

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2017

УДК 612.123:547.295

Титов В.Н.

КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА – ОПТИМАЛЬНАЯ ФОРМА ЦИРКУЛЯЦИИ В КРОВИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ПЕРЕНОСА В ЛОКАЛЬНОМ ПУЛЕ СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ЗА ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИМ БАРЬЕРОМ

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

Не гематоэнцефалический барьер непроницаем для длинноцепочечных насыщенных, мононенасыщенных жирных кислот (ЖК). Эти ЖК слишком гидрофобны для переноса в гидрофильной спинномозговой жидкости при малом количестве альбумина белка-переносчика. Оптимальной транспортной формой для спинномозговой жидкости служат С4 ЖК, физико-химические параметры их оптимальны для переноса в столь гидрофильной межклеточной среде. Гидрофильность β-гидроксибутирата выше, чем ацетоацетата; он и доминирует в спинномозговой жидкости. На ступенях филогенеза гепатоциты вынужденно сформировали пул ЖК для обеспечения нервных клеток С4 ЖК – кетоновыми телами (КТ). На ранних ступенях филогенеза нейроны и астроциты для окисления в митохондриях и образования АТФ используют ацетил-КоА, который образуют из пирувата, из глюкозы. Из пула спинномозговой жидкости они поглощают КТ – субстрат для синтеза в нейронах более длинноцепочечных ЖК. Эти структуры из липидов обусловили реализацию когнитивной биологической функции нервной системы: позиционирование особи во внешнем окружении, единение метаболизма при действии внешних факторов и механизмов регуляции in vivo, формирование единого метаболизма на 3-м уровне относительного биологического совершенства. КТ – форма векторного переноса субстратов для построения структур центральной нервной системы при оптимальной доступности in vivo глюкозы. Кроме физиологического субстрата – глюкоза → пирувата, нейроны и астроциты для наработки энергии могут компенсаторно, ограниченно окислять и ацетил-КоА, который митохондрии образуют из КТ. Как и в гломерулах нефрона, параметры активной фильтрации при действии гидродинамического давления в артериолах мышечного типа сочетаются с механизмами обратной связи. Факторы регуляции оптимального давления спинномозговой жидкости в желудочках мозга: а) гидродинамическое давление в артериолах мышечного типа хориоидных сплетений паутинной оболочки головного мозга и б) регуляторное действие локального, гуморального каскада протеаз в сообществе клеток: проренин → ренин → ангиотензин-I → ангиотензинпревращающий фермент (АТФ) → ангиотензин-II. На ступенях филогенеза клетки плотоядных (Carnivore) отработали биохимические реакции глюконеогенеза из КТ, из ацетил-КоА, а травоядные (Herbivore) сформировали липогенез из глюкозы, из пирувата, из ацетил-КоА. В филогенезе предшественниками соматических клеток являются археи: в митохондриях они нарабатывают АТФ из С4 ЖК – КТ. Предшественники клеток нервной ткани – фотосинтезирующие автотрофы; митохондрии их нарабатывают АТФ из пирувата, из глюкозы и афизиологично из кетоновых тел.

Ключевые слова: кетоновые тела; спинномозговая жидкость; гематоэнцефалический барьер; глюкоза; жирные кислоты.

Для цитирования: Титов В.Н. Кетоновые тела – оптимальная форма циркуляции в крови жирных кислот для переноса в локальном пуле спинномозговой жидкости за гематоэнцефалическим барьером. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (7): 388-399. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-388-399>

Titov V.N.

THE KETONE BODIES AS AN OPTIMAL FORM OF CIRCULATION OF FATTY ACIDS IN BLOOD FOR TRANSFERRING IN LOCAL POOL OF SPINAL FLUID BEHIND HEMATOENCEPHALIC BARRIER

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

The hematoencephalic barrier is impermeable for long-chained saturated and mono-unsaturated fatty acids. These fatty acids are too hydrophobic for transporting in hydrophilic spinal fluid at small amount of albumin protein-carrier. The optimal transport form for spinal fluid is fatty acids C4 because their physical chemical parameters are optimal for transporting in such a hydrophilic inter-cellular medium. The hydrophily of β-hydroxybutyrate is higher than acetoacetate; and it is dominating in spinal fluid. At the stages of phylogenesis, hepatocytes forced formed a fatty acids pool to supply nervous cells fatty acids C4 with ketone bodies. At early stages of phylogenesis, neurons and astrocytes use acetyl-CoA for oxidation and formation of ATP in mitochondria that is formed from pyruvate, glucose. They absorb substrate of ketone bodies from the pool of spinal fluid for synthesis in archaen: in mitochondria they produce ATP from C4 fatty acids – ketone bodies. Predecessors of somatic cells are archaen: autotrophic photosynthesizing archaen; mitochondria of them produce ATP from pyruvate, from glucose and aphysiologically from ketone bodies.

The parameters of active filtration under effecting of hydro-dynamic pressure in arterioles of muscular type are combined with feedback mechanisms as in glomeruli of nephron.

The factors of regulation of optimal pressure of spinal fluid in ventricles of the brain are: a) hydrodynamic pressure in arterioles of muscular type of choroid plexuses of arachnoid of brain and b) regulative action of local humoral cascade of proteases in crenosis of cells: prorenin–renin–angiotensin-I–angiotensin converting enzyme–angiotensin-II. At the stages of phylogenesis, the cells of carnivores developed biochemical reactions of gluconeogenesis from ketone bodies, acetyl-CoA and herbivores developed lipogenesis from glucose, pyruvate and acetyl-CoA. In phylogenesis, archea are precursors of somatic cells; they develop angiotensin converting enzyme from fatty acids C4–ketone bodies in mitochondria. The precursors of cells of nervous tissue are photosynthesis autotrophs; their mitochondria develop angiotensin converting enzyme from pyruvate, glucose and aphysiologically from ketone bodies.

Key words: ketone bodies; spinal fluid; hematoencephalic barrier; glucose; fatty acids

For citation: Titov V.N. The ketone bodies as an optimal form of circulation of fatty acids in blood for transferring in local pool of spinal fluid behind hematoencephalic barrier. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (7): 388–399. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-388-399>*

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 10.03.2017
Accepted 20.03.2017

Кетоновые тела (КТ) – специфичный, не запасенный в цитоплазме жировых клеток, а циркулирующий в кровотоке компенсаторный пул C4 (4 атома углерода) жирных кислот (ЖК); в их состав входят: ацетоацетат (диацетат), β-гидроксибутират (окисленный метаболит C4 масляной ЖК) и ацетон. Метаболизируют кетоновые тела все организмы: эукариоты и прокариоты, археи – анаэробные экзотрофы, фотосинтезирующие аэробы автотрофы, все многоклеточные и млекопитающие с самых ранних ступеней филогенеза. Синтезируют КТ только гепатоциты из ацетил-КоА (из активированной уксусной кислоты) – конечного продукта β-окисления ЖК в митохондриях. Кровоток переносит кетоновые тела к клеткам всех тканей; последние: а) окисляют КТ в матриксе митохондрий с образованием АТФ, воды и CO₂; б) КТ служат субстратом в синтезе длинноцепочечных C16–C18 ЖК; а возможно, и компенсаторном синтезе глюкозы как один из вариантов глюконеогенеза [1].

В физиологичных условиях содержание КТ в плазме крови пациентов незначительно, менее 0,5 ммоль/л. При патофизиологичных состояниях (длительное голодание, интенсивная физическая нагрузка, сахарный диабет 1-го типа) содержание кетоновых тел повышается более значительно, до 3–20 ммоль/л. Кетонемия, ацетонемия формируется в ситуациях, когда митохондрии гепатоцитов синтезируют КТ больше, чем клетки *in vivo* их поглощают и метаболизируют. Клетки используют КТ как субстрат для окисления в митохондриях, для синтеза АТФ и как ранний на ступенях филогенеза гуморальный медиатор в поддержании баланса субстратов для выработки энергии. Кетоновые тела – субстрат для выработки энергии (синтеза АТФ) в скелетных миоцитах, эпителии почек и эндокринных железах. Одновременно КТ исполняют и функцию гуморального медиатора в реакции обратной связи в физиологичных биологичских реакциях голодания и пресыщения пищей [2] при реализации когнитивной биологичской функции.

Кетоновые тела как гуморальный медиатор механизма обратной связи могут предотвращать мобилизацию излишнего количества ЖК из жировых клеток. При голодании КТ служат компенсаторным источником энергии для всех клеток центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Гепатоциты, синтезируя КТ, сами в качестве субстра-

та окисления в митохондриях их не используют; клетки печени не располагают необходимыми ферментами. В клетках тканей β-оксимасляная кислота окисляется до ацетоуксусной кислоты, которая активирована в реакции с тио-эфиром коэнзимом-А; в конечном итоге образуется активная форма ацетата – ацетил-КоА. При декарбоксилировании ацетоацетата и β-гидроксибутирата образуется ацетон [4].

