

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616-056.257-092:612.332]-008.9-074

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

### МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ПЕРЕЕДАНИЯ ТРАВояДНЫМ В ФИЛОГЕНЕЗЕ *HOMO SAPIENS* (ПАЦИЕНТОМ) ПЛОТояДНОЙ, МЯСНОЙ ПИЩИ

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» АН, РФ 125315, Москва, Россия

*Атеросклероз начинается, когда травоядный в филогенезе Homo sapiens (пациент) начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей. Пристальное внимание привлекает «биоэволюционный принцип» Э. Геккеля: в онтогенезе каждая особь «воспроизводит» основные этапы эволюции, филогенеза – единого анамнеза всего живого. Мы предлагаем диагностический приём, который на основе филогенетической теории общей патологии в клинической практике позволяет объективно, по 4 степеням и при качественном различии тестов, оценивать переедание травоядным Homo sapiens мясной пищи. Степени объективного контроля афизиологического переедания мясной пищи, экзогенной пальмитиновой НЖК, следующие. Первая степень – увеличение в плазме крови натоцк содержания триглицеридов в позиционной форме олеиновых триглицеридов как пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП). Вторая – гипертриглицеридемия + повышение холестерина ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в составе пальмитиновых ЛПНП. Третья – увеличение в плазме крови содержания ецё и апоС-III. Четвертая степень – в дополнение к тому, что уже повышено, концентрации апоВ-48. Если же параметры проследить при оценке электрофореграмм липопротеинов и использовать метод фенотипирования (типирования) гиперлиппротеинемии ГЛП по классификации ВОЗ, то 1-я степень переедания при типировании ГЛП неинформативна, 2-я – ГЛП типа IV; 3-я – ГЛП типа Ib, 4-я степень – ГЛП типа V; это почти плотоядное питание пациента. Все типы ГЛП сопровождается синдромом резистентности к инсулину, гипергликемия и гиперинсулинемия; основу синдрома составляет повышение в плазме крови содержания жирных кислот в форме полярных незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК). По филогенетической теории общей патологии, клетки in vivo не начнут поглощать глюкозу, пока есть возможность поглощать НЭЖК. Профилактическая направленность обследования позволяет характеризовать степень нарушения биологической функции питания, функции трофологии. Применение функционально разных методических приёмов к оценке нарушения функции трофологии позволяет у каждого пациента отслеживать эффективность диетотерапии с того уровня нарушений, на котором мы начали его наблюдать.*

**Ключевые слова:** триглицериды; позиционные формы триглицеридов; типы гиперлиппротеинемии, апоС-III; апоВ-48; биоэволюционный принцип Геккеля.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени переедания травоядным в филогенезе *Homo sapiens* (пациентом) плотоядной, мясной пищи. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(6): 324-332. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-324-332>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Rozhkova T.A.<sup>1</sup>, Kaminnaya V.I.<sup>1</sup>, Alchinova I.B.<sup>2</sup>

CLINICAL BIOCHEMISTRY METHODS IN OBJECTIVE EVALUATION OF OVEREATING FOOD OF CARNIVORES (MEAT) BY A PHYLOGENETICALLY HERBIVOROUS *HOMO SAPIENS* (A PATIENT)

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow;

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

*The abuse of food of carnivores (meat) by phylogenetically herbivorous Homo sapiens (a patient) initiates atherosclerosis. Addressing biogenetic law of E. Haeckel that ontogeny recapitulates phylogeny (a universal anamnesis), we suggest a diagnostic technique that allows evaluation of the meat diet abuse by a herbivorous Homo sapiens. This technique is based on application of phylogenetic theory of general pathology to clinical practice. The degrees of objective evaluation of nonphysiological overeating of meat are: the first, an increase in the fast plasma content of oleic triglycerides palmitoyl-oleyl-palmitate (POP). The second, hyperglyceridemia + an increase in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) content. The third, increased plasma content of apoC-III. The fourth, an increase in the concentration of apoB-48. If electrophoregrams are analyzed and hyperlipoproteinemia (HLP) type is determined according to WHO classification, the first degree of meat overeating is not informative, the second, corresponds to type IV HLP; the third, to type Ib HLP, and the fourth, to type V HLP, i.e. the patient diet consists practically of the food of carnivores. Hyperlipoproteinemia coincides with insulin resistance syndrome, hyperglycemia and hyperinsulinemia, which is based on blood increase of fatty acids in the form of polar unesterified fatty acids (UFA). According to phylogenetic theory of general pathology, in vivo cells do not internalize glucose if there is a possibility to internalize UFA. Preventive examination allows evaluation of disorders in the biological function of trophology (food consumption). Thus, the use of different methods in the analysis of this function offers evaluation of the effectiveness of diet therapy from the level of disorders when treatment was started.*

**Key words:** *triglycerides; positional forms of triglycerides; types of hyperlipoproteinemia; apoC-III; apoB-48; Haeckel's biogenetic law.*

**For correspondence:** Titov Vladimir Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn\_titov@mail.ru

**For citation:** Titov V.N., Rozhkova T.A., V.A. Kaminnaya, I.B. Alchinova. *Clinical biochemistry methods in objective evaluation of overeating food of carnivores (meat) by a phylogenetically herbivorous homo sapiens (a patient). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63(6): 324-332. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-324-332>*

**Acknowledgment.** *This study had no sponsorship.*

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

Received 01.08.2017  
Accepted 15.08.2017

Прошло 5 лет со времени опубликования разработанной нами [1] филогенетической теории общей патологии, которая дала возможность впервые обосновать становление на ступенях филогенеза 7 биологических функций; ранее о некоторых из них даже не упоминали: 1) биологическая функция гомеостаза; 2) функция трофологии (питания); 3) биологическая функция эндозеологии; 4) функция адаптации; 5) биологическая функция продолжения вида (размножения); 6) функция локомоции и 7) когнитивная биологическая функция; высшим проявлением которой является интеллект. Используя положения филогенетической теории общей патологии и биологические функции, мы обосновали формирование на ступенях филогенеза 7 афизиологичных несоответствий регуляции метаболизма *in vivo* на разных уровнях относительного биологического совершенства [2].

Сформировались они при раздельном, последовательном становлении регуляции метаболизма на 3 уровнях: а) на 1-м, аутокринном – в клетках; б) на 2-м – в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток, органов и систем; в) на 3-м уровне организма, *in vivo*. Сформированные при действии разных этиологических факторов в течение миллионов лет на разных ступенях филогенеза, мы называем их метаболическими пандемиями, болезнями цивилизации.

Руководствуясь филогенетической теорией общей патологии, мы обосновали становление на ступенях филогенеза 7 «метаболических пандемий» – нарушений в филогенезе регуляции метаболизма сочетано *in vivo* на 3 уровнях относительного биологического совершенства. Метаболические пандемии это: 1) атеросклероз и атероматоз – два функционально разных, афизиологичных, последовательных, патогенетически сочетанных процесса; 2) эссенциальная, метаболическая артериальная гипертония; 3) синдром резистентности к инсулину (ИР); 4) метаболический синдром – патология инсулиннезависимой, висцеральной жировой ткани; 5) ожирение – патология инсулинозависимых, подкожных адипоцитов; 6) неалкогольная жировая болезнь печени и 7) эндогенная гиперурикемия. Общее для всех афизиологичных состояний (за исключением эндогенной гиперурикемии) – нарушение метаболизма жирных кислот (ЖК). Согласно этиологическим факторам, сформированным на разных ступнях филогенеза, метаболические пандемии по этиологии выражено различаются; несмотря на это, патогенез их сформировался на основе единого алгоритма.

