натрийуретический пептиды. Цель поздних в филогенезе гуморальных медиаторов – поддержание оптимального объема внутрисосудистого пула межклеточной среды, оптимизация пула большого круга кровообращения, предотвращения перегрузки его по объему.

На 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма стремление уменьшить число ИПА и степень ожирения пытается реализовать гуморальный медиатор полипептид адипонектин. Секретируют его подкожные адипоциты в условиях перегрузки депонированными жирными кислотами в форме ТГ в виде одной большой капли липидов, в условиях формирования состояния афизиологического стресса эндоплазматического ретикула. Как и в пуле ВЖК, в афизиологических условиях синтез клетками ИПА гуморального медиатора адипонектина реализован только на 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма.

Происходит это путем рецептор-опосредованного взаимодействия лептина и адипонектина с одними и теми же нейросекреторными ядрами гипоталамической области головного мозга. Они стремятся ингибировать чувство голода и понизить количество ТГ, которые вынуждены депонировать инсулинозависимые подкожные адипоциты. Однако действие филогенетически поздней когнитивной биологической функции, формирование которой не завершено и в настоящее время, действие гуморальных медиаторов лептина и адипонектина пока нет оснований считать эффективным [12]. Становление функции адипонектина в рамках когнитивной биологической функции произошло на миллионы лет позже формирования гуморального действия медиатора ВЖК – лептина. Мы полагаем, согласно методологическому приему биологической субординации, более поздний в филогенезе регулятор метаболизма логично надстраивается над более ранними гуморальными медиаторами, логично с ними взаимодействует, но отменить действие более раннего в филогенезе регулятора, более поздний, даже более совершенный по механизму действия, не может.

Когнитивная биологическая функция и нечеткие биологические параметры оптимального количества потребляемой пищи. С позиций биологии обоснованно полагать: когда в онтогенезе постоянный в числе клеток пул ВЖК заполнен оптимальным количеством депонированных ЖК в форме ТГ и близко начало афизиологических изменений структуры жировых клеток в форме стресса эндоплазматического ретикула, жировые клетки начинают реализовывать механизмы обратной регуляторной связи. Происходит это в организме на 3-м уровне относительного биологического совершенства при реализации когнитивной биологической функции. При этом действие гуморального медиатора лептина при рецепторном связывании его с ядрами гипоталамической области головного мозга блокирует ощущение голода, и особи воздерживаются от приема пищи. Более поздняя в филогенезе когнитивная биологическая функция, казалось бы, перекрывает гуморальное действие биологической функции трофологии на 2-м уровне относительного биологического совершенства в ПС, органах и системах органов [13].

На 3 уровнях относительного биологического совершенства, на аутокринном уровне, в клетках, в ПС клеток, в органах и системах органов и на уровне организма при активности когнитивной биологической функции головного мозга сформированы и веками отработаны самостоятельные системы компенсации нарушения биологической функции трофологии в форме голодания. Все 3 системы отработаны на ступенях филогенеза в силу того, что периоды отсутствия пищи сопровождали все виды животных на протяжении многих миллионов лет и столь неоднократно.

Более рано в филогенезе, на 2-м уровне относительного биологического совершенства *in vivo*, при голодании биологическая функция адаптации, биологическая реакция стресса, действие катехоламинов, активация гормонами гидролиза ТГ в жировых клетках и освобождение в кровоток ЖК в форме полярных, незетирифицированных ЖК (НЭЖК) [14], усиление гликогенолиза в перипортальных гепатоцитах устраняют ощущение голода. Подобные механизмы обратной связи реализованы и на 1-м, аутокринном уровне относительного биологического совершенства, а также на 2-м уровне в ПС клеток, в органах и системах органов.

На 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма, при голодании, одновременном снижении содержания в межклеточной среде субстратов для наработки энергии и синтеза АТФ – кетонных тел, НЭЖК и глюкозы происходит выраженная активация когнитивной биологической функции. На уровне организма это обостряет все физиологические способности особи, активизирует биологические функции, включая функцию адаптации, биологическую реакцию стресса и столь необходимую при голодании биологическую функцию локомоции [15]; она обеспечивает совершенствование поиска и добывания пищи.

В ситуации с преднамеренным, привычным перееданием, афизиологичным воздействием фактора внешней среды, биологической реакции экзотрофии когнитивная биологическая функция отработала, похоже, только один прием биологической реакции компенсации – при переедании постоянно клонит ко сну. Когнитивная биологическая функция в филогенезе так и не сформировала стойкие физиологические реакции обратной связи, которые бы противостояли перееданию, нарушению биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, внешнего питания [16].

В рамках когнитивной биологической функции на ступенях филогенеза окончательно пока не отработаны приемы оценки количества пищи (субстратов), оптимальной организму для обеспечения физиологической жизни и удовлетворения потребностей индивидуальной активности биологической функции локомоции в процессе добывания пищи и средств к существованию. Физиологично *in vivo* когнитивная биологическая функция не отработала физиологические механизмы обратной связи, которые могли бы объективно по механизмам обратной связи сигнализировать: «хватит» потреблять физиологичную по всем параметрам пищу, которая практически всегда присутствует в избыточном количестве.

Сама же биологическая функция трофологии на 2-м уровне относительного биологического совершенства, в ПС клеток и органах, рассматривает каждый прием пищи как последний; биологическая функция трофологии не имеет информации, будет ли вообще следующий при-

ем пищи. Когнитивная биологическая функция в филогенезе не окончила формирование биологической реакции физиологичного, эффективного ограничения поедания пищи [17]. Обусловлено это, вероятно, тем, что на ступенях филогенеза это нежелательное воздействие внешней среды стало формироваться только в последнее столетие, на уровне всего-то нескольких поколений и далеко не во всех популяциях.

Объективно обусловленное несовершенство в филогенезе когнитивной биологической функции особям (пациентам) приходится корректировать за счет активации биологической функции интеллекта. Это удается не более чем половине популяции вида *Homo sapiens*; руководствуются они при этом разными интеллектуальными посылами, однако длительно сохраняя массу тела в рамках физиологичной нормы. Какова же биологически обусловленная физиологичная масса тела человека? Это можно оценить лишь при выполнении популяционных, эпидемиологических протоколов и использовании статистики. Мы полагаем, что желание пациента сбросить массу тела будет успешным только в том случае, если особь задействует биологическую функцию интеллекта и пациент сможет сказать сам себе: массу тела должно привести в норму [18]. Если интеллектуального компонента не будет, похудания тоже не будет; начинать худеть надо с головы.

Биологическая функция интеллекта – это логичное совершенствование на ступенях филогенеза когнитивной биологической функции, на порядки более сложное, более совершенное, логичное развитие функции коры головного мозга. Когнитивную биологическую функцию реализуют подкорковые центры головного мозга; биологическую функцию интеллекта – нейроны и астроциты коры головного мозга. Становление, развитие интеллекта как надстройки над когнитивной биологической функцией каждой особи индивидуально. И далеко не всегда в природе степень совершенства когнитивной биологической функции, становление ее на ступенях филогенеза соответствуют возможности максимального становления биологической функции интеллекта [19].