Медицина – часть общей биологии. Как и биология, медицина – наука историческая. И, согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии [5], чтобы разобраться в этиологии и патогенезе метаболических пандемий, наиболее широко распространенных в настоящее время в популяции заболеваний, необходимо совершить экскурс в давно прошедшие времена жизни одноклеточных организмов. Метаболических пандемий, болезней цивилизации, в настоящее время 7: атеросклероз и атероматоз (1); метаболическая (эссенциальная) артериальная гипертензия (2); синдром резистентности к инсулину (3); метаболический синдром (4); ожирение (5); неалкогольная жировая болезнь печени (6) и эндогенная гиперурикемия (7). Сложность подобного изложения, экскурса в далекое прошлое состоит в том, что, имея небольшое число достоверных фактов, все остальное, прошедшее миллионами лет ранее, приходится додумывать; на этом пути возможны разные субъективные «воспоминания» о прошлом.

Археи и автотрофы в третьем мировом океане; сходство и функциональные различия. В течение миллионов лет в глубинах океана в отсутствии O₂ жили, развивались анаэробные экзотрофы археи; потребность в энергии они покрывали за счет синтеза в митохондриях АТФ, потребляя в качестве субстратов экзогенный C2 ацетат, C4-ацетоацетат. Миллионами лет позже, когда содержание органических веществ стало оптимальным и в поверхностных слоях океана, освещенных солнцем, в течение миллионов лет сформировались иные одноклеточные – автотрофы, используя энергию солнца, кванты света, физико-химические способности хлорофилла и реакции фотосинтеза, они из CO₂ и H₂O начали синтезировать глюкозу – C₆H₁₂O₆; синтез сопровождало освобождение O₂. Все потребности в энергии автотрофы покрывали за счет метаболизма глюкозы, которую они

синтезировали и подвергали биохимическим реакциям, начиная с гликолиза.

Митохондрий автотрофы не имели; они нарабатывали оптимальное количество АТФ, используя реакции брожения глюкозы с образованием этилового спирта. Совместное существование в океане анаэробных, одноклеточных экзотрофов архей с окислением в митохондриях ЖК в условиях формирования атмосферы O_2 и одноклеточных аэробных автотрофов, которые для обеспечения энергией использовали метаболиты глюкозы, не окисляли ЖК, при отсутствии митохондрий, становилось все более проблематичным.

Историческим выходом из положения стал процесс симбиотического их слияния (обоюдный экзоцитоз), анатомическое и функциональное единение анаэробных архей и аэробных автотрофов. Образовавшиеся симбионты сохранили особенности метаболизма органелл архей и автотрофов, включая и специфичность используемых ими субстратов для выработки АТФ. Симбионты приватизировали митохондрии со всем их геномом; за миллионы последующих лет функция митохондрий стала аэробной. В течение веков симбионты приватизировали и модернизировали аэробные митохондрии, при этом ацетил-КоА, который симбионты окисляли в матриксе митохондрий, одни симбионты синтезировали из ЖК, а другие – из глюкозы. Митохондрии бывших автотрофов для выработки АТФ поглощали пируват; его из глюкозы и лактата в цитоплазме нарабатывали ферментные системы в пируватдегидрогеназном комплексе и далее окисляли митохондрии в матриксе с образованием АТФ. Изначально симбионты различались тем, что у потомков архей митохондрии синтезировали АТФ из ацетил-КоА, который они образовывали из ЖК.

Из субстратов неживой природы, из ацетата (ацетоацетата) минерального происхождения экзотрофы архей синтезировали в реакциях восстановления длинноцепочечные ЖК. ЖК из нефти, вероятно, были тоже востребованы экзотрофами археями на ранних ступенях филогенеза. Согласно методологическим приемам общей биологии, науки, которая, по сути, историческая, каждое новое приобретение на ступенях филогенеза сопровождается утратой части прежних возможностей. Происходит это одновременно с формированием новых, более сложных физико-химических и биохимических систем.

Функциональная гетерогенность потомков архей (соматические клетки) и потомков автотрофов (нервные клетки). За миллионы лет сформировать однородную популяцию одноклеточных симбионтов из ранних в филогенезе архей и поздних на ступенях филогенеза фотосинтетических автотрофов так и не получилось. Уже к моменту симбиотического слияния архей и автотрофы сформировали и довели до совершенства: а) специфичное действие гуморальных медиаторов регуляторов метаболизма, которые археи сформировали (синтезировали) из экзогенных субстратов, и б) эндогенный синтез *in situ de novo* гуморальных, биохимических медиаторов, начальная регуляция которыми заложила основу формирования далеких предшественников, будущих нейронных сетей [6, 7]. Энергетическая основа их – регуляция физико-химического фотосинтеза глюкозы из углекислого газа и воды.

Достижения потомства экзотрофов архей реализованы в метаболизме разных эндогенных субстратов из экзогенных предшественников; со временем ими стали не только ацетат и ацетоацетат, как это было до симбиоти-

ческого слияния, а все экзогенное, что мы характеризуем словом «эссенциальное». Эссенциальными являются, в частности, все полиеновые ЖК (ω -3 С20:5 эйкозопентаеновая, С22:6 докозагексаеновая и ω -6 С20:4 арахидоновая ПНЖК) и синтезированное из них семейство биологически активных эйкозаноидов, включая гуморальные медиаторы простагландины, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и резольвины [8, 9].

Достижения потомства автотрофов реализованы в том, что первичные гуморальные медиаторы, которые регулировали у автотрофов процессы многоэтапного физико-химического фотосинтеза глюкозы *de novo*, – начальные образования внутриклеточных структур. Они по прошествии миллионов лет стали основой формирования нервной системы, органов зрения, длительно становления элементов когнитивной биологической функции. Изначально внутриклеточные органеллы автотрофов были прародителями тех структур, которые через миллионы лет инициировали синтез будущих нейрогуморальных медиаторов ядрами гипоталамической области головного мозга, эпифизом, нейро- и адреногипофизом. В конце концов при дифференцировании в течение миллионов лет жизни одноклеточных симбионтов экзотрофов ↔ автотрофов все-таки произошло дифференцирование их на клетки соматических тканей и клетки нервной ткани.

Согласно филогенетической теории общей патологии, произошло это, можно полагать, не на аутокринном (клеточном) уровне, не на 1-м уровне относительного биологического совершенства. Осуществлено это миллионами лет позже, на 2-м уровне биологического совершенства, в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток, которые явились (являются) структурными и функциональными единицами каждого из органов *in vivo*. Так, парные органы почки, которые оставляют всего-то $\approx 0,7\%$ массы тела человека, оказались структурным и функциональным сочетанием десятков тысяч ПС – нефронов. Исполняют они единую биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию экскреции, поддержания «чистоты» межклеточной среды многоклеточного организма.

Дифференцирование соматических и нервных клеток на 2-м уровне относительного биологического совершенства. Как следует из филогенетической теории общей патологии, когда развитие одноклеточных достигло апогея 1-го уровня относительного биологического совершенства, клетки стали образовывать ПС функционально разных клеток – ранние прообразы будущих многоклеточных организмов. Каждое из ПС включает три разных пула клеток: а) пул специализированных клеток, которые определяли функцию ПС; б) локальный перистальтический насос – артериолу мышечного типа; он осуществляет перфузию клеток ПС межклеточной средой, и в) пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); они реализуют все «коммунальные» проблемы ПС, биологические функции гомеостаза, трофологии, включая и функцию эндоэкологии, взаимоотношения с перфузионной, межклеточной средой и связи с иными ПС *in vivo* в плане формирования будущих органов.

На определенном этапе формирования ПС, организации их в анатомически очерченные органы, при координации отдельных функционально схожих, но структурно разных ПС потомки автотрофов стали активно развигивать те зачатки регуляции, которыми обладает каждая из клеток ПС со времени физико-химических процессов

фотосинтеза глюкозы. При этом в пуле РСТ в ПС началась активная дифференцировка клеток, которые осуществили синтез гуморальных, гормональных медиаторов. Действие гормонов в отличие от паракринного влияния гуморальных медиаторов не распространено в рамках одного ПС, а захватывает несколько, порой не рядом расположенных ПС. Это требует реализации иных способов передачи гуморального сигнала в аспектах взаимоотношения ПС и органов.

Трудно предполагать, как скоро и какими конкретными методами на ступенях филогенеза эти превращения были совершены. Дальние потомки ранних в филогенезе автотрофов, сохраняя регуляцию сложных физико-химических процессов фотосинтеза глюкозы, стали в ПС среди массы потомков архей формировать группы потомков автотрофов с развитой регуляцией метаболизма. При этом потомки архей и автотрофов сохранили различия в метаболизме и субстратах синтеза митохондриями АТФ. У потомков архей митохондрии окисляют ацетил-КоА, образованный в матриксе из экзогенного ацетата, диацетата, из ЖК. Одновременно потомки автотрофов в матриксе митохондрий метаболизируют тоже ацетил-КоА, но образован он *in vivo* не из ЖК, а из пирувата, из глюкозы.