В течение миллионов лет филогенеза можно проследить, что мир реально семеричен: 7 цветов радуги, 7 музыкальных нот, основа социальной жизни общества – семья, человек сотворен по образу и подобию на 6-й день трудов праведных, в субботу, но если добавить воскресенье, получается неделя из 7 дней. На земле среди мирового океана – 7 континентов. Согласно филогенетической теории общей патологии, для того чтобы разобраться в этиологии метаболической пандемии (атеросклероза и атероматоза), мы полагаем, обоснованно проследить становление на ступенях филогенеза биологической функции питания, функции трофологии, биологических реакций экзотрофии (внешнего) и эндотрофии (внутреннего) питания. Основное внимание мы предлагаем уделить станов-

лению регуляции на ступенях филогенеза метаболизма ЖК; они обеспечивают как построение структуры (плазматической мембраны) животных клеток, так и снабжение их энергией в форме синтеза макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ). Мы предлагаем начать обсуждение с уровня клеток, с одноклеточных организмов, с 1-го уровня относительного биологического совершенства. Завершилось оно формированием многоклеточных организмов.

*Жирные кислоты, пальмитиновые, олеиновые, линолевые триглицериды и одноименные липопротеины очень низкой плотности.* Липидами, мы полагаем, являются все ЖК и соединения, в состав которых ЖК входят. Если холестерин (ХС) – это спирт, к липидам отношения не имеет, то холестерололеат – его эфир с олеиновой ЖК; липид. Все ЖК мы делим на насыщенные (НЖК), которые двойных связей (ДС) (С = С) не имеют, мононенасыщенные ЖК (МЖК) с одной ДС, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с 2–3 ДС и эссенциальные полиеновые ЖК (ПНЖК) с 4–6 ДС. Метаболические превращения *in vivo* НЖК, МЖК, ННЖК и ПНЖК выражено разные, как и функциональная роль их в организме [3]. Основной формой депонирования (запасания) *in vivo* всех ЖК являются эфиры с трехатомным спиртом глицерином – триглицериды (ТГ). Основная форма переноса в водной среде ПНЖК – эфиры с одноатомным, циклическим, вторичным спиртом ХС в форме полиеновых эфиров ХС (поли-ЭХС).

Каждый из эфиров ЖК, в зависимости от того, какие три ЖК этерифицированы с глицерином, в гидрофильной среде кровотока и цитоплазмы клеток принимает специфичную, стерическую (пространственную) форму молекулы. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована во 2-й (sn-2), средней позиции трехатомного спирта глицерина с вторичной спиртовой группой, все ТГ мы подразделяем на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Все внеклеточные липазы (триглицеридгидролазы) в составе ТГ не гидролизуют эфирную связь ЖК с вторичной спиртовой группой sn-2 глицерина. В гепатоцитах с такой же мерой специфичности апоВ-100 избирательно структурирует (связывает) одноименные ТГ с образованием пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП. ЛПО обладают разными физико-химическими свойствами. Гидролиз олеиновых ТГ в одноименных липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) при действии фермента – постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит со значительно большей скоростью, чем липолиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП.

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза, при жизни в водах океанов и на суше последовательно за многие миллионы лет у прародителей вида *Homo sapiens* произошло формирование 3 последовательных вариантов переноса и поглощения клетками экзогенных и эндогенных ЖК в форме ТГ в составе апоВ липопротеинов (ЛП). Во всех ситуациях вызвано это было воздействием афизиологичных факторов внешней среды.

*Первый вариант переноса in vivo ЖК у плотоядных.* В глубинах океана при отсутствии света, растений и O<sub>2</sub> все животные были плотоядными (*Carnivores*), мясоедами; поедали

все они себе подобных. Это была животная пища с высоким содержанием пальмитиновой ЖК. Всасывание ЖК, которые освобождены при гидролизе ТГ в тонком кишечнике при действии липазы панкреатической железы, осуществляли энтероциты. Ресинтезированные в этих клетках экзогенные ТГ к гепатоцитам доставлял аполипопротеин-48 (апоВ-48) в составе сформированных им хиломикрон (ХМ) [4]. Из кровотока все ХМ поглощали только гепатоциты [5]. После реализации биохимических реакций оптимизации (окисление в пероксисомах афизиологичных, экзогенных ЖК при одновременном действии  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -оксидаз) гепатоциты включали физиологичные ЖК в состав пальмитиновых, олеиновых и линолевых ТГ; происходило это пропорционально содержанию этих экзогенных ЖК в пище. После этого в гепатоцитах уже иной апо, синтезированный *in situ de novo* апоВ-100, структурировал ТГ раздельно в состав пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП, секретируя их в кровоток.

В процессе гидролиза неполярных ТГ в крови в составе ЛПОНП при действии липаз часть ЖК покидали ЛПОНП в форме: а) незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК); в крови их связывает липидпереносящий белок альбумин; б) полярных ди- и моноглицеридов – в кровотоке их связывают ЛП высокой плотности (ЛПВП). После гидролиза количество ТГ в каждом ЛПОНП становится меньше, гидратированная плотность ЛП увеличивается и происходит превращение ЛПОНП → ЛПНП. При оптимальном содержании ТГ апоВ-100 в пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПНП принимает активную конформацию (стерическую, пространственную форму) и выставляет на поверхность ЛП апоВ-100 лиганд. Связывая его апоВ-100 рецепторами, все клетки активно поглощают ЛПНП со всеми ЖК, которые они переносят.

В функциональном отношении все апо, которые задействованы в переносе и поглощении клетками ЖК в форме неполярных ТГ, мы разделяем на стационарные и динамичные. Стационарные апо формируют ЛП из неполярных ТГ и поли-ЭХС; клетки поглощают их путём рецепторного эндоцитоза в составе ЛП. Стационарными апо при переносе к клеткам ЖК в форме ТГ являются апоВ-48 и апоВ-100 [6]. Самый ранний на ступенях филогенеза – и стационарный апоА-I; однако он связывает и переносит ЖК только в форме полярных ди-, моноглицеридов и фосфолипидов, но не ТГ. В составе ЛПВП триглицеридов практически нет, но высоко содержание ди-, моноглицеридов. Динамичными апо, которые перемещаются между классами апоВ-100 и апоА-I липопротеинами (ЛП), являются апоС-II, апоС-III, апоЕ [7]. АпоС – кофакторы внеклеточных липаз; апоЕ ассоциируется главным образом с теми стационарными апо (апоВ-48 и апоА-I), которые в первичной структуре не имеют домена-лиганда. Мы рассматриваем апоЕ как белок-вектор, белок направленного переноса ЖК к клеткам, которые в большей мере нуждаются в: а) более эффективном снабжении их субстратами для выработки энергии или б) более активном оттоке он них метаболитов ЛП, спирта ХС.