Самым совершенным интеллектом, вне сомнения, обладает вид *Homo sapiens*, однако у нас нет оснований говорить, что человеку свойственно и самое высокое развитие когнитивной биологической функции, функции адаптации, биологических реакций стресса, врожденного и приобретенного иммунитета и биологической функции эндозоологии. Когнитивная биологическая функция у человека формируется в раннем детском возрасте. Становление и развитие ее в большой мере предопределено генетическими факторами, однако неоспоримо активное, действенное влияние факторов эпигенетики, воспитания и отношения к еде [20].

Последней биологической функцией, сформировавшейся на ступенях филогенеза, стала когнитивная биологическая функция. Когнитивными являются наиболее ранние функции головного мозга, с помощью которых *Homo sapiens* рационально, субъективно познает мир. Когнитивная функция обеспечивает позиционирование особи в мире, оптимальное взаимоотношение с внешней средой и соблюдение всех биологических функций и реакций, становление которых произошло в течение миллионов лет филогенеза. Нарушение когнитивной биологической функции приводит к состоянию дезориентации органов и систем *in vivo*, дезадаптации челове-

ка в повседневной жизни, начиная с регуляции *in vivo* метаболизма отдельно на 3 уровнях относительного биологического совершенства.

При разных по этиологии вариантах хронической патологии артерий эластического типа и дегенеративной патологии нейронов и астроцитов вторично формируемые нарушения когнитивной биологической функции становятся необратимыми. В то же время при большинстве наблюдений пациентов с метаболическими пандемиями, в том числе при синдроме ИР, метаболическом синдроме, метаболической АГ, когда причиной когнитивных расстройств служат системные нарушения регуляции метаболизма, коррекция их приводит к восстановлению и когнитивной биологической функции [21]. В таких случаях принято говорить об обратимости когнитивных расстройств в форме метаболических пандемий [22].

Нарушение когнитивной биологической функции – неверное позиционирование вида в животном мире. Нарушением когнитивной функции является и неверное позиционирование в животном мире, включая представление о том, что вид *Homo sapiens* всеяден. Если бы это было так, человек мог бы чередовать поедание ягод, фруктов, сырых овощей, сена и свежего сырого мяса. Сделать это *Homo sapiens*, естественно, не может; он не способен питаться даже сырыми овощами, а поедание свежего сырого мяса просто опасно. В то же время ни костер, ни глиняная посуда, ни микроволновая печь атрибутами самой общей биологии не являются. Умеренные когнитивные нарушения (англ. *mild cognitive impairment, MCI*) это моно- или полифункциональные расстройства, которые выходят за рамки физиологичных, но не ограничивают дезадаптацию в повседневной жизни.

Когнитивные функции – регуляторные функции мозга. Они нацелены на объединение и управление всех органов и систем организма в рамках единения регуляции метаболизма одновременно на 3 разных уровнях относительного биологического совершенства. Когнитивная биологическая функция головного мозга призвана ориентировать *Homo sapiens*, что филогенетически, анатомически и функционально миллионы лет живя на суше, человек развивается, совершенствуясь как травоядное млекопитающее [23].

В то же время на более ранних ступенях филогенеза все предки *Homo sapiens* при жизни в океане были плотоядными и поедали животную пищу; точнее они были рыбаоядными. В филогенезе *Homo sapiens* травоядный – *Herbivore*, но с плотоядным, *Carnivore* (рыбоядным) прошлым [24]. В наследство от плотоядного прошлого человеку досталось кормление новорожденных животной пищей в форме материнского молока, в котором доминирует пальмитиновая жирная кислота с уникальной структурой ТГ в составе конечных липидов молока матери [25].

В течение миллионов лет развития структура головного мозга была представлена функциональными блоками: 1) нейродинамичный состоит из ретикулярной формации, нейросекреторных ядер таламуса и лимбической системы; эти мозговые образования считаются структурами 1-го уровня когнитивной биологической функции; они регулируют единение метаболизма *in vivo* на 3 уровнях относительного биологического совершенства в единении его с внешней средой; 2) вторичные и третичные зоны корковых анализаторов слуха, зрения и

чувствительности в коре мозга; эти зоны мозга воспринимают, обрабатывают большие объемы информации; 3) образован премоторной и префронтальной корой; расположен он в лобных долях головного мозга; эти структуры регулируют произвольную деятельность индивидуума; премоторная и моторная зоны коры головного мозга отвечают за определение и постановку цели (на основе полученной информации), планируют конкретную программу действий, выполнение ее и контроль за полученными результатами.

Со временем когнитивная биологическая функция становится важной частью взаимодействия живых существ с внешним миром. Она обеспечивает получение информации об условиях, возможностях, которые помогают особи выжить, совершенствоваться добывание пищи, найти полового партнера, уклониться от опасностей, изменить стратегию охоты, место обитания, взаимоотношения в стае, совершение перелетов и миграций в поисках пищи и реализации функции продолжения вида. Для выполнения важной для выживания функции – контроля окружающей среды – организмы на протяжении миллионов лет медленно совершенствовались когнитивную биологическую функцию, которая на более поздних ступенях филогенеза в течение следующих миллионов лет обеспечила формирование биологической функции интеллекта. Параллельно этому проходило и совершенствование механизмов генетического закрепления позитивных изменений когнитивной биологической функции и сохранение их на ступенях филогенеза [26].

Функциональные, анатомические различия организма, особенности метаболизма плотоядных и травоядных животных. При вынужденном выходе на сушу, когда море постепенно отступило в течение пермского геологического периода, пищи для плотоядных (рыбоядных животных) было крайне мало; растений же на суше росло достаточно. На суше, однако, не росли водоросли, а наземные растения и в настоящее время не синтезируют ω -3 полиеновые ЖК (ПНЖК) с 4, 6 двойными связями (ДС) [27]. Все же животные, живя веками в океане, из ω -3 C20:5 эйкозапентаеновой (эйкоза) и ω -3 C22:6 докозагексаеновой (докоза) ЖК и в наше время синтезируют биологически активные гуморальные медиаторы: простаглицлины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены [28].

Все оказавшиеся на суше животные погибли от голода и по причине алиментарного дефицита в клетках эйкоза и докоза полиеновых кислот; из-за формирования атеросклероза и атероматоза артерий эластического типа и становления патологии сосудисто-сердечной системы [29]. Немногочисленные оставшиеся плотоядные животные стали «на ощупь» приспосабливаться к питанию травоядной пищей, медленно формируя в филогенезе соответствующие функциональные системы и адаптируя уже сформированные анатомические системы к новым условиям реализации биологической функции питания. Все это происходило с соблюдением всех методологических приемов общей биологии, в частности единой технологии становления в филогенезе функциональных систем. Одновременно с животными на суше оказались, кстати, сине-зеленые и красные водоросли.

