

- 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 $\alpha$ . *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.<sup>1</sup>, Шойбонов Б.Б.<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва;

<sup>2</sup>ФГБНУ «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.<sup>1</sup>, Shoibonov B.B.<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup>The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

<sup>2</sup>The 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

*In phylogenetically late intima of arteries of elastic type there are no proteins transferring non-ligand oxidized lipoproteins of low density sorbed on matrix to resident macrophages. The phylogenetically early cells implement reaction of extracellular digestion; they secrete into intima matrix proteolytic enzymes - metalloproteinases. Outside the cells, they hydrolyze proteoglycans of matrix, sorbed non-ligand lipoproteins of low density, absorb detritus; and terminate hydrolysis of the most hydrophobic polyene ethers of cholesterol in lysosomes. The unstriated muscle cells migrate from middle muscular layer of wall of arteries, alter their phenotype from contractive to secretory one and synthesize in situ de novo proteoglycans of matrix. Only in arteries of elastic type arterial wall is presented by three layers: a) mono-layer of endothelium; b) intima + media (unstriated muscle cells) and c) adventitia. It is rationally to establish functional differences between phylogenetically early resident macrophages and late monocytes-macrophages. Is it applicable to characteristics of scavenger-receptors, activity of translocases CD36, expression of synthesis of acid hydrolases for poly-CE or implementation of biological reaction of extracellular digestion? It is supposed that formation of atheromatous masses occurs in matrix of intima of arteries and not in lysosomes at limited ability of monocytes-macrophages implementing endocytosis of non-ligand lipoproteins of low density from matrix. If atheromatosis is a syndrome of deficiency of essential polyene fatty acids in cells, then atheromatosis of intima is only partial utilization of surplus amount of polyene fatty acids in matrix of arteries of elastic type. At late stages of phylogenesis intima is developed from unstriated muscle cells of media.*

**Key words:** atherosclerosis; atheromatosis; intima; macrophages; monocytes

**For citation:** Titov V.N., Shoibonov B.B. 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. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (7): 399-409. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-7-399-409>*

**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](mailto:vn_titov@mail.ru)

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 17.08.2017  
Accepted 29.09.2017

Нет сомнений в том, что основу (фундамент) медицины как науки (искусства, согласно Гиппократу) составляют физическая химия, биохимия и основополагающие методологические подходы общей биологии, включая столь важный системный подход. На основании этого оценивают единение структуры и функции, схожесть этапов онто- и филогенеза, единую технологию становления в филогенезе функциональных систем, методологический подход преемственности становления биологических функций на ступенях филогенеза и биологическую «субординацию». По сути, медицина – столь же глубокое, историческое представление о жизни, регуляции биологических функций и биологических реакций, как и общая биология, но только в отношении одного вида – *Homo sapiens* [1].

Общая биология оперирует терминами «живой и неживой»; ей незнакомы понятия «болезнь», «выздоровление», биология признает только смертность и она не дифференцирует летальность. В биологии гибель многих миллионов клеток *in vivo* и даже почти полное вымирание популяций отдельных видов служат всего-то этапами на ступенях филогенеза, и часто это – совершенствование вида. В какой зависимости *in vivo* происходит «согласование» инцидентов вымирания популяции с формированием филогенетически позитивных мутаций, предстоит еще выяснить. Для дальнейшего развития науки необходимо еще более тесное единение общей биологии и медицины; это возможно только на основе новых представлений, которых ранее в медицине не было.

Через полтора века после К. Рокитанского (1824) и Р. Вирхова (1846) мы изложили филогенетическую теорию общей патологии. Сделано это в стремлении понять единение патогенеза «метаболических пандемий», «болезней цивилизации» с далекоидущими целями – совершенствовать методы их профилактики и лечения. Основу метаболических пандемий составляют функциональные, регуляторные нарушения метаболизма: а) атеросклероз и его основное клиническое проявление

атероматоз; б) метаболическая артериальная гипертония (АГ); в) метаболический синдром; г) ожирение; д) резистентность к гуморальному медиатору инсулину (ИР) и е) неалкогольная жировая болезнь печени. Сахарный диабет 1-го и 2-го типа имеют иной патогенез; основу его составляют не функциональные, а структурные нарушения функции  $\beta$ -клеток, островков и каскада передачи в клетки сигнала инсулина от рецептора к исполнительным органеллам в клетке. В то же время ИР и все «метаболические пандемии» – чаще «рукотворные», функциональные расстройства, которые инициированы самими индивидуумами.

Особенность филогенетической теории общей патологии состоит в том, что мы представляем становление отдельных биологических функций и биологических реакций последовательно на 3 ступенях филогенеза: а) на уровне клетки (аутокринно); б) в паракринно регулируемых функционально разных сообществах клеток (ПС), органов и в) на уровне организма [2]. Каждый из 3 уровней завершил формирование состояния «относительного биологического совершенства»; только оно инициировало начало формирования следующего уровня. Среди биологических функций *in vivo* мы выделили: биологическую функцию гомеостаза, биологическую функцию питания (трофологии), биологическую функцию эндоэкологии, функцию адаптации, биологическую функцию продолжения вида, функцию локомоции (движение за счет сокращения скелетных мышечных волокон) и когнитивную функцию, биологическую функцию интеллекта.