У плотоядных (*Carnivores*) на ступенях филогенеза в переносе и поглощении клетками экзогенных ЖК задействованы: а) три ЛП, липидтранспортные макромолекулы: апоВ-48 ХМ + апоВ-100 ЛПОНП + апоВ-100 ЛПНП; два стационарных апо – апоВ-48 и апоВ-100; б) два рецептором опосредованных, активных – апоЕ/В-48-эндоцитоз гепатоцитами ХМ и апоВ-100-эндоцитоз пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПНП всеми клетками *in vivo*; в) гидролиз преимущественно пальмитиновых, меньше олеиновых и линолевых ТГ в ЛПОНП и ЛПНП, осуществляет ранняя в филогенезе печеночная глицеролгидролаза + апоС-III. Отправной точкой переноса ко всем клеткам экзогенных ЖК *in vivo* становятся энтероциты [8].

*Второй вариант переноса in vivo ЖК у травоядных.* На планете Земля в период сложных геологических и биологиче-

ских перипетий (пермский и триасовый периоды) произошли самые существенные перемены. Часть плотоядных из океана не по своей воле оказалась на суше. Пищи на суше для них нет; нет и  $\omega$ -3 ПНЖК, столь характерных для рыбьего жира (растения не синтезируют). В то же время в изобилии произрастает травоядная пища – множество биологических видов растений, в том числе плодовых кустарников и деревьев. В этих условиях большинство оказавшихся на суше плотоядных животных вымерли. Однако малое количество особей, реализуя биологическую функцию адаптации, все-таки сумели начать потребление растительной пищи. Далее за миллионы лет из плотоядных (*Carnivores*) они медленно, но все-таки стали травоядными (*Herbivores*). Они изменили функцию многих органов, физико-химические их параметры и даже особенности скелета; в последующие миллионы лет травоядные виды на суше стали доминировать [9]. Пища травоядных видов содержит лишь малое количество ЖК [10]; основу её после гидролиза целлюлозы составляет глюкоза.

У травоядных синтез основного количества эндогенных ЖК из глюкозы происходит *in situ de novo* в гепатоцитах и позже – в адипоцитах; гепатоциты при этом становятся отправной точкой переноса ЖК ко всем клеткам для реализации всех биологических функций. Необходимость в синтезе апоВ-48, в формировании ХМ и переносе *in vivo* ЖК от энтероцитов к гепатоцитам в лимфо- и кровотоке, органично отпадает. Травоядные останавливают синтез апоВ-48, формирование ХМ и неустраивают апоЕ/В-48 эндоцитоз ХМ гепатоцитами.

У травоядных на ступенях филогенеза в переносе к клеткам, поглощении ими ЖК в составе ТГ задействованы: а) один стационарный апоВ-100 и формируемые им из ТГ два ЛП: ЛПОНП и ЛПНП; б) один опосредованный рецепторами апоВ-100-эндоцитоз для поглощения всеми клетками пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПНП при переносе ими эндогенно синтезированных НЖК + МЖК и экзогенных ННЖК + ПНЖК; в) гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе ЛПОНП и ЛПНП, как и у плотоядных, реализует печеночная глицеролгидролаза (ГЛГ) + апоС-III.

*Третий вариант переноса ЖК у травоядных при действии инсулина.* На поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции – движение за счёт реципрокного сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов,  $\beta$ -клетки островков Лангерганса начали синтезировать новый гуморальный медиатор (гормон) – инсулин. Биологическое предназначение инсулина – обеспечение субстратами для выработки энергии всех клеток, которые задействованы в реализации биологической функции локомоции. При становлении *in vivo* поздней на ступенях филогенеза биологической функции локомоции произошло: а) формирование замкнутой системы кровообращения; б) образование большого и малого её круга и в) формирование синцития кардиомиоцитов. Экспрессия инсулином *in vivo* привела к формированию на поздних ступенях филогенеза функционально новых клеток. Ими стали: 1)  $\beta$ -клетки островков поджелудочной железы; 2) скелетные миоциты; 3) кардиомиоциты; 4.) подкожные инсулинозависимые адипоциты; 5) перипортальные гепатоциты и 6) оседлые, высокоспециализированные макрофаги печени – клетки Купфера.

Формирование столь анатомически совершенных оседлых макрофагов – клеток Купфера и специфичных пространств Диссе, мы полагаем, инициировано в процессе превращения плотоядных животных в травоядных. В травоядной пище, по сравнению с плотоядной, в разы более высоко содержание афизиологичных для человека ЖК. От них то, при реализации в печени биологической реакции оптимизации, при синтезе эндогенных ТГ, приходится избавляться. Происходит это в пероксисомах гепатоцитов и клеток Купфера при активации одновременно всех вариантов окисления ЖК при действии альфа-, бета- и омега-оксидаз. В липидах животной пищи со спиртами (глицерин, ХС, сфингозин, долихол)

этерифицированы несколько десятков ЖК только с чётным числом атомов углерода; растительная пища в разных климатических зонах содержит около 800 индивидуальных ЖК при наличии большого количества афизиологичных ЖК. ЖК пища, которые окисляют органеллы-пероксисомы: 1) ЖК с нечётным числом атомов углерода; 2) ЖК с разветвлёнными цепями атомов углерода; 3) дикарбоновые ЖК; 4) ЖК с 5-, 6-членными кольцами в цепи; 5) очень длинноцепочечные ЖК C24-C26 и более; 6) тио-ЖК с атомами серы (S) в структуре. Пространства Диссе в печени сформировали анатомическую возможность оседлым, полифункциональным макрофагам практически свободно контактировать с межклеточной средой.

Исполняя основное биологическое предназначение инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии всех клеток, которые задействованы в реализации биологической функции локомоции, гормон экспрессировал формирование направленного, векторного переноса к клеткам двух основных ЖК – эндогенно синтезированных олеиновой МЖК и эндогенной пальмитиновой НЖК. Для этого инсулин экспрессировал синтез *in vivo* двух новых ферментов: а) пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза. Гормон активировал синтез гепатоцитами ЖК по пути: C16:0 пальмитиновая НЖК → (пальмитоил-КоА-элонгаза) C18 : 0 стеариновая НЖК → (стеарил-КоА-десатураза) C18 : 1  $\omega$ -9 цис-олеиновая МЖК.

Проведённые нами десятью годами ранее эксперименты *in vitro* показали, что озон окисляет C18 : 1 олеиновую МЖК в 5–6 раз с большей константой скорости реакции, по сравнению с окислением пальмитиновой НЖК [11]. Гепатоциты при действии инсулина поворачивают в олеиновую МЖК всю пальмитиновую НЖК, которую они синтезировали *in vivo de novo* эндогенно из экзогенной глюкозы. Однако гепатоциты не могут превратить в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК, которая поступила с плотоядной пищей. Биологическое предназначение инсулина – повышение кинетических параметров организмов при реализации функции локомоции. Биологическая функция локомоции на поздних ступенях оказалась выраженное влияние на совершенствование всех остальных 6 биологических функций, поскольку она увеличила обеспечение организма энергией, повысила эффективность энергообеспечения, инициировала синтез большего числа макроэргических молекул АТФ в единицу времени.

Совершенствуя обеспечение субстратами для наработки энергии в первую очередь инсулинозависимые клетки, имеющие на плазматической мембране рецепторы к инсулину, инсулин сформировал новый, векторный перенос олеиновой МЖК в форме олеиновых и пальмитиновых ТГ. Происходит это в составе одноименных ЛПОНП путём нового, кооперативного апоЕ/В-100-эндоцитоза; образования олеиновых ЛПНП при этом не происходит. Перенос же к клеткам ПНЖК у травоядных остался практически тем же, как и у плотоядных, когда все клетки поглощают ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС в составе линолевых ЛПОНП → ЛПНП путём апоВ-100 рецепторного эндоцитоза.