Согласно филогенетической теории общей патологии, новый фактор регуляции метаболизма (гуморальный, нервный, электрический), сформированный на ступенях филогенеза, логично надстраивается над более ранними в филогенезе факторами, активно с ними взаимодействует, но отменить действие раннего в филогенезе гуморального медиатора более поздний, даже нервный регулятор, не может. Этот методологический прием называют также фактором необратимости; фактором векторного совершенствования метаболизма. В принципе организм не может даже отчасти вернуться к тому состоянию, в котором пребывали далекие его предки.

Со временем на ступенях филогенеза в пуле РСТ в составе ПС произошло обособление клеток – потомков автотрофов и длительное становление ставшей для них основной функцией регуляции метаболизма. Действие их распространилось на многие ПС, а позже и на органы. Расположились пулы регуляторных клеток друг от друга на большом по сравнению с размерами ПС расстоянии; основу их, как и прежде, составляла филогенетически ранняя гуморальная регуляция. Со временем *in vivo* на 2-м и 3-м уровнях относительного биологического совершенства *in vivo* в органах, системах органов и на уровне организма произошли наиболее значимые анатомические и функциональные изменения. При этом клетки РСТ в ПС – потомки эндотрофов сформировали варианты централизации регуляции всех ПС клеток, органов и систем органов; произошло это на 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма.

Формирование эндотрофами дистальных и проксимальных структур нервной системы. В течение миллионов лет на ступенях филогенеза, мы полагаем, строение организма можно сравнить со структурой федеративного, регионального государства – много децентрализованных локусов регуляции и столь же много дублирующих структур. Какие события, какие формы инициации стали доминирующими, сказать трудно; но на ступенях филогенеза, которые предшествовали становлению 3-го уровня относительного биологического совершенства, регуляция на уровне организма, произошла централиза-

ция всех структур, которые ранее отдельно реализовали одни и те же биологические функции и биологические реакции в регионах *in vivo*.

В результате структурной реорганизации в филогенезе потомки автотрофов, которые первыми сформировали специфичные клетки нервной ткани в ПС, в дистальном направлении распространились по всему организму. Проксимально же они сконцентрировались в образованиях, которые через миллионы лет послужили основой формирования ЦНС; в первую очередь головной мозг стал совершенствовать когнитивную биологическую функцию. Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, когнитивная функция – позиционирования особи (организма) в среде обитания, единения функции внутренней и внешней сред; только это и обеспечивает выживание особи и вида.

Эти условия: а) адаптация организма к действию далеко не позитивных факторов внешней среды; б) выстраивание единой регуляции органов и систем органов на уровне организма; в) общение с другими особями вида *Homo sapiens*; г) контакты с иными видами животных и мн. др.; д) формирование на основе когнитивной биологической функции более социальной, нежели биологической способности интеллекта. Централизованные же пулы нервных клеток в каждом из ПС всех органов и тканей *in vivo* сформировали нервные синапсы – дистальные окончания аксонов вегетативной (симпатической, парасимпатической) нервной системы. Необходимость в формировании нервных синапсов обусловлена тем, что вновь специализированные нервные клетки начали генерировать и проводить по аксонам не гуморальный, а электрический сигнал.

Одновременно более ранние в филогенезе клетки, в частности гладкомышечные, не воспринимают регуляторные электрические импульсы. Это стало причиной того, что перед каждой клеткой, которая получает сигнал по аксонам вегетативной нервной системы, расположен специфичный для симпатической или парасимпатической системы нервный синапс. В нем *in situ* проходит преобразование электрического, нервного импульса, пришедшего по аксону, в синтезируемый *ex tempore* гуморальный медиатор; только его и воспринимают ранние в филогенезе клетки исполнительных органов, реализуя при этом рецепторный эндочитоз.

Становление биологической функции локомоции, движения особи за счет реципрокного сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов, инициировало формирование спинного мозга и нервных проводников, которые синхронно управляют функцией мышечного аппарата. Поскольку на ступенях филогенеза образование поперечнополосатых миоцитов произошло позднее, чем гладкомышечных клеток, скелетные миоциты сами воспринимают электрические сигналы; необходимости в синапсах для них не стало.

На ступенях филогенеза централизация нервных клеток, сформированных изначально в децентрализованных пулах РСТ в каждом из ПС, была, вероятно, не единственной. Децентрализованными *in vivo*, более вероятно, были и пулы нефронов, которые формировали изначально *in vivo* многочисленные «первичные» почки, становление которых проходило в тесном контакте с первичными клетками нервной системы. Трудно понять, как это происходило, что было иницирующим посылом централизации; в то же время общая биология сохранила свидетельства того, что реально происходило ранее.

Расположение «функциональных сегментов» по длине нефрона определено, мы полагаем, очередностью формирования их структур и функций в филогенезе. Более ранние на ступенях филогенеза функции нефрона расположены дистально; более поздние в филогенезе – проксимально, порой сразу за гломерулой с ее функцией регуляции биологической реакции экскреции, фильтрации, формирования первичной мочи.

Выраженное сходство физико-химических параметров первичной мочи (гломерулярного фильтрата плазмы крови) и спинномозговой жидкости у всех видов животных; у *Homo sapiens* тоже.

Большая удаленность мест синтеза гуморальных медиаторов в ядрах гипоталамуса (вазопрессин, окситоцин) и приложения регуляторного действия на аквапорины, локализованные в дистальном отделе нефрона, перед собирательными трубочками почек и лоханкой.

Формирование гематоэнцефалического барьера на 2-м и 3-м уровнях относительного биологического совершенства. На 2-м и 3-м уровнях относительного биологического совершенства, можно полагать, происходили эволюционно-революционные преобразования *in vivo*. Это было превращение федерального построения, более раннего в филогенезе организма со многими центрами регуляции метаболизма, в централизованную систему. В условиях единой нервной системы образовались новые варианты регуляции биологических функций и биологических реакций. При действии медиаторов нервной ткани, нейросекретов ядер гипоталамической области, произошла централизация гуморальной, гормональной регуляции биологических функций и биологических реакций: образовалась система желез внутренней секреции, эндокринная система [10].

В течение миллионов лет до централизации все гуморальные, гормональные медиаторы (кроме инсулина) синтезировали и секретировали пулы клеток РСТ в каждом ПС, начиная со 2-го уровня относительного биологического совершенства. Столь же выраженные изменения, мы полагаем, претерпела структура и иных органов, в частности почек. Все эти процессы сопровождала обостренная гибель клеток; происходило это, более вероятно, по типу запрограммированного апоптоза, аутофагической гибели клеток с аутолизом клеточных органелл [11, 12].

При гибели клеток *in vivo* митохондрии освобождали в межклеточную среду активные формы кислорода (АФК) и метаболиты клеточных органелл [13]. Активация липолиза (гидролиза ТГ) в цитоплазме жировых клеток повышала в межклеточной среде концентрацию: а) ЖК в форме индивидуальных полярных НЭЖК, ассоциированных с альбумином и б) свободных ЖК, которые спонтанно формируют мицеллярные формы [14]. В межклеточной среде постоянно циркулируют многие протеины из цитоплазмы клеток, физиологично денатурированные протеины, члены семейства глобулинов, липопротеины, про- и противовоспалительные цитокины, иммунные комплексы, катаболиты и гуморальные медиаторы.

Циркулируют в межклеточной среде и многочисленные флогены – эндогенные инициаторы биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления; они реализуют поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*. Флогены малой молекулярной массы (< 70 килодальтон, кДа, молекулярной массы альбумина) убирает из межклеточной среды ПС

нефронов при реализации биологической реакции экскреции. Флогены большой мол. массы утилизируют *in situ* оседлые (резидентные) макрофаги в каждом из ПС, реализуя биологическую реакцию воспаления. Воспаление *in vivo* макрофаги реализуют столь же ежедневно, как и биологическую реакцию экскреции в нефронах.

На ступенях филогенеза в период централизации *in vivo* биологических функций и биологических реакций физико-химические параметры межклеточной среды (при незамкнутой системе кровообращения) были столь не похожи на условия поверхностных слоев мирового океана, в которых сформировались автотрофы, прародители нервных клеток. Одновременно эти условия явно соответствовали среде обитания экзотрофов в глубинах мирового океана. Мы полагаем, что физико-химически гетерогенный состав локального, внутрисосудистого пула межклеточной среды при замкнутой системе кровообращения можно рассматривать как исторический отпечаток условий жизни плотоядных животных в глубинах мирового океана.