Наиболее важным звеном в обсуждении стали липиды. Перечислим сразу их структурно-химические подклассы: а) полярные ЖК; б) малополярные триглицериды (ТГ) и эфиры ХС, сложные эфиры ЖК с двумя полярными спиртами – с глицерином и ХС; их часто именуют неполярными липидами; в) полярные фосфолипиды (ФЛ) – смешанные эфиры глицерина, ЖК и ортофосфорной кислоты. НЖК – насыщенные ЖК, не содержат двойных углерод-углеродных связей (ДС) в молекулах. Мононенасыщенные (МЖК) содержат одну такую связь, ненасыщенные (ННЖК) – 2–3 ДС, полиненасыщенные (ПНЖК) – 4–6.

В отличие от плотоядных животных в водах океана, травоядные животные на суше получают с пищей лишь малое количество ЖК; растительная пища состоит практически из одних углеводов, глюкозы, невелико в ней и содержание растительного белка. Плотоядные животные и на суше поглощают в мясной пище много экзогенных ЖК; у травоядных же животных ЖК в пище мало или они практически отсутствуют. Одновременно травоядные животные потребляют большее количество углеводов, глюкозы; ее с целью депонирования животные превращают в ЖК путем синтеза их *in situ de novo* из глюкозы. И если экзогенные ЖК содержат относительно больше ненасыщенных и полиеновых кислот, то эндогенно синтезированные травоядными животными ЖК представлены всего двумя – пальмитиновой и олеиновой [30].

Можно полагать, что в филогенезе ранние травоядные животные на суше вместо ω -3 эйкоза и докоза для синтеза эйкозаноидов адаптировались использовать ω -6 C20:4 арахидоновую ПНЖК. Ее стали синтезировать водоросли, которые столь же непросто адаптировались к жизни на суше. Однако активность эйкозаноидов, которые животные в океане синтезировали из ω -3 жирных кислот (эйкозаноиды-3 с 3 ДС в молекуле) функционально более высока, чем эйкозаноидов-2, синтезированных на суше из ω -6 ПНЖК с 2 ДС в молекуле гуморальных медиаторов. В настоящее время на суше только 2 растения – масличная культура лен и мох ягель – синтезируют ω -3 C18:3 α -линоленовую ненасыщенную кислоту. Однако синтезировать из нее ПНЖК могут крысы, северные олени, но никак не человек.

Анатомические и функциональные различия травоядных и плотоядных животных. Анализ анатомических и функциональных различий организма плотоядных и травоядных животных дает информацию о значении различия в питании. Воздух, выдыхаемый плотоядными животными, обладает более неприятным запахом, чем у любого травоядного. Запах при выдохе у плотоядных животных определен реализацией биологической функции эндоэкологии – экскрецией легкими при дыхании катаболитов (метаболитов) мяса. Освобождаются они при диффузии из крови, оттекающей от органов желудочно-кишечного тракта по портальной и нижней полой вене. По дыханию можно судить о химических процессах *in vivo*. Кал диких плотоядных животных обладает резким запахом; коровий же навоз веками используют во многих культурах в качестве горючего материала при освященных огнем духовных церемониях. Из навоза коров выделяют связующие компоненты большинства французских благовоний и технических антисептических препаратов; компоненты мочи кошек используют при производстве благовоний. Выразительно отличается естественный запах тела у людей, которые питаются мясом, по сравнению с умеренными вегетарианцами.

Дыхание у плотоядных быстрое и поверхностное, тогда как травоядные дышат медленно и глубоко. Бы-

строе, прерывистое дыхание у человека ассоциируют обычно с состоянием беспокойства, напряжением, болью, тогда как глубокое, ровное, спокойное дыхание сопровождается внутреннее спокойствие и состояние расслабленности. Подавляющее большинство плотоядных животных ведет ночной образ жизни, тогда как травоядные, в основном, активны в дневное время. Список всевозможных сравнений может занять немало страниц, но суть заключается в одном: гармоничный и размеренный образ жизни, к которому стремится каждый человек, гораздо больше соответствует природе травоядных животных, нежели тех, которые питаются плотоядной пищей.

Каковы же причины того, что у людей, которые поедают много животной пищи, в первую очередь мяса домашних животных, метаболические пандемии, в частности атеросклероз и атероматоз, развиваются наиболее часто. Основная причина заключается в том, что филогенетически вид *Homo sapiens* длительно на ступенях филогенеза формировался как травоядный, а в раннем филогенезе был рыбающим; мясную пищу он может потреблять только ограниченно. У плотоядных животных слюна имеет более низкий рН, является средней кислотности; у травоядных рН слюны более высокий, среда обычно щелочная. Плотоядные животные имеют мускулистый желудок и высокую кислотность желудочного сока. Кишечник плотоядных животных сравнительно короткий; он всего в 3–4 раза превышает длину тела. Длина кишечника травоядных животных и человека приблизительно в 10 раз превышает высоту тела.

При поедании мяса необходимо быстро выводить экскременты; они имеют темный (порой черный) цвет и содержат много не до конца катаболизированных, токсичных промежуточных метаболитов. У травоядных животных кишечник в 6–10 раз длиннее тела; за коротким кислотным гидролизом в желудке следует длительный щелочной гидролиз в тонком кишечнике целлюлозы и усвоение нутриентов путем гидролиза микробиотой (бактериями) толстого кишечника. Микробиота травоядных животных намного богаче разнообразными видами бактерий и микоплазмы, чем у плотоядных. Испокон веков человек травоядный: анатомическое строение зубов выдает их назначение – в первую очередь пережевывать пищу; хищники мясо не жуют, а глотают большими кусками [31].

Согласно Ассоциации диетологов США, человек после выхода на сушу питается главным образом растительной пищей. *Homo sapiens* физиологично в питании ближе к таким животным, как обезьяны, лошади, коровы, свиньи, и далеко отстоит от плотоядных животных, таких как собаки, кошки [32], мыши и крысы. Плотоядные животные не потеют; регуляция температуры тела происходит за счет учащения дыхания и испарения с эпителия влажного языка. У травоядных животных в коже функционируют потовые железы; они одновременно с биологической функцией терморегуляции реализуют еще и биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию экскреции катаболитов.