У травоядных (*Herbivores*) на поздних ступенях филогенеза при становлении функции инсулина, биологической функции локомоции, в переносе к клеткам и поглощении ими эндогенно синтезированной олеиновой МЖК в форме одноименных ТГ в составе одноименных ЛПОНП задействованы: а) один стационарный апо – апоВ-100; б) один апоЕ/В-100-эндоцитоз ЛПОНП и в) гидролиз олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП в крови стала активировать постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) + апоС-II.

Если сопоставить варианты переноса ЖК на ступенях филогенеза у плотоядных (вариант 1), у травоядных до синтеза инсулина (вариант 2) и у них же при синтезе и действии гормона (вариант третий) получится следующее: плотояд-

ные: ХМ → пальмит. ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз; травоядные до инсулина: пальмит. ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз; травоядные + инсулин: олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100 эндоцитоз.

*Атеросклероз начинается, когда травоядный в филогенезе человек начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей.* В свете изложенной филогенетической теории общей патологии и методологических основ общей биологии пристальное внимание привлекло сформированное более века назад положение Э. Геккеля, предложенный им «биогенетический принцип», согласно которому в индивидуальном развитии организма, в онтогенезе (в анамнезе особи) каждое животное как бы воспроизводит основные этапы эволюции, филогенеза – единого анамнеза всего живого. Говоря проще, каждая особь в онтогенезе воспроизводит основные этапы филогенеза.

Выше мы, в свете филогенетической теории общей патологии, коротко изложили 3 этапа превращения на ступенях филогенезе плотоядных в травоядные, основные этапы отработки переноса в составе ЛП и поглощения клетками ЖК, роль инсулина в превращении видов *Carnivores* в *Herbivores* на суше в ходе реализации биологической функции локомоции. Биологическая роль инсулина в превращении плотоядных → травоядные состоит в том, что у всех у них основным субстратом, который окисляют митохондрии в цикле трикарбоновых кислот и дыхательной цепи матрикса, является ацетил-КоА. Только у плотоядных основным предшественником образования ацетил-КоА *in vivo* служит пальмитиновая экзогенная НЖК, а у травоядных – экзогенная глюкоза, эндогенно синтезированная гепатоцитами и депонированная в инсулинозависимых подкожных адипоцитах олеиновая МЖК в форме олеиновых ТГ.

Инсулин экспрессировал замену на ступенях филогенеза пальмитинового варианта метаболизма ЖК на более поздний, более производительный, эффективный олеиновый вариант. Инсулин инициировал *in vivo* превращение всей синтезированной в цикле Кноппа–Линена из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Согласно же недавно повторенным нами экспериментам *in vitro*, окисление озонем C18 : 1  $\omega$ -9 цис-олеиновой МЖК происходит с константой скорости реакции в 5–6 раз более высокой, по сравнению со скоростью окисления O<sub>3</sub> пальмитиновой НЖК. К тому же, внутренняя мембрана митохондрий очень медленно вводит пальмитиновую НЖК в матрикс, в котором и происходит окисление ЖК и наработка АТФ.

У всех травоядных в филогенезе, в том числе и у вида *Homo sapiens*, гепатоциты из экзогенной глюкозы синтезируют в конечном итоге олеиновую МЖК. Гепатоциты этерифицируют МЖК в олеиновые ТГ, далее апоВ-100 структурирует ТГ в олеиновые ЛПОНП и секретирует в кровотоке. В крови гидролиз олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОНП активирует постгепариновая ЛПЛ и кофактор апоС-II. При оптимальном количестве ТГ, которые ассоциированы с апоВ-100, апо меняет конформацию (пространственную форму) и, в ассоциации с апоЕ, формирует кооперативный апоЕ/В-100 лиганд. Далее лигандные, олеиновые ЛПОНП связывают одноименными рецепторами все зависимые от инсулина клетки, поглощая их путём последнего в филогенезе, мы полагаем, апоЕ/В-100-эндоцитоза; олеиновые ЛПОНП в крови не образуются. По сути, у травоядных инсулин экспрессировал самый короткий вариант эффективного поглощения клетками ЖК – субстратов для наработки энергии, главным образом олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОНП.

Каковым же в теоретическом осмыслении может быть то количество пальмитиновой НЖК, которое физиологично поглощают инсулинозависимые клетки травоядных в составе олеиновых ЛПОНП? Оно зависит от содержания *in vivo* олеиновой НЖК и равно тому количеству, которое может быть

этерифицировано в состав олеиновых ТГ вне синтеза пальмитиновых ТГ и формирования пальмитиновых ЛПОНП.

Если расставить все пальмитиновые и олеиновые позиционные формы ТГ в порядке возрастания скорости гидролиза их как субстратов при действии экзогенной липазы, образуется последовательность:

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

При этом 4 позиционные формы (слева) – пальмитиновые ТГ; 4 позиционные формы ТГ справа – олеиновые ТГ: ПОП – ПОО – ООП – ООО; олеиновая МЖК всегда в sn-2 ТГ. С наиболее высокой константой скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ и её кофактор апоС-II гидролизует позиционные формы ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО). Менее эффективно осуществим липолиз позиционных форм ТГ как пальмитоил-олеил-олеат (ПОО) и олеил-олеил-пальмитат (ООП) глицерол; с более низкой скоростью реакции гидролизу подвержены формы ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП) [12].

В форме олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОНП можно перенести такое количество пальмитиновой НЖК, которое может быть этерифицировано в олеиновые формы ТГ, главным образом в ПОП. При этом температура плавления олеиновых форм ТГ составляет: +5,5°C для ООО, +18,2°C для ООП и 35,2°C для ПОП, см. таблицу. По этой причине постгепариновая ЛПЛ + апоС-II станет гидролизовать ТГ как ПОП в крови в составе олеиновых ЛПОНП с более низкой константой скорости реакции. Это и есть объективная причина формирования умеренной гипертриглицеридемии. Повышенное содержание ТГ – первый диагностический признак того, что содержание в пище пальмитиновой НЖК стало превышать физиологичный уровень и среди олеиновых форм ТГ преобладают ПОП.

Если же количество пальмитиновой НЖК в животной пище продолжает возрастать, а синтез олеиновой НЖК из экзогенной глюкозы снижается, этерифицировать всю пальмитиновую НЖК в олеиновые ТГ становится затруднительно. В этих условиях клетки вынужденно, при активном иницировании субстратом, начинают синтез пальмитиновых ТГ. Далее в гепатоцитах апоВ-100 структурирует пальмитиновые ТГ в состав одноименных ЛПОНП; клетки секретируют в кровь уже пальмитиновые ЛПОНП. С этого времени диагностическими тестами нарушения биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии, переадаптации мясной пищи становятся: а) гипертриглицеридемия; б) повышение ХС-ЛПНП и в) формирование ГЛП типа Пб при электрофорезе ЛП. Согласно Д. Фредриксону и классификации фенотипов ГЛП, разработанной ВОЗ, формируемый тип именуют «семейная комбинированная ГЛП» со специфичными генетическими, компенсаторными нарушениями, которые иницированы *in vivo* вторично в ответ на афизиологичные, эпигенетические воздействия внешней среды.