Мы полагаем также, что историческим отпечатком условий жизни автотрофов, прародителей клеток нервной ткани в поверхностных слоях 3-го мирового океана, служит фильтрат внутрисосудистого пула межклеточной среды, который в нефроне профильтрован через базальную мембрану гломерул и электростатическую структуру фильтрации между ножками подоцитов. На всех ступенях филогенеза тесная ассоциация нервных клеток со структурами ПС нефронов состоит в том, что фильтрат гломерул – первичная моча – *in vivo* является самой близкой к оптимальной среде начала жизни автотрофов, предшественников нервных клеток; она оптимальна и для функции *in vivo* всей нервной системы, включая ЦНС.

Можно полагать, что в условиях регионального построения организма и децентрализации биологической функций и биологических реакций локально функционировали: а) многие ограниченные пулы нефронов; б) рядом расположенные пулы первичной мочи → образ спинномозговой жидкости (ликвора) и в) окружающие их, более вероятно одноклеточные, барьеры из пограничных клеток нервной ткани. И только миллионами лет позже они сформировали реально бислойный гематоэнцефалический барьер – астроциты:эндотелий [15]. Миллионами лет *in vivo* микропулов спинномозговой жидкости было много; они всегда ассоциированы со структурами нефронов. При централизации структур головного мозга нервные клетки, мы полагаем, впервые сформировали свой, 2-й *in vivo* биологический фильтр.

Регуляция физиологического давления в спинномозговой жидкости. Локализованный в структурах хориоидного сплетения, в паутинной оболочке головного мозга, биологический фильтр, согласно филогенетической теории общей патологии и методологическому приему единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, функционирует по образу и подобию системы фильтрации в гломерулах нефрона. Общий объем спинномозговой жидкости взрослого человека составляет 140–270 мл. Ликвор образуется в результате активной фильтрации, формирования спинномозговой жидкости в клетках сосудистых сплетений паутинной оболочки из плазмы крови. Он заполняет полость 4 желудочков головного мозга и окружает все аксоны, до тех пор пока их окружает швановская оболочка из ФЛ, из сфингомие-

линов. Ежесуточно биологический фильтр при действии локального гидродинамического давления в дистальных отделах артериального русла, в артериолах мышечного типа, профильтровывает 600–700 мл плазмы крови; обновление пула ликвора происходит 3–4 раза в сутки.

Как и в гломерулах нефрона, параметры активной фильтрации при действии гидродинамического давления в артериолах мышечного типа в ПС регулируют механизмы обратной связи. Факторы, которые поддерживают оптимальное давление спинномозговой жидкости в желудочках мозга: а) гидродинамическое давление в локальных артериолах мышечного типа хориоидных сплетений паутинной оболочки головного мозга и б) регуляторное действие локального, гуморального каскада протеаз в ПС клеток: проренин → ренин → ангиотензин-I → ангиотензинпревращающий фермент → ангиотензин-II.

Физиологично фильтрацию спинномозговой жидкости *in vivo* инициирует гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа, биологические реакции эндотелийзависимой вазодилатации и метаболизм ↔ микроциркуляция. В плане же биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, фильтрацию усиливает повышение артериального давления в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа. Уменьшает поступление ликвора в пул спинномозговой жидкости гуморальная сигнализация с барорецепторов головного мозга. ПС головного мозга активируют синтез ангиотензина-II; последний по механизму обратной связи спазмирует афферентные (подобно структуре нефрона) артериолы хориоидного сплетения оболочки головного мозга. В 1903 г. приведено описание синдрома Кушинга, согласно которому повышение артериального давления в сонной артерии быстро инициирует понижение внутричерепного давления в пуле спинномозговой жидкости.

Не гематоэнцефалический барьер, не бислой астроциты: эндотелий препятствует вхождению в ликвор длинноцепочечных ЖК. Важным, мы полагаем, является то, что гематоэнцефалический барьер разделяет два пула клеток, которые сформировались на ранних и поздних ступенях филогенеза. Они отличаются, в частности, субстратами, которые используют для покрытия потребностей клеток в энергии при наработке митохондриями АТФ.

Все функционально разные соматические клетки, потомки ранних в филогенезе экзотрофов архей, располагаются *in vivo* в едином пуле межклеточной среды. В качестве субстратов для окисления в митохондриях, для наработки АТФ клетки используют короткоцепочечные С4–С10 и более длинные С16–С18 ЖК.

Все нервные клетки, потомки поздних в филогенезе автотрофов, используют при окислении в митохондриях, для наработки АТФ образованную в цитоплазме пировиноградную кислоту (пируват) после завершения гликолиза экзогенной и эндогенно синтезированной глюкозы. Единственным субстратом для наработки АТФ митохондриями нервных клеток на протяжении филогенеза является глюкоза [16].

Создается впечатление, что все соматические клетки *in vivo* обеспечивают себя энергией, используя вариант метаболизма, свойственный плотоядным животным. Одновременно клетки за гематоэнцефалическим барьером – нервные клетки – обеспечивают себя энергией за

счет метаболизма глюкозы, как это происходит у травоядных животных. При этом формирование гипогликемии в межклеточной среде, гликопении в цитоплазме нейронов, кетоза и кетоацидоза в межклеточной среде нарушает функциональную активность НС и головного мозга [17]. Можно полагать, что формирование гематоэнцефалического барьера – облигатное условие становления и совершенствования ЦНС [18].

Кетоз – физиологичное повышение содержания в межклеточной среде КТ; кетоацидоз – афизиологичное, более значительное повышение содержания КТ с развитием метаболического ацидоза, понижением рН при диссоциации кетонных тел и накоплении протонов. Кетоз и кетоацидоз формируются при гипогликемии в спинномозговой жидкости, недостатке в нейронах пировиноградной кислоты для синтеза митохондриями АТФ. При гипогликемии, при действии механизмов обратной связи с уровня гипоталамических ядер головного мозга гепатоциты физиологично активируют биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации, последовательно: биохимические реакции гликогенолиза; глюконеогенеза и патофизиологично усиливают образование гепатоцитами КТ.

Из спинномозговой жидкости КТ поглощают нервные клетки с целью заместить недостаток глюкозы, пировиноградной кислоты в митохондриях для образования АТФ. Однако митохондрии нейронов активно синтезируют АТФ при окислении ацетил-КоА, образуемого из пирувата, но явно медленно образуют и окисляют ацетил-КоА, который образуют из КТ, из ЖК [19]. Замещение *in vivo* недостатка глюкозы в клетках НС избыточным количеством кетонных тел обоснованно рассматривать как реакцию патологической компенсации. Вероятно, это действительно происходило на ступенях филогенеза в потомстве автотрофов и на ранних этапах онтогенеза НС [20]; проявляется это и позже в условиях недостатка энергии при синтезе АТФ из пирувата.

И нарушенную функцию потомства «травоядных» автотрофов не могут заместить биохимические реакции «плотоядных» архей. У детей с врожденной патологией пируватдегидрогеназного комплекса блокадой превращения пировиноградная кислота → ацетил-КоА и окисления в митохондриях, применение кетогенной диеты, повышение концентрации β-гидроксибутирата до 3 ммоль/л, проявляю позитивное клиническое действие; оценивают его на основании тестирования когнитивной биологической функции [21]. При нарушениях кровообращения головного мозга, ишемии нейронов необходимо в первую очередь нормализовать *in vivo* метаболизм глюкозы [22, 23].

И не гематоэнцефалический барьер непроницаем для длинноцепочечных МЖК и НЖК; вероятно, можно использовать для транспорта через бислойный барьер и CD36 транслоказы ЖК [24]. Основные трудности состоят в том, что: а) длинноцепочечные ЖК слишком гидрофобны для гидрофильной спинномозговой жидкости и б) в ней мало переносчиков к клеткам ЖК. В ликворе низко содержание липитранспортных молекул альбумина, у взрослого человека 150–450 мг/л. В итоге альбумин спинномозговой жидкости составляет лишь 2% содержания липидтранспортного белка в плазме крови. Из локального пула внутрисосудистой среды в спинномозговую жидкость молекула альбумина при реализации биологической реакции транцитоза «добирается» в течение суток. Транспортной формой в пуле спинно-

мозговой жидкости стали ЖК, которые по параметрам гидрофобности оптимальны для переноса в столь гидрофильной межклеточной среде. Физико-химические параметры гидрофильности спинномозговой жидкости и гидрофобности ЖК «определили», что оптимально это ЖК с длиной не более чем С4, молекула масляной ЖК, бутирата.

На ступенях филогенеза это вынудило гепатоциты сформировать специфичный пул ЖК для обеспечения нервных клеток С4 ЖК; их только и можно переносить в спинномозговой межклеточной среде. Согласно биохимическим реакциям, которые сформировались на ранних ступенях филогенеза, нейроны и астроциты для метаболизма в митохондриях и образования АТФ используют ацетил-КоА, который они образуют из глюкозы ликвора. Одновременно из пула спинномозговой жидкости они используют КТ как субстрат для восстановления в нейронах, в синтезе более длинноцепочечных, в том числе и специфичных для ЦНС – С38 ЖК с 12 двойными связями. Полагают, эти структуры обусловили способность животных реализовать когнитивную биологическую функцию, позиционирование особи в окружающей среде, формирование структурных основ памяти. В дальнейшем они послужили морфологическим субстратом становления в большей мере социальной функции интеллекта.