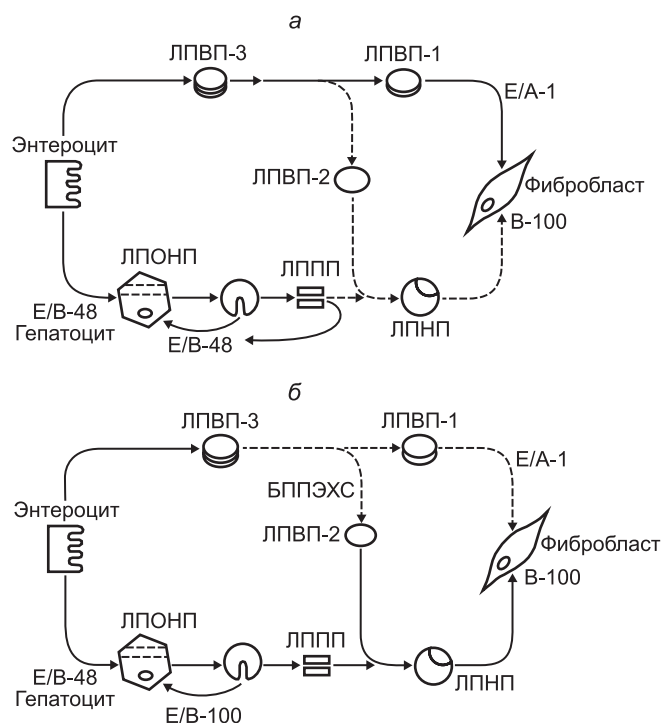
Всеяден ли человек? Безусловно, нет. Согласно мнению К. Линнея, *Homo sapiens* не просто травоядный, а даже **плодоядный**. Человек не в состоянии поедать в сыром виде мясо животных, не может он постоянно питаться и сырыми овощами. В нативном виде для постоянного питания *Homo sapiens* подходят только фрукты и ягоды. Из животных продуктов физиологично пить мо-

локо низкого уровня жирности; сырыми можно съесть яйца (яйцеклетки) птиц. Остальные продукты надо варить; но это уже кулинария, а не общая биология. Согласно анатомическим параметрам всех органов системы пищеварения, *Homo sapiens*, изначально будучи плотоядным, точнее рыбающим, на протяжении длительного филогенеза становится постепенно травоядным. Просто наряду с пищей, в которой всегда преобладают углеводы, *Homo sapiens* может только после кулинарной обработки потреблять и пищу, в которой высоко содержание компонентов плотоядной пищи – пальмитиновой ЖК и спирта ХС.

Существуют ли в природе всеядные животные, которые одновременно, попеременно, глотают, не жуя, куски мяса и далее длительно пережевывают траву? По сути, всеядных животных в природе нет. Уже в мировом океане произошло дифференцирование организмов на плотоядных и травоядных. Это проявлялось в выраженных различиях в анатомическом строении системы пищеварения при плотоядном и травоядном характере питания. Переваривать растительную пищу с усвоением массы углеводов в форме целлюлозы – полимера глюкозы, намного сложнее, чем гидролизовать протеины и ЖК животной пищи. При этом в растительной пище количество метаболитов с потенциально токсичным действием обрывается существенно меньше, чем при поедании сырой животной пищи.

Разобраться в переплетениях метаболизма ЖК и глюкозы у плотоядных и травоядных животных помогает анализ продуктов питания особей. Плотоядные животные (хищники) получают с пищей главным образом ЖК в форме ТГ и протеины животного происхождения; в пище практически отсутствует глюкоза и целлюлоза. В пище же травоядных животных преобладает целлюлоза, углеводы, глюкоза и у некоторых видов животных (у коров в силу особенностей поедаемой травы) совсем мало ЖК. В этих условиях у плотоядных животных клетки *in vivo* синтезируют глюкозу из ЖК как субстрата, а травоядные животные реализуют синтез ЖК из субстрата – глюкозы, реализуя биохимические реакции глюконеогенеза из ЖК. Синтез глюкозы осуществляли клетки из ЖК, из ацетил-КоА и лактата (молочной кислоты) в цикле Кори; происходило это и путем формирования глюкозы из ЖК, из кетонных тел согласно глиоксилатному пути синтеза глюкозы [33]. Все животные, которые на суше остались плотоядными, сохранили механизм переноса экзогенных ЖК в межклеточной среде, в первую очередь в составе наиболее раннего в филогенезе ЛПВП. При зональном электрофорезе ЛП на разных поддерживающих средах на электрофореграмме ЛП всегда доминируют α -ЛП.

Только как компромиссный биологический вариант и только при действии биологической когнитивной функции и интеллекта травоядный вид *Homo sapiens* стал потреблять вареную, плотоядную пищу. Употребление в пищу ω -3 и ω -6 ПНЖК в форме приготовленной рыбной пищи дает клеткам возможность совершенствовать иммунную систему, биологическую реакцию компенсации, биологическую функцию адаптации и противостоять действию бактерий, вирусов и токсичных веществ. Обоснованно полагать, что на самых ранних ступенях филогенеза, при жизни в океане, все одноклеточные археи экзотрофы были плотоядными. Только после образования автотрофов, фотосинтетических одноклеточных, при выходе животных на сушу началось специализирован-



Перенос экзогенных ЖК в крови в ЛП у плотоядных животных (а) и перенос эндогенно синтезированных из глюкозы ЖК у травоядных животных и человека (б). Е/А-I – апоЕ/А-I активное поглощение клетками экзогенных кислот у плотоядных в составе ЛПВП; апоЕ/В-48 активный эндоцитоз гепатоцитами экзогенных ЖК в составе хиломикронов у травоядных; апоЕ/В-100 – перенос и активное поглощение клетками эндогенно синтезированных ЖК, активное поглощение их клетками. БППЭХС – белок, переносящий полиеновые эфиры ХС, которые перегружают ПНЖК, в форме поли-ЭХС из состава плотоядных апоА-I ЛПВП в характерные для травоядных апоВ-100 ЛПНП.

ное размежевание и формирование из плотоядных иных по характеру биологической функции трофологии видов – травоядных животных.

Различия переноса жирных кислот в липопротеинах у плотоядных и травоядных животных. Приматы ведут родословную от грызунов; внутри семейства грызунов, полагают, произошло разделение на подгруппы: листоядные, семейные и травоядные; грызуны поедают все части растений [34]. Для поедающих семена, как и для изначально плотоядных животных, основным субстратом пищи, из которого митохондрии синтезируют АТФ, служат ЖК. У травоядных грызунов основным субстратом для наработки энергии становится глюкоза; ее клетки используют и для реализации поздней в филогенезе биологической функции локомоции. На суше плотоядные животные, в пище которых доминировал животный жир, сформировали биохимические реакции глюконеогенеза из ЖК. Одновременно травоядные, основной ингредиент пищи которых глюкоза, освоили биохимические реакции синтеза ЖК из глюкозы, из пирувата, из ацетил-КоА.

Определено это тем, что каждому из симбионтных организмов, которые сформировались при слиянии гетеротрофов архей и фотосинтезирующих бактерий автотрофов, для обеспечения организма энергией постоянно необходимы два субстрата: а) жирные кислоты и б) глю-

коза + кетоновые тела. Плотоядные грызуны отработали на суше в гепатоцитах биохимические реакции глюконеогенеза, более вероятно из эндогенно синтезированных ЖК. Травоядные грызуны отработали в гепатоцитах синтез эндогенных ЖК из экзогенной глюкозы, а в астроцитах и нейронах – синтез эндогенной глюкозы из ЖК, из кетоновых тел.