Пальмитиновыми позиционными формами ТГ являются ОПО–ОПП–ППО–ППП. Формы ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП) гидролизу, исходя из температуры плавления +66,4°C (см. таблицу), не поддаются. Клетки, в цитоплазме которых в каплях липидов накапливаются ТГ как ППП, погибают по типу апоптоза и аутофагии. При дальнейшем увеличении количества мясной пищи и пальмитиновой НЖК повышается в плазме крови содержание ХС-ЛПНП пропорционально секреции гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП. Для постгепариновой ЛПЛ + апоС-II пальмитиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП оптимальным субстратом не являются.

Гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в крови при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II происходит афизиологично медленно, ЛПОНП не формируют апоЕ/В-100 лиганд. Не поглощают безлигандные пальмитиновые ЛПОНП *in vivo* инсулинозависимые клетки. Пальми-

**Температура плавления индивидуальных триглицеридов**

<b>Триглицериды</b>	<b>Точка плавления</b>
<b>Насыщенные:</b>	
ССС	73,1
ППП	66,4
ССП	65,2
СПП	62,7
СПС	68,5
ПСП	68,6
<b>Мононенасыщенные:</b>	
СОС	41,6
СОП	38,0
ПОП	35,2
ССО	41,6
ССП	41,0
СПО	41,5
ППЛ	38,0
ССЛ	38,0
<b>Ди- ненасыщенные:</b>	
ОПО	22,0
ОСО	25,2
ООП	18,2
ООС	24,0
<b>Три- ненасыщенные:</b>	
ООО	5,5
ЛЛЛ	-13,1

тиновые ЛПОНП при афизиологично медленном липолизе и длительной циркуляции в крови превращаются в пальмитиновые ЛПНП. Они формируют малые, плотные, наиболее атерогенные ЛПНП; эти ЛП и повышают ХС-ЛПНП, создавая далее атероматоз интимы артерий эластического типа [13]. Ретенционное накопление в крови пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП – следствие нарушения биологической функции трофологии (питания); одновременно это условие нарушения иной биологической функции – функции эндозекологии. «Замусоривание» межклеточной среды *in vivo* эндогенными флогогенами большой молекулярной массы – безлигандными пальмитиновыми ЛПОНП → ЛПНП, инициаторами биологической реакции воспаления, создаёт основу для формирования вслед за атеросклерозом иного афизиологичного процесса – атероматоза.

Атероматоз – проявление активизации биологической функции эндозекологии, поддержания «чистоты» межклеточной среды путём удаления (сбора и утилизации) всех эндогенных флогогенов и экзогенных, в том числе и инфекционных патогенов. Для этого *in vivo* происходит активация биологической функции эндозекологии и использована интима артерий эластического типа как физиологичного пула сбора и утилизации всех эндогенных флогогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) большой молекулярной массы. Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП, которые не могут физиологично поглотить клетки, становятся субстратом атероматоза в интима артерий эластического типа. Пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП объединяют два афизиологичных процесса – атеросклероз (нарушение биологической функции трофологии) и атероматоз (нарушение биологической функции эндозекологии).

При атеросклерозе, афизиологичном процессе, происходит образование пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, «замусоривание» межклеточной среды *in vivo*. Атероматоз же – поддержание «чистоты» межклеточной среды, реализация биологической функции эндозекологии, удаления из кровото-

тока, в частности, безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП. Происходит это не в полной мере физиологично, точнее афизиологично. Именно пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП в конечном итоге становятся субстратом атероматозных масс липидов в интима артерий эластического типа. Избыток в пище пальмитиновой НЖК служит и основной причиной специфического липоидоза зависимых от инсулина клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, макрофаги Купфера и  $\beta$ -клетки островков.

*Биологическая роль и диагностическое значение апоС-III.* Остаются непоколебимыми положения теории Э. Геккеля и высказанные нами ранее представления, что постгепариновая ЛПЛ + апоС-II оптимально гидролизуют только поздние в филогенезе олеиновые ТГ в составе одноименных ЛПОИП [14]. Гидролиз же более ранних в филогенезе пальмитиновых, линолевых и линоленовых ТГ в одноименных ЛПОИП активирует иная липаза – печёночная глицеролгидролаза (ГЛГ) + апоС-III [15]. Печёночная ГЛГ + апоС-III сформировались на ступенях филогенеза существенно раньше постгепариновой ЛПЛ + апоС-II. Когда действие ЛПЛ + апоС-II блокировано *in vivo* по причине неоптимального субстрата (пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП), формируется ГЛП, происходит активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Экспрессия синтеза печеночной ГЛГ + апоС-III в онтогенезе, мы полагаем, компенсаторно возрастает с целью нормализовать по сути гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП и восстановить нарушенный перенос и поглощение клетками ЛПОИП, ТГ и ЖК и наработку митохондриями энергии, синтеза АТФ. И если реакция компенсации при нарушении функции трофологии доходит до синтеза ХМ, в них тоже высоко содержание апоС-III [16].

В то же время авторы рассматривают апоС-III чуть ли не как функциональный ингибитор липолиза ТГ в олеиновых ЛПОИП [17, 18]. Полагают, что апоС-III – блокатор поглощения клетками ЖК в форме ТГ в составе ЛПОИП и фактор риска ИБС [19]. Представления о физиологичных ингибиторах на путях переноса и поглощения клетками ЖК мы считаем не реальными; так можно договориться и до функциональной атрезии пищевода. Мальми, плотными, химически инертными, неоптимальным субстратом для гидролиза ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II являются пальмитиновые ЛПНП [20]. АпоС-III рассматривают как предвестник неблагоприятного исхода в условиях острого коронарного синдрома [21]; физиологичный уровень апоС-III в плазме крови составляет  $\approx 10$  мг/дл.

Наличие: а) повышенного содержания ТГ в плазме крови; б) повышенного ХС-ЛПНП; в) формирование ГЛП типа Пб и повышенного содержания апоС-III отражают выраженное злоупотребление пациента мясной пищи. Результатом этого станет формирование атеросклероза, далее присоединение атероматоза и развитие острого коронарного синдрома. Содержание в плазме крови апоС-III вдвое увеличено у пациентов с ГЛП и при диабете 2-го типа [22], как и отношение апоС-III/апоС-II в пальмитиновом составе ЛПОИП [23]. Если в системе липолиза при действии постгепариновой ЛПЛ апоС-II заменить на апоС-III, активность липолиза будет ингибирована [24]. В ассоциации же печеночная ГЛП + апоС-III, активность липолиза активирована [25].

При усиленном переедании мясной пищи, пальмитиновой НЖК, всасывание НЖК в энтероцитах, синтез клетками *in situ* апоВ-48 и формирование ХМ происходит в период нескольких часов при постпрандиальной гиперлипидемии после еды. При неумеренном злоупотреблении пациентом плотоядной пищей циркуляция в кровотоке повышенного количества апоВ-48 ХМ становится постоянной. В плазме крови повышена концентрация ТГ, уровень ХС-ЛПНП, содержание апоС-III, апоВ-48 и формирование при электрофорезе липопротеинов ГЛП типа V. При избытке мясной пищи и пальмитиновой НЖК перенос в

составе апоВ-100 ЛП избытка пальмитиновых ТГ происходит так, как это было миллионы лет до начала действия инсулина, соответственно биогенетическому постулату Э. Геккеля. Как это описано выше, при формировании на ступенях филогенеза травоядных и вида *Homo sapiens*, из переноса к клеткам ЖК в ЛП вначале были исключены ХМ, позднее – и ЛПНП. У травоядного *Homo sapiens* физиологично перенос к клеткам эндогенно синтезированных МЖК и НЖК осуществляют только олеиновые ЛПОИП, экспрессированные инсулином. Когда же в пище афизиологично увеличено содержание пальмитиновой НЖК, для переноса её к клеткам в онтогенезе (у пациента) происходит вначале возвращение функции ЛПНП; позже к переносу большого количества пальмитиновой НЖК в форме пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП оказываются возвращены апоВ-48 и формируемые ими в энтероцитах ХМ.