Бислойные структуры, которые окружают иные локальные пулы межклеточной среды, имеют поры ≈65 ангстрем; они проницаемы для ионов и воды. Подобные поры в гематоэнцефалическом барьере имеют размеры в 7 ангстрем; они проницаемы для воды и относительно непроницаемы для ионов. Поэтому объем ликвора головного мозга зависит от осмотического градиента в большей мере, чем онкотического. Гематоэнцефалический барьер формирует монослой эндотелия; далее расположен ферментативный барьер; энзимы его реализуют детоксикацию потенциально небезопасных для нейронов веществ. Второй слой клеток – астроциты, глиальные клетки нервной ткани, реализуют биологические функции трофологии, гомеостаза, биологическую функцию эндозологии и адаптации.

Несмотря на низкую проницаемость гематоэнцефалического барьера, в нем функционируют механизмы преодоления его как гидрофильными, так и липофильными веществами. Селективность гематоэнцефалического барьера обусловлена спецификой механизмов транспорта. На мембране эндотелия капилляров располагаются многие рецепторы, которые связывают специфичные лиганды и реализуют далее биологическую функцию кавеолярного трансцитоза. Периваскулярные макрофаги, которые перемежаются с астроцитами, способны осуществить перенос многих субстратов через, казалось бы, интактный гематоэнцефалический барьер [25].

На ступенях филогенеза плотоядные (*Carnivore*) отработали биохимические реакции глюконеогенеза из КТ, из ацетил-КоА, а травоядные (*Herbiwore*) сформировали липогенез из глюкозы, из пирувата, тоже из ацетил-КоА. Миллионы лет все живое развивалось в водах 1-го, 2-го и 3-го океанов. Возможность животных жить на суше тоже определена археями, автотрофами и реализацией когнитивной биологической функции на уровне организма. На ранних ступенях филогенеза именно автотрофы сформировали в атмосфере озоновый слой; он позволил избежать пагубного воздействия ультрафиолетового излучения солнца [26].

Синтез гепатоцитами С4 кетонных тел. Для купирования гипогликемии клетки органов и тканей в пуле спинномозговой жидкости не запасают гликоген и в малой мере активируют реакции гликолиза и глюконеогенеза. Клетки нервной ткани сами себя глюкозой не обеспечивают; она поступает из внутрисосудистого пула; нет в нервной ткани и количества пирувата, который достаточен для обеспечения клеток энергией для работы АТФ. Компенсировать недостаток глюкозы в пуле спинномозговой жидкости для нервных клеток приходится только за счет пула соматических клеток. Поскольку окисление ЖК во всех клетках многостадийно и требует большого количества O_2 , гепатоциты облегчают реализацию митохондриями клеток ЖК, предварительно окисляя их с С16 и С18 до ацетоацетата, до С4 КТ. Это два субстрата – ацетоацетат, 3-гидроксибутират и катаболит ацетон (рис. 1).

Снижение индукции субстратом, поступление с пищей большего количества средне- и длинноцепочечных ЖК активирует синтез гепатоцитами КТ. Гепатоциты поглощают экзогенные ЖК в форме хиломикрон (ХМ) в составе ТГ; ХМ переносят ЖК от энтероцитов к гепатоцитам вначале по лимфатическим путям и далее в пуле внутрисосудистой среды крови. При реализации биологической реакции оптимизации экзогенных ЖК гепатоциты в пероксисомах гидролизуют все экзогенные ТГ до свободных НЭЖК и глицерина; в синтезированные ТГ гепатоциты включают только физиологичные ЖК. Не ретерифицированные в ТГ афизиологичные ЖК гепатоциты частично окисляют в пероксисомах при реализации одновременно 3 вариантов реакций: α -, β - и ω -окисления. Если образуются оптимальные метаболиты ЖК, клетки окисляют в митохондриях путем только β -окисления.

В пероксисомах гепатоциты окисляют: а) ЖК с нечетным числом атомов углерода в цепи; б) трансформы МЖК; в) ЖК с боковыми цепями; г) ЖК с 5, 6-членными циклическими структурами в цепи; д) дикарбоновые ЖК и г) ЖК с афизиологичным расположением ДС, конъюгированные ЖК. В физиологичных условиях синтез КТ всегда происходит, однако при физиологичном состоянии (при эугликемии) их не бывает много. Для образования КТ гепатоциты используют как ЖК, так и промежуточные продукты окисления афизиологичных ЖК.

Содержание КТ в крови повышено при голодании, сахарном диабете 1-го типа, после длительной физической нагрузки. Поскольку синтез ТГ в этих условиях осуществим в малой мере, митохондрии гепатоцитов поглощают ЖК из цитоплазмы и окисляют с образованием КТ. Количество КТ в крови возрастает при интоксикации этиловым спиртом, поедании животной пищи. Среднецепочечные ЖК в гепатоцитах активно поглощают митохондрии, увеличивая синтез КТ [27]. При интоксикации алкоголем субстратом для синтеза КТ становится ацетил-КоА, который образуется из этанола [28].

В гепатоцитах 3-гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза катализирует ключевую реакцию синтеза

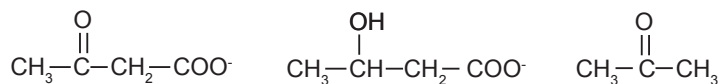


Рис. 1. Структура последовательно ацетилацетата, β -гидроксибутирата и ацетона.

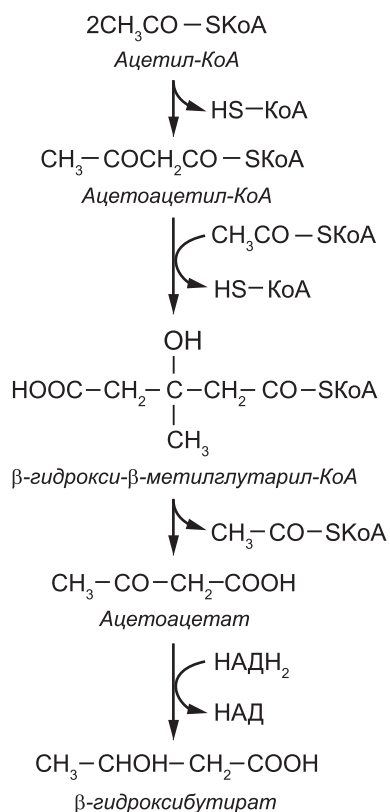


Рис. 2. Синтез кетоновых тел из ацетил-КоА в митохондриях гепатоцитов.

КТ: соединение освобожденного при β -окислении ЖК ацетоацетил-КоА + ацетил-КоА с образованием β -гидроксибутират-дегидрогеназы. При действии гидроксибутират-дегидрогеназы формируется ацетоацетат. Далее он восстанавливается в β -гидроксибутират и НАДН; катализирует реакцию фосфатидилхолинзависимая β -гидроксибутират-дегидрогеназа митохондрий. Образование β -гидроксибутирата – последняя реакция синтеза КТ в гепатоцитах и начало окисления КТ в митохондриях в непеченочных тканях (рис. 2).

Нечасто у детей до 7 лет при кратком голодании, при инфекциях, стрессе, гепатоциты активируют синтез КТ с формированием кетоацидоза. Он может стать причиной неукротимой рвоты («ацетонемическая рвота») в условиях малых запасов гликогена в печени детей, транзиторной (или постоянной) гипогликемии в пуле ликвора и в клетках ЦНС. Гипогликемия гуморально усиливает липолиз в адипоцитах, компенсаторно активируя кетогенез. Синтезируют ацетоацетат митохондрией гепатоцитов; далее происходит восстановление его в β -гидроксибутирата или он подвергается декарбоксилированию с образованием ацетона. Его легко экскретировать с выдыхаемым воздухом и потом. ПС нефрона экскретируют КТ с мочой; метаболизируют КТ клетки всех тканей *in vivo*, кроме гепатоцитов и эритроцитов (рис. 3).

Реакции метаболизма КТ совпадают с реверсивным направлением реакций их синтеза. В цитоплазме 3-гидроксибутират окисляется, образующийся ацетоацетат митохондрии превращают в сукцинил-КоА \rightarrow ацетил-КоА. Применение универсально меченой [^{14}C]

пальмитиновой НЖК, которую митохондрии переносят через внутреннюю мембрану целиком, показало, что окисление ее в митохондриях происходит не по схеме β -окисления, приведенной Кнопфом и Линеном. Высокая энергия связи между крайними атомами углерода в С16 не позволяет это сделать. Вначале медленно происходит образование ДС в центре С16 и гидролиз пальмитиновой НЖК на 2 среднецепочечные ЖК с уравниванием энергии между всеми атомами углерода в цепи; и только далее реализован вариант β -окисления ЖК [29].