Различия функций ЛПВП у плотоядных, ЛПНП и ЛПОГП у травоядных животных. На этапе, когда все животные в океане были плотоядными, основное количество экзогенных ЖК в форме полярных диглицеридов и ФЛ переносили ЛП высокой плотности (ЛПВП); сформировал их аполипопротеин – апоА-I. Способность связывать липиды у апоА-I низкая, поэтому в ЛПВП всегда мало липидов и гидратированная плотность высокая. Синтезируют апоА-I и формируют ЛПВП энтероциты тонкого кишечника. Длительно клетки *in vivo* поглощали ЖК только пассивно путем перезетерификации между ФЛ в дисковидных ЛПВП и ФЛ наружного монослоя клеточной мембраны.

Со временем в филогенезе этого стало явно недостаточно; поэтому динамичный апоЕ, синтезируют который внепеченочные ткани, инициировал вместе с апоА-I формирование апоЕ/А-I рецепторного, активного эндоцитоза. Все ограниченное количество ЖК, которое переносили ЛПВП, были экзогенными – компонентами мясной пищи; при малом количестве углеводов в пище субстрата для эндогенного синтеза ЖК *in vivo* не было. Однако поглощение всех ЖК происходило только в форме полярных липидов; высокопроизводительным этот процесс так и не стал. Если мы проведем зональный электрофорез ЛП сыворотки крови плотоядных животных, увидим, что у всех и всегда в плазме крови доминируют α -ЛП, ЛПВП, предназначенные в первую очередь для переноса экзогенных ЖК [36].

На более поздних ступенях филогенеза переноса ЖК в форме полярных липидов в составе ЛПВП оказался явно недостаточен. В дальнейшем уже гепатоциты начали синтез иного апо – апоВ-100. Обладая выраженной способностью связывать неполярные липиды, апоВ-100 стал в гепатоцитах формировать ЛПНП и переносить в межклеточной среде ЖК в форме неполярных липидов – эфиров ЖК с трехатомным спиртом глицерином и эфиров с гидрофобным спиртом ХС в форме поли-ЭХС. АпоВ-100 стал физиологично переносить только эндогенно синтезированные из глюкозы пальмитиновую и олеиновую ЖК в форме неполярных липидов в составе ЛП низкой плотности (ЛПНП). И это сформировалось уже у травоядных животных, у которых большую часть экзогенной глюкозы целлюлозы → глюкозы гепатоциты использовали в синтезе ЖК, триглицеридов и ЛПНП [37].

Выраженное функциональное различие между ЛП плотоядных и травоядных животных состоит в том (см. рисунок, а), что у плотоядных животных экзогенные НЖК + МЖК пищи липопротеины переносят в составе ЛПВП, в ПНЖК в форме эфиров ХС в составе ЛПНП, формируя параллельный перенос. Поэтому какие бы нарушения не происходили при переносе НЖК + МЖК в составе ЛПНП, они не могут нарушить перенос и поглощение клетками ПНЖК у плотоядных животных. У травоядных же животных (см. рисунок, б) функционирует последовательный перенос НЖК + МЖК + ННЖК и ПНЖК в составе апоВ-100 ЛП. Вначале ННЖК +

ПНЖК переносят апоА-I ЛПВП, а затем БППЭХС перегружает ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в состав ЛПНП, формируя последовательный перенос вначале НЖК + МЖК + ННЖК; затем эти же ЛПНП переносят к клеткам ПНЖК. Так у травоядных формируется не параллельный, как у плотоядных, а последовательный перенос: вначале апоВ-100 переносит НЖК + МЖК + ННЖК, а после перегрузки из ЛПВП в ЛПНП – переносит ПНЖК. При этом нарушения в переносе ЛП НЖК + МЖК + ННЖК блокируют далее и перенос ПНЖК, формируя дефицит в клетках ПНЖК при высоком содержании их в межклеточной среде.

Второе выраженное различие переноса ЖК у плотоядных и травоядных: а) более ранние в филогенезе ЛПВП у плотоядных животных переносят от энтероцитов ко всем клеткам экзогенных ЖК в форме полярных липидов в составе ЛПВП и клетки поглощают их путем апоЕ/А-I эндоцитоза; б) более поздние в филогенезе ЛПОНП у травоядных животных переносят в первую очередь эндогенные, синтезированные гепатоцитами из глюкозы ЖК в форме ТГ ко всем инсулинозависимым клеткам в составе ЛПОНП, которые поглощают их путем активного, рецепторного апоЕ/В-100-эндоцитоза. Доминирование у плотоядных экзогенных ЖК ставит на 1-е место функцию ЛПВП и перенос ими экзогенных ЖК при существенно меньшей активности переноса эндогенных ЖК в составе ЛПНП и ЛПОНП. Перенос же у травоядных животных экзогенных ЖК в составе ЛПВП существенно ограниченный и только пассивный. Ранние в филогенезе хиломикроны (ХМ) переносили к гепатоцитам только экзогенные ЖК и главным образом у плотоядных животных; у травоядных животных физиологичное содержание в плазме крови ХМ в постпрандиальном периоде биологической реакции экзотрофии невелико; одновременно гепатоциты формируют много инсулинозависимых олеиновых ЛПОНП [38].

У травоядных животных основную массу ЖК синтезируют гепатоциты из экзогенной глюкозы; к клеткам кислоты переносят ЛПНП и ЛПОНП. На более поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции и системы инсулина, когда количество поглощаемой с пищей глюкозы стало намного больше, инсулин инициировал формирование гепатоцитами нового класса ЛП – ЛПНП и активное поглощение ЛПОНП только инсулинозависимыми клетками путем самого позднего в филогенезе апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Таким образом, травоядные животные сформировали более совершенный перенос эндогенно синтезированных ЖК в форме неполярных липидов в составе β -фракции ЛП в ЛПНП. Одновременно инсулинозависимый перенос ЖК в форме ЛПОНП оказался уязвимым, так как пришлось увеличивать количество переносимых экзогенных ЖК, главным образом пальмитиновой НЖК. Для того чтобы соединить перенос ЖК у плотоядных и позже у травоядных животных, произошла экспрессия нового протейн-белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина (БППЭХС) – неполярную форму полиеновых ЖК – поли-ЭХС. И если у *Carnivore* натошак в плазме крови при электрофорезе липопротеинов доминируют α -ЛП (ЛПВП), то у *Herbivore*, у травоядных, преобладают β -ЛП (ЛПНП). У японцев при физиологичной гиперальфалипопротеинемии в крови доминируют α -ЛП. Специфичны для травоядных животных доминирование в плазме крови β -ЛП и высокий уровень в плазме крови БППЭХС [39].