*Физико-химические, биологические параметры пальмитиновой НЖК.* В пальмитиновой С16 : 0 НЖК нет ДС; НЖК в малой мере вступает в физико-химические и биохимические реакции и формирует плотную упаковку молекул. Митохондрии с трудом вводят пальмитиновую НЖК через внутреннюю мембрану клеточных органелл в матрикс митохондрий, в котором её и медленно окисляют, нарабатывая малые, порой не оптимальные острой ситуации количества АТФ [26]. Безлигандные пальмитиновые ЛПНП конкурентно блокируют поглощение клетками ПНЖК в составе физиологичных линолевых ЛПНП в форме поли-ЭХС (ПНЖК этерифицированных спиртом ХС) путём апоВ-100-эндоцитоза. Это формирует дефицит ПНЖК во всех клетках *in vivo* и является основой патогенеза такой метаболической пандемии, как атеросклероз.

Почти 30 лет мы рассматриваем атеросклероз как дефицит в клетках ПНЖК и компенсаторный синтез афизиологичных эйкозаноидов, который происходит при реализации функции трофологии, реакции экзотрофии, формируя одновременно и нарушение функции эндоэкологии – «чистоты» межклеточной среды *in vivo*. Депонированные в инсулин-независимых ВЖК сальника и в ИПА пальмитиновые ТГ с низкой константой скорости реакции гидролизует и освобождает в кровоток гормонозависимая липаза. Это не может в полной мере удовлетворить потребности клеток в субстратах энергии в период реализации биологической реакции эндотрофии, вне приёма пищи.

Миллионы лет *in vivo* (до синтеза инсулина) доминировал оптимальный, но потенциально невысокoeffективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, нарабатки клетками энергии. Миллионы лет, пока клетки не начали реализовывать биологическую функцию локомоции, образованного митохондриями количества АТФ при окислении пальмитиновой НЖК было, вероятно, достаточно. Со становлением функции локомоции, движения за счёт сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов, нарабатываемой *in vivo* энергии стало явно мало. По этой причине среди регуляторов метаболизма *in vivo* ЖК на 1-м месте оказался вновь синтезированный, поздний в филогенезе гуморальный медиатор инсулин. Его постоянно синтезируют  $\beta$ -клетки поджелудочной железы; секретируют же клетки инсулин только при реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) во время и после приёма пищи.

Основная причина повышения ХС-ЛПНП: а) избыточное количество *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК в форме пальмитиновых ТГ; б) формирование большого числа пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП, которые в крови не формируют апоЕ/В-100 лиганд, их не могут поглотить клетки. В крови происходит накопление безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП и увеличение содержания неэтерифицированного спирта ХС в составе полярного моноста в пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП – ХС-ЛПНП.

*Объективный метод оценки степени переедания паци-*

ентом плотоядной (мясной) пищи. Мы изложили иную теорию этиологии атеросклероза, которая восходит к 1908 г., когда русские учёные А. Игнатовский и С. Салтыков в экспериментах на кроликах воспроизвели атероматоз аорты при скармливании травоядным животным мяса. Мы полагаем, что атеросклероз как афизиологичный процесс *in vivo* начинает формироваться тогда, когда травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей. В онтогенезе начинается и годами продолжается становление процесса, который можно оценить, используя разработанный нами подход к диагностике и профилактике атеросклероза, методы клинической биохимии.

Можно проследить, как *Homo* не очень-то *sapiens*, будучи травоядным на ступенях филогенеза и в онтогенезе, постепенно начинает превращаться в плотоядного. Это – основа патогенеза атеросклероза, за которым облигатно следует атероматоз. Вместе с тем это два этиологически разных процесса, нарушения *in vivo* разных биологических функций: а) атеросклероз – нарушение биологической функции трофологии (питания) и б) атероматоз – биологической функции эндозологии – поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*.

Мы предлагаем применить в клинической практике, в диагностике приём, который позволяет объективно, по 4 степеням и при качественном различии, оценивать переедание травоядным *Homo sapiens* (пациентом) мясной пищи. Мы хотели бы не спрашивать пациента о количестве поедаемой им плотоядной пищи, а объективно указывать ему на степень нарушения им физиологичного питания, что обязательно приведёт к формированию *in vivo* вначале атеросклероза, а далее и атероматоза, объективно приближая время клинической картины острого коронарного синдрома [27].

Тесты объективного контроля афизиологичного переедания мясной пищи, экзогенной пальмитиновой НЖК: 1-я степень – увеличение в плазме крови натошак содержания ТГ в форме ПОП; 2-я – гипертриглицеридемия + повышение ХС-ЛПНП в составе пальмитиновых ЛПНП; 3-я – увеличение в плазме крови содержания еще и апоС-III; 4-я степень – в дополнение к тому, что уже нарушено, ещё и увеличение концентрации апоВ-48 [28].

Если же эти параметры проследить у пациентов на основании оценки электрофореграмм ЛП и использовать метод фенотипирования (типирования) ГЛП по классификации ВОЗ: первая степень переедания при типировании ГЛП не информативна; 2-я степень – гиперлипопротеинемия типа IV; 3-я – ГЛП типа IIб и 4-я степень – ГЛП типа V; это почти что плотоядное питание *Homo* ну совсем не *sapiens*. И вне сомнения, все типы ГЛП сопровождается синдромом резистентности к инсулину, основу которого составляет повышение в плазме крови содержания ЖК в форме НЭЖК [29]. Согласно филогенетической теории общей патологии, ни одна из клеток *in vivo* не начнет пассивно (активированно) поглощать глюкозу, пока есть возможность из межклеточной среды поглощать ЖК в форме полярных НЭЖК при действии филогенетически более поздней, более совершенной CD-транслоказы ЖК. И все ГЛП сопровождается активация биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления [30].

Подобная профилактическая направленность клинического обследования служит диагностическим подходом, который на основании объективных результатов позволяет характеризовать степень нарушения биологической функции питания, функции трофологии и объяснить это пациенту. Многофакторный же метод помогает длительно проводить мониторинг диетотерапии при разной степени нарушений биологической функции трофологии в процессе её нормализации. Суммирование функционально разных методических приёмов, подходов к оценке нарушения функции трофологии позволяет у каждого пациента отслеживать эффективность диетотерапии с того уровня нарушений, на

котором мы начали его наблюдать. Применение же гиполипидемических фармпрепаратов (фибраты, глитазоны, никотиновая кислота) относится в первую очередь к наследуемым фенотипам ГЛП; это ГЛП фенотипа I – семейная гипертриглицеридемия [31], семейная гиперхолестеринемия – ГЛП фенотипа IIа; ГЛП фенотипа III – семейная дислипопротеинемия [32].