Экзогенный ацетат – субстрат образования АТФ археями; глюкоза – эндогенный субстрат фотосинтеза АТФ автотрофами. Биохимические реакции глиоксилатного цикла (шунта) превращают ацетил-КоА в сукцинат и далее используют его в синтезе углеводов; полагают, что таким путем плотоядные животные из ЖК синтезируют глюкозу. В тканях животных показано наличие ключевых ферментов цикла – малатсинтазы и изоцитратлиазы. *In vivo* ацетил-КоА можно использовать как субстрат для наработки энергии, синтеза АТФ и как предшественник фосфоенолпирувата, который далее можно применять в синтезе глюкозы.

В ходе глиоксилатного цикла ацетил-КоА в матриксе митохондрий соединяется с оксалацетатом с образованием цитрата; цитрат же превращается в изоцитрат, как в цикле трикарбоновых кислот. Однако следующим шагом становится не отщепление от изоцитрата протона H^+ при действии изоцитратдегидрогеназы, а гидролиз изоцитрата на сукцинат и глиоксилат при действии

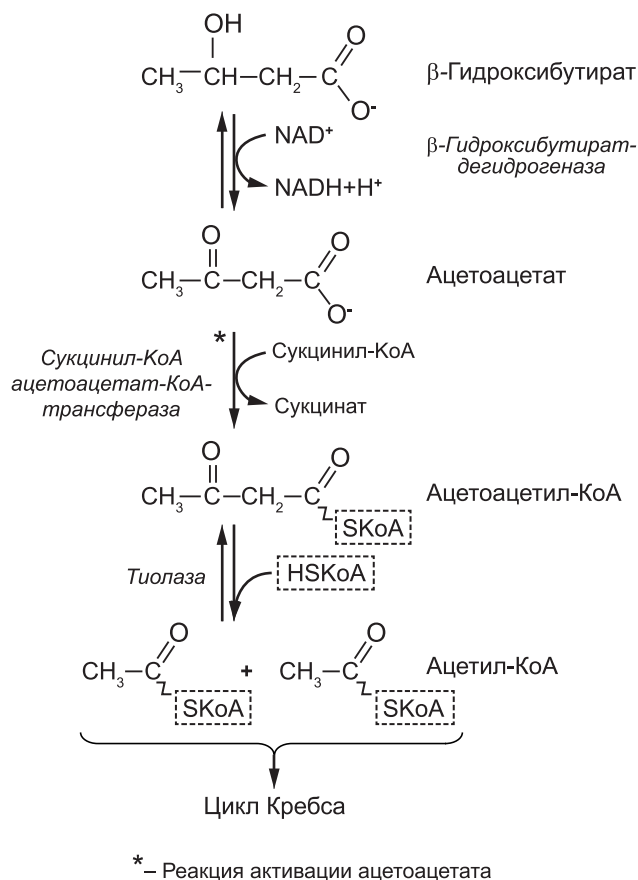


Рис. 3. Биохимические реакции окисления кетоновых тел в матриксе митохондрий. SKoA – тиюКоА.

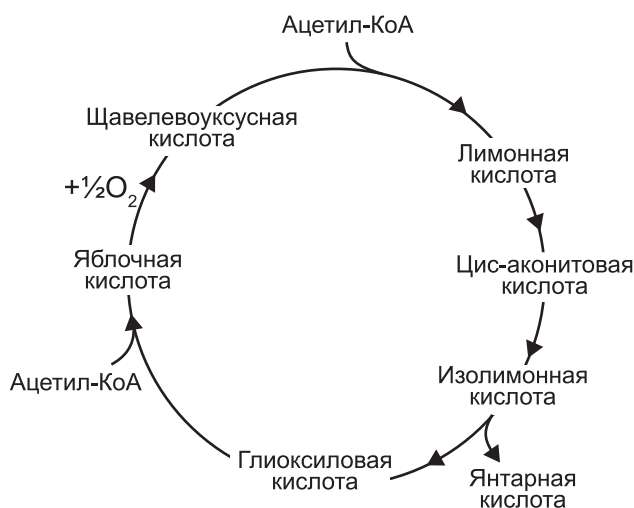


Рис. 4. Схема глиоксилатного цикла в глиоксисомах цитоплазмы млекопитающих.

изоцитратлиазы. Глиоксилатный цикл используют и позвоночные (рис. 4). Полагают, что гены, которые экспрессируют эти ферменты, у млекопитающих представлены в форме псевдогенов; у млекопитающих вне биологической реакции компенсации они пребывают в «выключенном» состоянии. Полагают также, что возможна реализация плотоядными животными биохимических реакций глюконеогенеза из КТ по пути: ацетоацетат → ацетон → спирт ацетол → метилглиоксаль → глиоксаль → D-глюкоза [30].

Субстраты для обеспечения энергией *in vivo* в физиологических условиях: а) моносахарид глюкоза; б) C16 и C18 ЖК и в) C4 кетонные тела. Клетки органов *in vivo* используют для наработки энергии все три субстрата. В то же время митохондрии клеток в пуле спинномозговой жидкости, потомки автотрофов, обеспечивают энергией все нейроны и астроциты ЦНС, используя ацетил-КоА, образованный только из поглощенного митохондриями пирувата, из глюкозы. При длительной гликемии в пуле спинномозговой жидкости, при недостатке пирувата в цитоплазме возможна гибель нейронов. Поэтому *in vivo* сформирован потенциал активации в гепатоцитах биохимических реакций гликогенолиза и глюконеогенеза. В онтогенезе в определенные периоды становления органов и систем органов КТ становятся основным субстратом для синтеза АТФ. Это происходит: а) в раннем неонатальном периоде; б) во время голодания при недостатке в пище и *in vivo* глюкозы, а также в) при алиментарном дефиците легко усвояемых углеводов.

Биологические реакции компенсации; использование клетками двух субстратов для наработки in vivo АТФ. Повышение образования КТ гепатоцитами в первую очередь является компенсаторной реакцией в ответ на дефицит *in vivo* углеводов, глюкозы в пуле спинномозговой жидкости. Происходит это при перегрузке *in vivo* жирами и животными протеинами на фоне недостатка легкоусвояемых углеводов, при истощении, при ожирении, нарушении эндокринной регуляции (сахарный диабет, тиреотоксикоз), отравлении, при травме черепа и т. д. Концентрация циркулирующих КТ многократно возрастает после 16–20 ч голодания в физиологических условиях.

В биологической реакции экзотрофии при гипергли-

кемии и усиления поглощения клетками глюкозы увеличивается образование ацетил-КоА из пирувата. В ткани мозга, в клетках НС, за гематоэнцефалическим барьером преобладают ЖК с очень длинной цепью атомов углерода. Окисление их проходит по типу α -окисления; при этом происходит гидролиз только одного атома углерода; освобождается он в форме CO_2 . Окисление в митохондриях зависит и от того, НЖК или МЖК поглощают митохондрии. Окисление ЖК в митохондриях нарушает: а) процедура гемодиализа и переход небольшой молекулы карнитина в диализную жидкость; б) длительное состояние метаболического ацидоза, когда малую молекулу карнитина нефроны экскретируют с мочой; в) при действии сульфаниламидов; препарат может ингибировать в митохондриях транспортер пальмитиновой НЖК; г) снижение синтеза карнитина и д) врожденные дефекты карнитинацилтрансферазы-1.

Митохондрии располагают тремя ацил-КоА-дегидрогеназами; ферменты отдельно окисляют ЖК с длинной, средней и короткой цепью. Дефект дегидрогеназы среднецепочечных ЖК встречается в популяции с частотой 1:40. Это важно для грудных детей; в грудном молоке велико содержание среднецепочечных ЖК. Сложности метаболизма их активирует окисление в митохондриях ацетил-КоА из пирувата, из глюкозы. В результате развивается выраженная гипогликемия – причина 10% случаев внезапной детской смертности. При нарушении β -окисления метаболизм ЖК происходит с преобладанием ω -окисления; при этом образуются афизиологичные дикарбоновые кислоты; почки экскретируют такие ЖК с мочой. Определение таких ЖК в моче – тест нарушения *in vivo* функции митохондрий [31].

При активации липолиза в жировых клетках гепатоциты поглощают НЭЖК из внеклеточной среды. При этом скорость образования ацетил-КоА превышает возможности цикла трикарбоновых кислот его окислять. Избыточное количество ацетил-КоА реализовано в синтезе КТ в митохондриях печени. Ацетоацетат может быть секретирован в кровотоке или превращен в β -гидроксibuтират в реакции восстановления. В гепатоцитах при активном окислении формируется высокое содержание НАДН. Это инициирует превращение ацетоацетата в β -гидроксibuтират. Только клетки нервной ткани и эритроциты окисляют ацетил-КоА из пирувата с более высокой константой скорости реакции по сравнению с ацетил-КоА, образованного из ЖК и КТ [32].