Патогенез атеросклероза и атероматоза активируется, когда травоядные животные потребляют много мясной пищи и экзогенных ЖК. Если травоядные животные начинают поглощать с пищей афизиологично большое количество плотоядной пищи, основными компонентами которой служат экзогенные пальмитиновая кислота и спирт ХС, система физиологичного переноса экзогенных ЖК в составе ЛПВП становится редуцированной и только пассивной. При этом перенос ЖК происходит не физиологично в составе ЛПВП, как это типично для плотоядных, а афизиологично в составе ЛПОНП вместе с синтезированными гепатоцитами эндогенными ЖК, как у травоядных. Как же это происходит и какие факторы инициируют блокаду поглощения клетками полиеновых кислот и формирование атероматоза интимы артерий?

Основное биологическое действие инсулина заключается в том, что гормон инициирует эндогенно из экзогенной глюкозы у травоядных животных и у *Homo sapiens* синтез в гепатоцитах только олеиновой МЖК по пути: глюкоза → ацетил-КоА → пальмитиновая НЖК → стеариновая НЖК → олеиновая МЖК. Поэтому физиологично в составе ЛПОНП апоВ-100 переносит только эндогенно синтезированную из глюкозы олеиновую кислоту. В состав ЛПОНП гепатоциты структурируют олеиновую МЖК, олеиновые ТГ и секретируют олеиновые ЛПОНП при минимальном количестве пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Олеиновые ЛПОНП в одноименные ЛПНП не превращаются; все их поглощают клетки путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза.

В кровотоке в составе олеиновых ЛПОНП постгепариновая ЛПЛ гидролизует оптимальное количество ТГ; образованные полярные НЭЖК и диглицериды покидают ЛПОНП, переходя в ассоциаты с альбумином и в состав полярных по структуре ЛПВП. Когда количество ТГ, которые ассоциированы с апоВ-100, становится оптимальным, апоВ-100 вместе с апоЕ меняют свою конформацию, формируют на поверхности олеиновых ЛПОНП апоЕ/В-100-лиганд, связывая который одноименными рецепторами, все инсулинозависимые клетки активно поглощают олеиновые лигандные ЛПОНП.

Если же в составе хиломикронов гепатоциты поглощают экзогенные ЖК, главным образом пальмитиновую НЖК и спирт ХС, гепатоциты этерифицируют ЖК в составе пальмитиновых ТГ и структурируют в пальмитиновые ЛПОНП. Гидролиз пальмитиновых ТГ в крови одноименных ЛПОНП происходит афизиологично медленно; в этих условиях апоВ-100 в пальмитиновых ЛПОНП не принимает активную конформацию, не формирует апоЕ/В-100-лиганд, и пальмитиновые ЛПОНП медленно превращаются в безлигандные, пальмитиновые ЛПНП [40]. Это их содержание – безлигандных пальмитиновых ЛПНП – мы измеряем, определяя ХС-ЛПНП. Безлигандные пальмитиновые ЛПНП превращаются в кровотоке в эндогенные флогены, удалить которые можно только при реализации биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления. Для этого нейтрофилы физиологично, путем перекисного окисления, денатурируют пальмитиновые ЛПНП, а монослой эндотелия путем биологической реакции транцитоза выводит их в пул сбора и утилизации эндогенных флогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) из локального внутрисосудисто-

го пула межклеточной среды. Этот пул располагается в интима артерий эластического типа.

В пуле сбора и утилизации эндогенных флогогенов в интима артерий утилизировать многочисленные флогогены призваны полифункциональные оседлые (резидентные) макрофаги. В то же время содержание их невелико; они могут полностью утилизировать и безлигандные пальмитиновые ЛПНП. Однако когда в интиму артерий эластического типа транцитозом поступает большее количество безлигандных пальмитиновых ЛПНП, с которыми оседлые макрофаги справиться не в состоянии, они начинают секретировать хемиаттрактанты и зазывать в интиму из кровотока моноциты гематогенного происхождения [41]. В то же время функциональные способности моноцитов, трансформированных в макрофаги в интима артерий, не идентичны оседлым макрофагам. Моноциты → макрофаги не имеют в лизосомах эстераз для гидролиза поли-ЭХС [42]; они навсегда остаются в интима артерий в форме атероматозных масс липидов. При этом все ПНЖК, в которых столь нуждаются все клетки *in vivo*, оказываются бесцельно депонированными в массе атероматозных липидов. По составу ЖК атероматозные массы – это катаболиты ЖК с длиной не более С18, однако по расположению в цепи ДС это – бывшие ω -3 и ω -6 ПНЖК, включая эйкоза, докоза и арахис.

Образованию пальмитиновых ЛПНП в кровотоке в равной мере способствуют как экзогенная пальмитиновая НЖК, так и экзогенный спирт ХС; оба – важные ингредиенты животной пищи. И действуют то они в рамках одного *locus minoris resistentia*; оба субстрата блокируют гидролиз пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП. Только пальмитиновая НЖ – далеко не оптимальный субстрат для постгепариновой ЛПЛ, а избыточное количество ХС в монослое полярных липидов на поверхности массы ТГ в ЛПОНП разобщает гидрофильный субстрат в ТГ ЛПОНП от гидрофильного фермента в межклеточной среде. Основой формирования атеросклероза *in vivo* служит возникновение в клетках дефицита ПНЖК, а образование безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП становится основой атероматоза интимы артерий.

Выводы. 1. В филогенезе вначале плотоядные, а позже травоядные животные сформировали отдельный перенос в крови экзогенных ЖК, преимущественно пальмитиновой кислоты, а позже – эндогенного, синтезированного в гепатоцитах из глюкозы пула олеиновой кислоты. Экзогенные ЖК ко всем клеткам *in vivo* переносят α -ЛП и к гепатоцитам – хиломикроны. Эндогенную синтезированную в гепатоцитах олеиновую ЖК переносят ко всем клеткам β -ЛП и к инсулин-независимым – ЛПОНП.

2. Ограничение когнитивной биологической функции у травоядных животных – обуславливает то, что, когда избыточное количество экзогенной пальмитиновой кислоты и спирта ХС начинает переносить β -ЛП, этот процесс не может быть физиологичным. Нарушение биодоступности для клеток экзогенных полиеновых ЖК, которые у плотоядных, а на 1-м этапе и у травоядных, в крови переносят α -ЛП, и формирования пальмитиновых безлигандных ЛПОНП – β -ЛП, сбор и частичная утилизация которых в интима образуют липоидоз, становится причиной формирования атеросклероза и атероматоза.

3. Этиологическим факторами метаболических пандемий служат ограничения в филогенезе когнитивной биологической функции; этиологические же факторы

специфичны для каждой из метаболических пандемий; патогенез же всех пандемий формируется по единому алгоритму.

4. Метаболические пандемии (атеросклероз и атероматоз, метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия, метаболический синдром, синдром резистентности к инсулину, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени), мы полагаем, по этиологическим факторам, патогенезу и частоте патологии в популяции совсем не идентичны нозологическим формам заболеваний.

5. Если исключить все врожденные формы нарушения метаболизма ЖК и переноса их в β -ЛП, проблема атеросклероза, атероматоза, коронаросклероза и ишемической болезни сердца в основном наеденная, результат воздействия факторов внешней среды, нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и биологической функции гомеостаза.