Если поедаемую пациентом пищу можно детально охарактеризовать как «сдвиг вправо», как это приведено выше, профилактика атеросклероза и атероматоза никогда не будет лёгкой, но всегда окончится успешно. И чем больше реализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии будет соответствовать сдвигу влево, тем выше риск становления атеросклероза, присоединения атероматоза, короче время до возникновения симптомов ИБС, поражения атероматозом коронарных артерий и инцидентов инфаркта миокарда.

*Тесты нарушенного метаболизма ЖК, формирование атеросклероза, атероматоза и ишемической болезни сердца.* Предложение наше, мы полагаем, биологически, филогенетически и онтогенетически обоснованно, клинически значимо и достоверно; основу его составляет индивидуальная оценка степени нарушения биологической функции трофологии. Предложенный метод даёт возможность составить полное представление о том, как с согласия самого пациента формируется нарушение биологической функции трофологии, метаболизма ЖК и формирование ИБС [33]. Мнение этих авторов наиболее близко к предложенному нами способу оценки всех сторон алиментарной ГЛП. И успешно устранить содеянное пациентом можно не с согласия пациента, а только при больших усилиях с его стороны, при активации когнитивной биологической функции пациента и даже его интеллекта. Такие метаболические пандемии, как атеросклероз, атероматоз и ожирение, – патология несомненно соматическая, однако с когнитивной, интеллектуальной основой и с особой долей противоречия на ступенях филогенеза. Предложенный нами диагностический приём полностью соответствует филогенетической теории общей патологии. Тактика мониторингирования не содержит новых тестов, необходимости в них нет; она в полной мере соответствует биологическому постулату Э. Геккеля – каждая особь в онтогенезе своём повторяет основные этапы филогенеза всего живого.

Всеядным человек не является и биологически (в полном смысле) это невозможно. Ни одно животное не может утром оторвать от туши кусок мяса и, не жуя, проглотить его; а к вечеру длительно, часам собирать и часами пережевывать сено или сырые овощи. Все животные являются плотоядными, рыбающими в океане, или травоядными на суше. Медведь может длительно питаться только кашей; человек же не может питаться свежим, сырым мясом; потребляет он его в жареном и вареном виде. И медведю значительно проще при действии биологического принципа «голод не тетка» временно (филогенетически) адаптироваться под травоядного. Никакие отсроченные нарушения метаболизма ЖК при этом не разовьются. Если же человек станет адаптироваться к поеданию большего количества мясной пищи (афилогенетическая) адаптация, результатом этого станет атеросклероз, атероматоз и острый коронарный синдром [34].

Новый метод мониторингирования наиболее частых в клинике эпигенетически обусловленных типов ГЛП не исключает того, что возможны и врождённые нарушения ГЛП фенотипа IIб, фенотипа IV и фенотипа V [35]. Формирование ГЛП типа IV может быть и следствием нарушения секреции гуморальных медиаторов (гормонов) железами внутренней секреции [36]. Вместе с тем можно и при эпигенетических типах ГЛП констатировать изменения в генах [37], которые формируют процессы компенсации нарушенной биологической функции питания, учитывая первостепенную роль её *in vivo*. К тому

же, референсные интервалы для всех анализов, которые мы использовали в многофакторной оценке ГЛП, установлены в многоцентровых кооперативных протоколах и проверены при использовании мета-анализа [38, 39].

Экзогенны фактором ГЛП наиболее часто служит пища, богатая пальмитиновой ЖК; наиболее афизиологична говядина, в которой содержание пальмитиновой НЖК достигает 60%. Хотя в sn-2 ТГ говядины чаще этерифицирована пальмитиновая НЖК, в меньшей мере олеиновая МЖК, в sn-1 и sn-3 часто этерифицирована и олеиновая МЖК. То же можно видеть и в коровьем молоке, сливках, сметане и в сырах, в которых, в отличие от говядины, в sn-2 ТГ всегда этерифицирована пальмитиновая ЖК. Вторым фактором формирования ТГ как ПОП оказывается избыток в пище углеводов, которые гепатоциты в целях депонирования в адипоцитах превращают в пальмитиновую ЖК; формально пальмитиновую ЖК мы рассматриваем как «гидрофобную форму» глюкозы, оптимальную для депонирования в жировых клетках. Функционально важно, чтобы вся синтезированная гепатоцитами травоядных из экзогенной глюкозы пальмитиновая НЖК была вся при действии инсулина превращена в олеиновую НЖК. Только окисляя олеиновую МЖК, митохондрии в полной мере высокоэффективно нарабатывают энергию в форме макроэргического АТФ в количестве, которого достаточно для удовлетворения обеспечения реализации всех биологических функций *in vivo* [40]. В этом состоит один из важных аспектов биологического действия инсулина, в превращении плотоядных (рыбоядных) в океан в травоядные на суше, ком-им является и вид *Homo sapiens*.

Возвращение *Homo sapiens* (пациента) к филогенетическому травоядному питанию – основа профилактики атеросклероза, атероматоза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Это мнение отражено во многих клинических наблюдениях, кооперативных, эпидемиологических исследованиях и подтверждено данными мета-анализа [41-43]. Оценивая в динамике параметры постпрандиальной ГЛП, можно получать достоверную информацию относительно того, становится ли питание пациента более травоядным или диета все в большей мере сдвигается в сторону плотоядного питания. Дельная оценка даже короткого периода секреции энтероцитами ХМ, учёт особенностей гипертриглицеридемии в постпрандиальном периоде и увеличение ХС-ЛПНП, включая и содержание поли-ЭХС, даёт возможность комплексно оценить необходимые профилактические мероприятия, включая и метод электрофореза ЛП [Su]. Однако авторы не формируют из многих диагностических методов какие-то логические последовательности, тем более не принимают во внимание различия и единение фило- и онтогенеза. Это предстоит сделать, по большому счёту учитывая характер питания, особенности абсорбции экзогенных и синтеза эндогенных ЖК из глюкозы, а также функцию микробиоты толстого кишечника [44].

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3-10, 12, 15-39, 41-44 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологичного передания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 2: 68 – 79.
2. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация apoB-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 27-38.

11. Титов В.Н., Лисицын Д.М. *Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина*. М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2006.
13. Титов В.Н. *Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз*. М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2008.
14. Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Каба С.И., Кухарчук В.В. Липолиз в филогенетически ранних липопротеинах низкой плотности и более поздних липопротеинах очень низкой плотности; функция и диагностическое значение apoE и apoC-III. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(12): 4 – 14.
40. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Издательство «Наука»; 1979.