Кетоацидоз при патофизиологической компенсации гипогликемии кетонными телами. КТ – форма векторного переноса субстрата для синтеза длинноцепочечных ЖК (построения структуры) в клетках НС и ЦНС в условиях оптимальной доступности *in vivo* глюкозы. Заметим, что, кроме физиологического субстрата – глюкозы, органы локального пула спинномозговой жидкости, нейроны и астроциты, для покрытия потребностей в энергии могут в плане компенсации ограниченно окислять и ацетил-КоА, который митохондрии образуют из C4 ЖК, из КТ [33]; физиологичный характер этой компенсации пока не доказан. Гематоэнцефалический барьер при гипогликемии преодолевает и молочная кислота, лактат.

В афизиологических условиях лактат тоже становится субстратом для наработки в митохондриях АТФ при действии в гепатоцитах цикла Кори. Кетогенная диета с низким содержанием углеводов и высоким уровнем ЖК рекомендована пациентам при врожденном дефекте пируватдегидрогеназного комплекса в цитоплазме клеток.

Позитивное течение эпилепсии отмечено при благоприятном действии кетогенной диеты [34]. Прием *per os* β -гидроксибутирата полезен для купирования гиперинсулинемической гипогликемии в эксперименте и при врожденной недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназ. Активность кетогенеза в гепатоцитах контролирована на уровне организма при действии гуморальных медиаторов, гормонов, в частности глюкокортикоидов и специфичной роли активаторов пролиферации пероксисом [35].

Иногда в клинике в динамике отдельно определяют содержание β -гидроксибутирата и ацетоацетата; уровень 1-го более вариабелен. Иницируют это состояние: а) увеличение потребности в энергии в органах пула спинномозговой жидкости, в АТФ, в условиях истощения запасов гликогена в печени и б) малая масса мышечной ткани у детей. Она недостаточна для компенсаторной активации глюконеогенеза, освобождения оптимального количества глюконеогенных аминокислот. Диагностическое значение КТ оптимально оценивать одновременно с содержанием в плазме крови глюкозы, инсулина и НЭЖК. Одновременно высокий уровень НЭЖК может не сопровождать усиление образования гепатоцитами КТ.

Отношение НЭЖК/КТ рационально использовать как тест метаболизма КТ. Активации кетогенеза в гепатоцитах соответствует отношение выше 2,5; для дефекта метаболизма КТ (кетозиса) характерно снижение отношения НЭЖК/КТ ниже 0,3. Это может быть следствием: а) дефекта гидроксиметилглутарил-КоА-синтазы или гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы. Оба нарушения иницируют гипогликемические кризы. При кризе выявляют умеренную гепатомегалию и метаболический ацидоз. Нарушение окисления в митохондриях ацетил-КоА, образованного из глюкозы, и формирование кетоза, как реакции афизиологичной компенсации, происходит на уровне организма. Расчеты показывают, что более 20% энергии, которая образуется *in vivo* при метаболизме глюкозы, составляют потребности головного мозга в энергии.

Ни ацетоацетат, ни β -гидроксибутират оптимальным субстратом для метаболизма клетками в пуле спинномозговой жидкости не являются. В то же время КТ – это хороший субстрат для микробиоты толстого кишечника [36]. Она представлена более чем 400 видами анаэробных бактерий; это в 10 раз больше всего количества клеток *in vivo* у человека. Продуктами специфичной ферментации пищевых волокон являются биологически активные медиаторы, витамины, короткоцепочечные ЖК: С2 ацетат, С3 пропионат, С4 бутират. Клетки хозяина поглощают много микрокомпонентов из того, что синтезирует микробиота *in vivo*, включая *de novo* образованные липиды и глюкозу. Кроме того, микробиота служит эффективным местом термогенеза при действии у бактерий энзимов разобщения окисления и окислительного фосфорилирования. И эмбриональное положение плода и человека – не что иное, как рефлекторное прилежание к источнику термоденергии в толстой кишке. В последнее время особенности метаболизма микробиоты стали ассоциировать с формированием нозологических форм заболеваний; намечены перспективы и практической реализации [37, 38].

После истощения биологической реакции гликогенолиза в условиях все более выраженной гипогликемии происходит единственно возможная активация в гепатоцитах синтеза КТ; это можно рассматривать как пато-

физиологичную компенсацию. Повышение содержания КТ в ликворе происходит параллельно с единым пулом межклеточной среды; при этом нейроны «вынуждены» для наработки энергии окислять в митохондриях ацетил-КоА, образованный не из пирувата, а из КТ. Можно обоснованно полагать, что константа скорости окисления в митохондриях нейронов пирувата в ацетил-КоА является более высокой, чем константа, образование ацетил-КоА из КТ.

Дефицит оснований, неконтролируемая продукция КТ, обуславливает истощение щелочного резерва при нейтрализации кислых радикалов – основа формирования метаболического ацидоза. Накопление в митохондриях нейронов избыточного количества КТ, диссоциации их и освобождение протонов понижает рН, формируя метаболический ацидоз. Глюкоза в кислотно-щелочном равновесии нейтральна. Кетонные же тела – это электролиты, кислоты; они активно участвуют в биохимических реакциях нарушения кислотно-основного равновесия. Понижение рН ниже 7,35, ближе к нижней границе физиологичного интервала вплоть до рН 6,95 и снижение уровня стандартного бикарбоната ниже 21 ммоль/л требует экстренных лечебных воздействий вплоть до блока интенсивной терапии.

В последнее время полагают, что КТ одновременно со специфичным субстратом для митохондрий нервных клеток для наработки энергии, синтеза АТФ [39] являются и гуморальными медиаторами когнитивной биологической функции. КТ вместе с лептином (гуморальный медиатор инсулиннезависимых висцеральных жировых клеток сальника) и адипонектином (медиатор инсулиннезависимых подкожных адипоцитов) реализуют механизмы обратной связи, направленные на ограничение поедания пищи [40]. Полагают, что в этих процессах задействован и универсальный модулятор афизиологичных процессов мелатонин, нейросекрет пинеальной (шишковидной) железы гипоталамуса мозга [41]. Одновременно активированы исследования, которые выявляют регуляцию метаболизма депонированных в жировых депо ТГ механизмами обратной связи в рамках когнитивной биологической функции [42]. Они хотя и малоэффективны, но все-таки регулируют механизмы ограничения поедания избыточного количества пищи [43]. Однако решить эту биологическую проблему, мы полагаем, можно только путем привлечения к реализации когнитивной биологической функции – социально значимой функции интеллекта. Иного биологией нам не дано.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–4, 9–10, 12–14, 17–25, 27, 31–36, 38–39, 43 см. REFERENCES)

5. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций: Учебное пособие.* М.: ИНФРА-М; 2017.
6. Баарс Б.Д. *Мозг. Познание. Разум: введение в когнитивные нейронауки.* Т. 2. М.: Лаборатория знаний; 2016.
7. Терехов В.А., Ефимов Д.В., Тюкин И.Ю. *Нейросетевые системы управления.* М.: Высшая школа; 2002.
8. Титов В.Н. *Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (эксекреция, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии.* М.-Тверь: Изд-во «Триада»; 2009.
11. Александрова Е., Онищенко Г.Н. Сестринские анеуплоидные