6. Профилактика атеросклероза, атероматоза и ишемической болезни сердца в популяции будет эффективной только при условии обязательного индивидуального подкрепления действия когнитивной биологической функции более совершенной биологической функцией интеллекта.

7. Активная профилактика метаболических пандемий путем личного совершенствования когнитивной биологической функции, функции интеллекта не предусматривает применения фармакологических препаратов. Необходимо исправить нарушение когнитивной биологической функции, неверное позиционирование вида *Homo sapiens* в животном мире как вида всеядного. *Homo sapiens* – травоядный.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–4, 6–10, 12–13, 15–18, 20–24, 26, 28–39, 42 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Метаболический синдром – переадаптация физиологической пищи. Висцеральные жировые клетки, незатерифицированные и свободные жирные кислоты.* М.: ИНФРА-М; 2017.
5. Миронов В.В. *Современные философские проблемы естественных, технических и социально-гуманитарных наук.* М.: Гардарики; 2006.
11. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологического переадаптации. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Патологическая физиология и экспериментальная биология.* 2014; 2: 68–79.
14. Акмурзина В.А., Петрайкина Е.Е., Савельев С.В., Селищева А.А. Профиль незатерифицированных жирных кислот плазмы детей с разными сроками сахарного диабета I-го типа. *Биомедицинская химия.* 2016; 62 (2): 206–11.
19. Слободин Т.А., Горева А.В. Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы. *Международный неврологический журнал.* 2012; 49 (3): 161–5.
25. Титов В.Н., Ариповский А.В., Щекотов В.В., Щекотова А.П., Кухарчук В.В. Олеиновые триглицериды пальмового и пальмитиновые триглицериды сливочного жира. Реакция пальмитирования, пальмитат кальция, магния, всасывание энтероцитами жирных кислот и микробиота толстого кишечника. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (8): 452–61.
27. Лизенко М.В., Регеранд Т.И., Бахирев А.М., Петровский В.И., Лизенко Е.И. Содержание основных липидных компонентов в липопротеинах сыворотки крови человека и некоторых видов

- животных. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2007; 43 (2): 155–61.
40. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация апоВ-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 27–36.
41. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 1: 26–31.
-
- ## REFERENCES
1. Titov V.N. Metabolic Syndrome – *Overeating Physiological Food. Visceral fat Cells, and Non-esterified Free Fatty Acids*. [Metabolicheskiy sindron – pereedanie fiziologichnoy pishchi. Vistseral'nye zhirovye kletki, neeterefitsirovannyye i svobodnyye zhirovye kisloty]. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
 2. Wu Y.T., Prina A.M., Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc. Psychiatry. Psychiatr. Epidemiol.* 2015; 50 (3): 351–62.
 3. Rossetti Y.C., Weiner M., Hynan L.S., Cullum C.M., Khera A., Laczritz L.H. Subclinical atherosclerosis and subsequent cognitive function. *Atherosclerosis*. 2015; 241 (1): 36–41.
 4. Wu F., Guo Y., Zheng Y., Ma W., Kowal P., Chatterji S., Wang L. Social-Economic Status and Cognitive Performance among Chinese Aged 50 Years and Older. *PLoS One*. 2016; 11 (11): e0166986.
 5. Mironov V.V. *Modern Philosophical Problems of Natural, Engineering and Social Sciences and Humanities*. [Sovremennyye filiosofskie problemy estestvennykh, tekhnicheskikh i sotsial'no-gumanitarnykh nauk]. Moscow: Gardariki; 2006. (in Russian)
 6. Heeley N., Blouet C. Central Amino Acid Sensing in the Control of Feeding Behavior. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2016; 7: 148–56.
 7. Weinstein G., Lutski M., Goldbourt U., Tanne D. C-reactive protein is related to future cognitive impairment and decline in elderly individuals with cardiovascular disease. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2017; 69: 31–7.
 8. Khalesi S., Sharma S., Irwin C., Sun J. Dietary patterns, nutrition knowledge and lifestyle: associations with blood pressure in a sample of Australian adults (the Food BP study). *J. Hum. Hypertens.* 2016; 30 (10): 581–90.
 9. Fam B.C., Morris M.J., Hansen M.J., Kebede M., Andrikopoulos S., Proietto J., Thorburn A.W. Modulation of central leptin sensitivity and energy balance in a rat model of diet-induced obesity. *Diabetes. Obes. Metab.* 2007; 9 (6): 840–52.
 10. Buckman L.B., Thompson M.M., Lippert R.N., Blackwell T.S., Yull F.E., Ellacott K.L. Evidence for a novel functional role of astrocytes in the acute homeostatic response to high-fat diet intake in mice. *Mol. Metab.* 2014; 4 (1): 58–63.
 11. Titov V.N. The biological function of trophic ecology (food) and the pathogenesis of the metabolic syndrome – the physiological overeating. Phylogenetic Theory of General Pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya biologiya*. 2014; 2: 68–79. (in Russian)
 12. Cho J., Koh Y., Han J., Kim D., Kim T., Kang H. Adiponectin mediates the additive effects of combining daily exercise with caloric restriction for treatment of non-alcoholic fatty liver. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (11): 1760–7.
 13. Cohen P., Spiegelman B.M. Cell biology of fat storage. *Mol. Biol. Cell*. 2016; 27 (16): 2523–7.
 14. Akmurzina V.A., Petryaykina E.E., Savel'ev S.V., Selishcheva A.A. Profile of plasma non-esterified fatty acids, children with different terms of type I diabetes. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62 (2): 206–11. (in Russian)
 15. Belfort-DeAguiar R., Seo D., Naik S., Hwang J., Lacadie C., Schmidt C., Constable R.T., Sinha R., Sherwin R. Food image-induced brain activation is not diminished by insulin infusion. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016; 40 (11): 1679–86.
 16. Landecker H. Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism. *Biosocieties*. 2011; 6 (2): 167–94.
 17. Le Bloch J., Leray V., Chetiveaux M., Freuchet B., Magot T., Krempf M. et al. Nicotinic acid decreases apolipoprotein B100-containing lipoprotein levels by reducing hepatic very low density lipoprotein secretion through a possible diacylglycerol acyltransferase 2 inhibition in obese dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 334 (2): 583–9.
 18. Tholstrup T., Høy C.E., Andersen L.N., Christensen R.D., Sandström B. Does fat in milk, butter and cheese affect blood lipids and cholesterol differently? *J. Am. Coll. Nutr.* 2004; 23 (2): 169–76.
 19. Slobodin T.A., Goreva A.V. Cognitive reserve: reasons for the decline and protective mechanisms. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2012; 49 (3): 161–5. (in Russian)
 20. Nielsen T.S., Vendelbo M.H., Jessen N., Pedersen S.B., Jørgensen J.O., Lund S., Møller N. Fasting, but not exercise, increases adipose triglyceride lipase (ATGL) protein and reduces G (0)/G (1) switch gene 2 (G0S2) protein and mRNA content in human adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (8): E1293–7.
 21. Stine M., Ulven S.M., Leder L., Elind E., Ottestad I., Christensen J.J., Telle-Hansen V.H., et al. Exchanging a few commercial, regularly consumed food items with improved fat quality reduces total cholesterol and LDL-cholesterol: a double-blind, randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2016; 116 (8): 1383–93.
 22. Moon J.H., Lim S., Han J.W., Kim K.M., Choi S.H., Park K.S., Kim K.W., Jang H.C. Carotid intima-media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults. *Stroke*. 2015; 46 (4): 1024–30.
 23. Nordestgaard B.G., Langsted A., Mora S., Kolovou G., Baum H. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints—A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin. Chem.* 2016; 62 (7): 930–46.
 24. Santana S.E., Cheung E. Go big or go fish: morphological specializations in carnivorous bats. *Proc. Biol. Sci.* 2016; 283 (1830).
 25. Titov V.N., Aripovskiy A.V., Shchekotov V.V., Shchekotova A.P., Kukharchuk V.V. Triglycerides of oleic and palmitic triglycerides palm butter fat. Reaction palmitoylation, palmitate, calcium, magnesium, enterocytes absorption of fatty acids and colon microbiota. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (8): 452–61. (in Russian)
 26. Zaragoza C., Gomez-Guerrero C., Martin-Ventura J.L., Blanco-Colio L., Lavin B., Mallavia B., Tarin C., Mas S., Ortiz A., Egido J. Animal models of cardiovascular diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 497 841.
 27. Lizenko M.V., Regerand T.I., Bakhirev A.M., Peter V., Lysenko E.I. Contents of the main lipid components of lipoproteins in human blood serum, and certain animals. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimi i fiziologii*. 2007; 43 (2): 155–61. (in Russian)
 28. Harris W.S., von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.* 2004; 39 (1): 212–20.
 29. Peng X. Transgenic rabbit models for studying human cardiovascular diseases. *Comp. Med.* 2012; 62 (6): 472–9.
 30. Quehenberger O., Dennis E.A. The human plasma lipidome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1812–23.
 31. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 454: 143–85.
 32. Jordan E., Kley S., Le N.A., Waldron M., Hoening M. Dyslipidemia in obese cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008; 35 (3): 290–9.
 33. Dmitriev L.F., Titov V.N. Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. *Ageing. Res. Rev.* 2010; 9 (2): 200–10.
 34. Russell J.S., Proctor S.D. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Cardiovasc. Pathol.* 2006; 15 (6): 318–30.
 35. Tan K.W., Sun L.J., Goh K.K., Henry C.J. Lipid droplet size and emulsification on postprandial glycemia, insulinemia and lipidemia. *Food.Funct.* 2016; 7 (10): 4278–84.