## REFERENCES

1. Titov V.N. Biological function of trophology (nutrition) and pathogenesis of metabolic syndrome - physiological overeating. Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 2: 68 – 79. (in Russian)
2. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoproteins of low and very low density. Algorithm for the formation of phenotypes of hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 27 - 38. (in Russian)
3. Mahalle N., Kulkarni M.V., Naik S.S., Garg M.K. Association of dietary factors with insulin resistance and inflammatory markers in subjects with diabetes mellitus and coronary artery disease in Indian population. *J. Diabetes. Complications*. 2014 Jul-Aug;28(4):536.
4. Kinoshita M., Kojima M., Matsushima T., Teramoto T. Determination of apolipoprotein B-48 in serum by a sandwich ELISA. *Clin. Chim. Acta*. 2005 Jan;351(1-2):115-20.
5. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin. Chim. Acta*. 2016;454:143 - 185.
6. Battula S.B., Fitzsimons Oю, Moreno Сю, Owens Дю, Collins P, Johnson Аю, Tomkin ГюН. Postprandial apolipoprotein B48-and B100-containing lipoproteins in type 2 diabetes: do statins have a specific effect on triglyceride metabolism? *Metabolism*. 2000; 49(8): 1049 - 54.
7. Zheng C., Khoo C, Furtado J, Ikewaki K, Sacks FM. Dietary monounsaturated fat activates metabolic pathways for triglyceride-rich lipoproteins that involve apolipoproteins E and C-III. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):272-81.
8. Drouin-Chatier J.P., Hogue J.C., Tremblay A.J., Bergeron J., Lamarche B., Couture P. The elevation of plasma concentrations of apoB-48-containing lipoproteins in familial hypercholesterolemia is independent of PCSK9 levels. *Lipids. Health. Dis*. 2017; 16(1): 119 - 26.
9. März W, Grammer T.B., Delgado G., Kleber M.E. Congenital disorders of lipoprotein metabolism. *Herz*. 2017; 42(5): 449 - 58.
10. Lewis G.F., Xiao C., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr. Rev*. 2015; 36(1): 131 - 47.
11. Титов В.Н., Лисицын Д.М. *Fatty acid. Physical chemistry, biology and medicine*. [Zhirnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsina]. Moscow-Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2006. (in Russian)
12. Sahin N., Akoh C.C., Karaali A. Lipase-catalyzed acidolysis of tripalmitin with hazelnut oil fatty acids and stearic acid to produce human milk fat substitutes. *J. Agric. Food. Chem*. 2005; 53(14): 5779 - 83.
13. Titov V.N. *Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis*. [Pervichnyi i vtorichnyi ateroskleroz, atheromatoz i atherotromboz]. Moscow-Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. (in Russian)
14. Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelushkina V.A., Kaba S.I., Kukharchuk V.V. Lipolysis in phylogenetically early low-density lipoproteins and later very low density lipoproteins; Function and diagnostic value of apoE and apo-III. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(12): 4 -14. (in Russian)
15. Gaudet D., Alexander V.J., Baker B.F., Brisson D., Tremblay



- K. Antisense Inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(5): 438 - 47.
16. Yamamoto M., Yamamoto M<sup>1</sup>, Oohashi T, Katoh N, Oikawa S. Increased serum concentration of apolipoprotein C-III and its greater distribution to chylomicrons than to the high-density lipoprotein fraction in a calf with hyperlipidemia. *J Vet Med Sci.* 2000 Oct;62(10):1033-9.
17. Takahashi T., Hirano T., Okada K., Adachi M. Apolipoprotein CIII deficiency prevents the development of hypertriglyceridemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism.* 2003; 52(10): 1354 - 9.
18. Gordts P., Nock R., Son N.H., Rammes B., Lew I., Gonzales J.C. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(8): 2855 - 66.
19. Klein R.L., McHenry M.B., Lok K.H., Hunter S.J., Le N.A., Jenkins A.J., Zheng D., Apolipoprotein C-III protein concentrations and gene polymorphisms in type 1 diabetes: associations with lipoprotein subclasses. *Metabolism.* 2004; 53(10): 1296 - 1304.
20. Ai M., Otokozawa S., Asztalos B.F., Ito Y., Nakajima K., White C.C., Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin. Chem.* 2010; 56(6): 967 - 76.
21. Olivieri O., Martinelli N., Girelli D., Pizzolo F., Friso S, Beltrame F. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced plasma thrombin generation. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(3): 463 - 71.
22. Hiukka A., Fruchart-Najib J., Leinonen E., Hilden H., Fruchart J.C., Taskinen M.R. Alterations of lipids and apolipoprotein CIII in very low density lipoprotein subspecies in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1207 - 15.
23. Ikeda H., Ikeda T. The ratios of apoC-III/apoC-II in normal full-term maternal bloods and their umbilical cord bloods. *Rinsho Byori.* 2001; 49(1): 45 - 50.
24. Larsson M., Vorrjö E., Talmud P., Lookene A., Olivecrona G. Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(47): 33997 - 40008.
25. Gracham M.J., Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 2013 May 24;112(11):1479-90.
26. Hommelberg P.P., Plat J. Sparks L.M., Schols A.M., van Essen A.L. Palmitate-induced skeletal muscle insulin resistance does not require NF-κB activation. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2011; 68(7): 1215 - 25.
27. Mihos C., Kolovou G.D., Mikhailidis D.P., Kovar J., Lairon D, Nordestgaard B.G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011; 9(3): 271 - 80.
28. Otokozawa S., Ai M., Diffenderfer M.R., Asztalos B.F., Tanaka A. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism.* 2009; 58(11): 1536 - 42.
29. Mahalle N.P., Garg M.K., Kulkarni M.V., Naik S.S. Differences in traditional and non-traditional risk factors with special reference to nutritional factors in patients with coronary artery disease with or without diabetes mellitus. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17(5): 844 - 50.
30. Serhan C.N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 101 - 37.
31. Stroes E., Moulin P., Parhofer K.G., Rebours V., Löhr J.M., Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl.* 2017; 23: 1 - 7.
32. Johansen C.T., Kathiresan S., Hegele R.A. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid. Res.* 2011; 52(2): 189 - 206.
33. Tani S., Matsumoto M., Nagao K., Hirayama A. Association of triglyceride-rich lipoproteins-related markers and low-density lipoprotein heterogeneity with cardiovascular risk: effectiveness of polyacrylamide-gel electrophoresis as a method of determining low-density lipoprotein particle size. *J. Cardiol.* 2014; 63(1): 60 - 8.
34. Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., Alexander V.J., Singleton W., Hughes S.G. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(23): 2200 - 6.
35. Pavlidis A.N., Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Petrou P.C., Cokkinos DV Postprandial metabolic heterogeneity in men with primary dyslipidaemia. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6(6): 879 - 86.
36. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Kostakou P.M., Bilianou H., Mikhailidis D.P. Primary and secondary hypertriglyceridaemia. *Curr. Drug. Targets.* 2009; 10(4): 336 - 43.
37. Ribalta J., Vallvé J.C., Girona J., Masana L. Apolipoprotein and apolipoprotein receptor genes, blood lipids and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003; 6(2): 177 - 87.
38. Ashavaid T.F., Kondkar A.A., Todur S.P., Dherai A.J., Morey J., Raghavan R. Lipid, lipoprotein, apolipoprotein and lipoprotein(a) levels: reference intervals in a healthy Indian population. *J. Atheroscler. Thromb.* 2005; 12(5): 251 - 9.
39. Sakurabayashi I., Saito Y., Kita T., Matsuzawa Y., Goto Y. Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay and effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 312(1-2): 87 - 95.
40. Shnol' S.E. *Physicochemical factors of biological evolution. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evolyutsii].* Moscow: Izdatel'stvo "Nauka"; 1979. (in Russian)
41. O'Keefe J.H., Carter M.D., Lavie C.J. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84(8): 741 - 57.
42. Kones R., Rumana U. Cardiovascular prevention: components, levels, early origins, and metrics. *Hosp. Pract (1995).* 2014; 42(3): 84 - 95.
43. Mihos C., Kolovou G.D., Mikhailidis D.P., Kovar J., Lairon D. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011; 9(3): 271 - 80.
44. Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J., Trinidad C., Bogardus C., Gordon J.I., Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(1): 58 - 65.

Поступила 01.08.17

Принята к печати 15.08.17