- клетки асинхронно вступают в апоптоз, индуцированный циклогексимидом. *Доклады Российской академии наук*. 2004; 399: 507–9.
15. Кувачева Н.В. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013; 113 (4): 80–5.
16. Рузаева В.А., Моргун А.В., Хилажева Е.Д., Кувачева Н.В. Особенности формирования гематоэнцефалического барьера при модуляции активности HIF в клетках астроглиальной нейрональной природы *in vitro*. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (6): 664–9.
26. Мазунин И.О., Володько Н.В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия. *Природа*. 2014; 14: 3–16.
28. Лебедев С.В., Петров С.В., Волков А.И., Чехонин В.П. Транслокация макромолекул через гематоэнцефалический барьер. *Вестник Российской академии наук*. 2007; 6: 37–49.
29. Титов В.Н., Пархимович Р.М. Филогенетическая теория общей патологии. Становление функции митохондрий при симбиозе бактериальных клеток и архей. Несостоятельность цикла Рендла, регуляция инсулином метаболизма жирных кислот и глюкозы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 7: 388–96.
30. Титов В.Н., Дмитриев Л.Ф., Крылин В.А., Дмитриев В.А. Метилгликоксаль – тест нарушения биологических функций экзотрофии и эндоэкологии, низкого уровня глюкозы в цитозоле и глюконеогенеза из жирных кислот. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 3: 4–15.
37. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 4: 21–37.
40. Терещенко И.В., Каменских Я.А., Сулина А.А. Адипонектин в норме и патологии. *Терапевтический архив*. 2016; 12: 126–32.
41. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60 (1): 79–88.
42. Шпаков А.О., Деркач К.В. Меланокортиновая сигнальная система гипоталамуса и ее функциональное состояние в условиях сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. *Российский физиологический журнал*. 2016; 102 (1): 18–33.
- chronously into apoptosis induced by cycloheximide. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk*. 2004; 399: 507–9. (in Russian)
12. Bras M., Queenan B., Susin S.A. Programmed cell death via mitochondria: different modes of dying. *Biochemistry*. 2005; 70 (2): 231–9.
13. Roy A., Ganguly A., BoseDasgupta S., Das B.B., Pal C. Mitochondria-dependent reactive oxygen species-mediated programmed cell death induced by 3,3'-diindolylmethane through inhibition of FOF1-ATP synthase in unicellular protozoan parasite *Leishmania donovani*. *Mol. Pharmacol.* 2008; 74 (5): 1292–307.
14. Westerterp K.R. Control of energy expenditure in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017; 71 (3): 340–4.
15. Kuvacheva N.V. Penetration of the blood-brain barrier in normal, with violation of brain development and neurodegeneration. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013; 113 (4): 80–5. (in Russian)
16. Ruzaeva V.A., Morgun A.V., Khilageva E.D., Kuvacheva N.V. Features of formation of blood-brain barrier when modulating HIF activity in cells of astroglial neuronal nature *in vitro*. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62 (6): 664–9. (in Russian)
17. Wolahan S.M., Prins M.L., McArthur D.L., Real C.R., Hovda D.A., Martin N.A. Influence of Glycemic Control on Endogenous Circulating Ketone Concentrations in Adults Following Traumatic Brain Injury. *Neurocrit. Care*. 2017; 26 (2): 239–46.
18. Corraliza I. Recruiting specialized macrophages across the borders to restore brain functions. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8: 262–70.
19. Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell. Metab.* 2017; 25 (2): 262–84.
20. Brekke E., Morken T.S., Sonnewald U. Glucose metabolism and astrocyte-neuron interactions in the neonatal brain. *Neurochem. Int.* 2015; 82: 33–41.
21. Sofou K., Dahlin M., Hallböök T., Lindefeldt M., Viggedal G., Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017; 40 (2): 237–45.
22. Prins M.L. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2008; 28 (1): 1–16.
23. McKenna M.C., Scafidi S., Robertson C.L. Metabolic alterations in developing brain after Injury: knowns and unknowns. *Neurochem. Res.* 2015; 40 (12): 2527–43.
24. Moule V.S., Le Foll C., Philippe E., Kassis N., Rouch C., Marsollier N., Bui L.C. Fatty acid transporter CD36 mediates hypothalamic effect of fatty acids on food intake in rats. *PLoS. One.* 2013; 8 (9): e74021.
25. Chen Y., Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2012; 64 (7): 640–65.
26. Mazunin I.O., Volod'ko N.V. Mitochondria: life in a cell and its consequences. *Priroda*. 2014; 14: 3–16. (in Russian)
27. McCarty M., DiNicolantonio J.J. Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limited pathogenicity. *Open. Heart.* 2016; 3 (2): e000467.
28. Lebedeva S.V., Petrov S.V., Volkov A.I., Chekhonin V.P. Translocation of macromolecules through the blood-brain barrier. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2007; 6: 37–49. (in Russian)
29. Titov V.N., Parchimovich R.M. Phylogenetic theory of general pathology. The formation of the function of mitochondria in the symbiosis of bacterial cells and archaea. The insufficiency of the rendle cycle, the regulation of insulin metabolism of fatty acids and glucose. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 7: 388–96. (in Russian)
30. Titov V.N., Dmitriev L.F., Krylin V.A., Dmitriev V.A. Methylglyoxal is a test of disturbance of biological functions of exotrophy and endoecology, low glucose level in the cytosol and gluconeogenesis from fatty acids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 3: 4–14. (in Russian)
31. Newman J.C., Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2014; 25 (1): 42–52.
32. Cotter D.G., Schugar R.C., Crawford P.A. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2013; 304 (8): H1060–76.
33. Rojas-Morales P., Tapia E., Pedraza-Chaverri J. β -Hydroxybutyrate:

- A signaling metabolite in starvation response? *Cell. Signal.* 2016; 28 (8): 917–23.
34. Musa-Veloso K., Rarama E., Comeau F., Curtis R., Cunnane S. Epilepsy and the ketogenic diet: assessment of ketosis in children using breath acetone. *Pediatr. Res.* 2002; 52 (3): 443–8.
35. Grabaska M., Pierzchalska M., Dean M., Reiss K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPAR α . *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (12): 2093–110.
36. Stilling R.M., van de Wouw M., Clarke G., Stanton C., Dinan T.G., Cryan J.F. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem. Int.* 2016; 99: 110–32.
37. Titov V.N., Dugin S.F. Syndrome of translocation, lipopolysaccharides of bacteria, disturbance of biological reactions of inflammation and arterial pressure. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2010; 4: 21–37. (in Russian)
38. Charbonneau M.R., Blanton L.V., DiGiulio D.B., Relman D.A. A microbial perspective of human developmental biology. *Nature.* 2016; 535 (7610): 48–55.
39. Otsuka M. Prevention of Alzheimer's disease and nutrients. *Brain. Nerve.* 2016; 68 (7): 809–17.
40. Tereshchenko I.V., Kamenskikh Y.A., Suslina A.A. Adiponectin is normal and pathological. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 12: 126–32. (in Russian)
41. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2016; 60 (1): 79–88. (in Russian)
42. Shpakov A.O., Derkach K.V. The melanocortin signal system of the hypothalamus and its functional state in conditions of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal.* 2016; 102 (1): 18–33. (in Russian)
43. Park S., Kim D.S., Daily J.W. Central infusion of ketone bodies modulates body weight and hepatic insulin sensitivity by modifying hypothalamic leptin and insulin signaling pathways in type 2 diabetic rats. *Brain. Res.* 2011; 1401: 95–103.

Поступила 10.03.17

Принята к печати 20.03.17

© ТИТОВ В.Н., ШОЙБОНОВ Б.Б., 2017

УДК 616.13-004.6-092:612.014.1

Титов В.Н.¹, Шойбонов Б.Б.²

АТЕРОМАТОЗ ИНТИМЫ АРТЕРИЙ – РЕАЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И УТИЛИЗАЦИЯ БЕЗЛИГАНДНЫХ ПАЛЬМИТИНОВЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ → НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина» Минздрава РФ, Москва

В филогенетически поздней интима артерий эластического типа нет протеинов для переноса сорбированных на матрикс безлигандных, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к оседлым макрофагам. Ранние в филогенезе клетки реализуют реакцию внеклеточного пищеварения: они выделяют в матрикс интимы протеолитические ферменты – металлопротеиназы. Вне клеток они гидролизуют протеогликаны матрикса, сорбированные, безлигандные ЛПНП, всасывают детрит; заканчивая в лизосомах гидролиз наиболее гидрофобных полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХ). Гладкомышечные клетки мигрируют из среднего, мышечного слоя стенки артерий, изменяют свой фенотип (сократительный → секреторный) и синтезируют in situ de novo протеогликаны матрикса. Только в артериях эластического типа стенка артерий представлена тремя слоями: а) монослой эндотелия; б) интима + медиа (гладкомышечные клетки) и в) адвентиция. Рационально установить функциональные различия между филогенетически ранними оседлыми макрофагами и поздними моноцитами → макрофагами. Касается ли оно особенностей сквенджер-рецепторов, активности CD36-транслоказ, экспрессии синтеза кислых гидролаз для поли-ЭХ или реализации биологической реакции внеклеточного пищеварения? Полагаем, что формирование атероматозных масс происходит в матриксе интимы артерий, а не в лизосомах при ограниченных способностях моноцитов → макрофагов осуществлять эндоцитоз безлигандных ЛПНП из матрикса. И если атероматоз – это синдром дефицита в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПНЖК), то атероматоз интимы – только частичная утилизация избыточного количества ПНЖК в матриксе артерий эластического типа. На поздних ступенях филогенеза интимы сформирована из гладкомышечных клеток меди.

Ключевые слова: атеросклероз; атероматоз; интима; макрофаги; моноциты.

Для цитирования: Титов В.Н., Шойбонов Б.Б. Атероматоз интимы артерий – реализация биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления и утилизация безлигандных пальмитиновых липопротеинов очень низкой → низкой плотности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (7): 399-409. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-399-409>

Titov V.N.¹, Shoibonov B.B.²

THE ATHEROMATOSIS OF ARTERIES' INTIMA AS AN IMPLEMENTATION OF BIOLOGICAL FUNCTION OF ENDOECOLOGY, BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION AND UTILIZATION OF NON-LIGAND PALMITIC LIPOPROTEINS OF VERY LOW AND LOW DENSITY

¹The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

²The P.K. Anokhin research institute of normal physiology of Minzdrav of Russia, Moscow

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии; e-mail: vn_titov@mail.ru