36. Xenoulis P.G., Steiner J.M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet. J.* 2010; 183 (1): 12–21.
37. Lassman M.E., McLaughlin T.M., Somers E.P., Stefanni A.C., Chen Z., Murphy B.A. A rapid method for cross-species quantitation of apolipoproteins A1, B48 and B100 in plasma by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* 2012; 26 (2): 101–8.
38. Gusarova V., Seo J., Sullivan M.L., Watkins S.C., Brodsky J.L., Fisher E.A. Golgi-associated maturation of very low density lipoproteins involves conformational changes in apolipoprotein B, but is not dependent on apolipoprotein E. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (27): 19 453–62.
39. Yamashita S., Hirano K., Sakai N., Matsuzawa Y. Molecular biology and pathophysiological aspects of plasma cholesteryl ester transfer protein. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1529 (1–3): 257–75.
40. Titov V.N., Amelyuschkina V.A., Rozhkova T.A. Conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoproteins of low and very low density. The algorithm of formation of phenotypes hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 27–36. (in Russian)
41. Sakharov V.N., Litvitskiy P.F. The role of the different phenotypes of macrophages in the development of human diseases. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2015; 1: 26–31. (in Russian)
42. Zhao B., Song J., Chow WN, St Clair RW, Rudel LL, Ghosh S. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase significantly reduces atherosclerosis and lesion necrosis in Ldlr mice. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (10): 2983–92.

Поступила 15.10.16
Принята к печати 29.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-005.757.6-06:616-001-074

Яковлев А.Ю.¹, Певнев А.А.¹, Абанин А.М.², Серопян М.Ю.¹

РОЛЬ НЕЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 603005, Нижний Новгород

Проведено проспективное исследование концентрации неэтерифицированных жирных кислот у больных с тяжелой сочетанной травмой. У пациентов с синдромом жировой эмболии отмечено повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в артериальной и венозной крови по сравнению с референсным интервалом, а также повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот в артериальной крови по сравнению с венозной. Определена высокая диагностическая значимость артерио-венозной разницы концентрации неэтерифицированных жирных кислот в диагностике синдрома жировой эмболии.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма; синдром жировой эмболии; диагностика; неэтерифицированные жирные кислоты; артерио-венозная разница.

Для цитирования: Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Абанин А.М., Серопян М.Ю. Роль неэтерифицированных жирных кислот в диагностике синдрома жировой эмболии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (5): 271–274. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-271-274>

Yakovlev A.Yu.¹, Pevnev A.A.¹, Abanin A.M.², Seropyan M.Yu.¹

THE ROLE OF UNESTERIFIED FATTY ACIDS IN DIAGNOSTIC OF FAT EMBOLISM

¹The N.A. Semashko Nizhegorodskaya oblast clinical hospital, 603126 Nizhny Novgorod, Russia

²The Nizhegorodskaya state medical academy of Minzdrav of Russia, 603005 Nizhny Novgorod, Russia

The prospective study of concentration of unesterified fatty acids in patients with severe combined trauma was carried out. In patients with fatty embolism syndrome increasing of concentration of unesterified fatty acids in arterial and venous blood in comparison with reference interval was detected. The increasing of concentration of fatty acids in arterial blood in comparison with venous blood was established. The higher diagnostic significance of arterial venous difference in concentration of unesterified fatty acids in diagnostic of fatty embolism syndrome is established.

Keywords: severe combined trauma; fatty embolism syndrome; diagnostic; unesterified fatty acids; arterial venous difference.

For citation: *Yakovlev A.Yu., Pevnev A.A., Abanin A.M., Seropyan M.Yu. The role of unesterified fatty acids in diagnostic of fat embolism. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (5): 271–274. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-5-271-274>*

For correspondence: *Yakovlev A.Yu.*, doctor of medical sciences, associate professor associate professor, supervisor. e-mail: aritmru@list.ru

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

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 23.12.2016

Accepted 19.01.2017

Для корреспонденции: Яковлев Алексей Юрьевич, д-р мед. наук, доц., куратор ОРИТ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; e-mail: aritmru@list.ru