Каждую из биологических функций реализуют многие биологические реакции. Биологическую функцию питания (трофологии) реализуют биологическая реакция экзотрофии при приеме пищи и биологическая реакция эндотрофии при ее отсутствии. Биологическую функцию гомеостаза реализуют многие десятки биологических реакций; они совместно формируют состояние, при котором во внеклеточной среде для каждой из клеток всегда всего достаточно. Биологическая функция

эндоекологии обеспечивает *in vivo* состояние, при котором в межклеточной среде всегда «чисто». Биологическую функцию эндоекологии реализуют *in vivo* две биологические реакции – биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления.

Если содержание субстратов, метаболитов, катаболитов, ионов превышает верхний предел физиологического интервала, интероцептивные сенсорные системы *in vivo* расценивают это как нарушение «чистоты», замусоривание межклеточной среды. И независимо от природы, эндогенного или экзогенного субстрата, все, превысившее верхний физиологический уровень, подлежит удалению. Удаление катаболитов, субстратов, ионов малой молекулярной массы (< 70 кД) происходит путем биологической реакции экскреции в гломерулах ПС нефрона, путем фильтрации через базальную мембрану – функциональный барьер клеток эндотелия: подоциты. Эндогенные флогены, экзогенные патогены с молекулярной массой > 70 кД подлежат утилизации в тканях *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Реализуют эту реакцию ранние в филогенезе оседлые (резидентные) макрофаги – клетки рыхлой соединительной ткани (PCT); функцию они проявляют в каждом из ПС клеток.

*Биологические основы формирования атероматоза интимы артерий эластического типа.* В последние годы опубликовано несколько аналитических обзоров, в которых детально рассматривают патогенез атероматоза в интиме артерий [3–5]. Обсуждена функциональная роль филогенетически ранних оседлых макрофагов и филогенетически поздних, сформированных *in situ*, *ex tempore* из моноцитов гематогенного происхождения, моноцитов → макрофагов, формирование пенистых клеток, гибель пенистых клеток по типу некроза, образование плоских и туберозных, мягких атером и компенсаторных явлений ангионеогенеза. Авторы детально разбирают особенности регуляции моноцитов и макрофагов, тонкие механизмы взаимоотношений моноцитов с клетками монослоя эндотелия при выходе клеток из кровяного русла, формирование модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Все используют термин «инфильтрация» интимы артерий ЛПНП, биохимические реакции этерификации в интиме артерий спирта холестерина (ХС) с образованием моноеновых эфиров (моно-ЭХС), и сложно объяснить все это с позиций теории «ответа на повреждение».

Одновременно ни в одном обзоре, как и в более ранних публикациях, не поставлены многие вопросы, которые, по нашему мнению, служат основополагающими для понимания этиологии и патогенеза атеросклероза и его основного клинического проявления – атероматоза.

Как образуется (откуда взялось) столь большое количество «модифицированных» ЛПНП в плазме крови, которые клетки монослоя эндотелия трансцитозом выносят в интиму артерий, далее моноциты → макрофаги, формируют атероматозную массу липидов; правомерно ли для ЛП термин пассивная «инфильтрация» [6]?

По какой причине атероматоз и атеротромбоз поражают артерии только эластического и смешанного типа; почему эти афизиологические процессы не происходят в артериях мышечного типа?

Каково функциональное предназначение протеогликанов матрикса интимы и каковы биологические особенности функции специфических металлопротеиназ?

Чем функционально отличаются немногочисленные

филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы от многочисленных филогенетически поздних моноцитов → макрофагов?

Из каких эфиров спирта ХС – моноеновых (холестерололеат) или полиеновых (холестероларахидонат) моноциты → макрофаги формируют в интиме плоские атеромы и кристаллы ХС?

По какой причине у крыс в отличие от кроликов трудно воспроизвести атероматоз артерий эластического типа на модели гиперхолестеринемии пищи (по Н.Н. Аничкову)?

В чем состоит единение и выраженное различие функциональных понятий атеросклероз и атероматоз?

Каково функциональное взаимоотношение экзогенной, эндогенной пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (НЖК) и гуморального медиатора инсулина?

Афизиологичной реализацией каких биологической функции *in vivo* становится формирование атероматоза?

Каково функциональное различие морфологически неразличимых «пенистых» клеток и липидных «платен», биологическая роль С-реактивного белка – пентамера (пентраксина)?

Какова роль химически модифицированных в крови пальмитиновых безлигандных ЛПОНП → ЛПНП, если поглощение их моноцитами и макрофагами в интиме происходит при действии «рецепторов-мусорщиков», сквенджер-рецепторов?

Каковы те биохимические нарушения, которые могут быть основой формирования эруптивных ксантом не только на коже, а во всем организме; они быстро развиваются и не столь быстро, но все-таки проходят?

Что же составляет реальную основу профилактики метаболической пандемии – атеросклероза, атероматоза и резистентности к инсулину?

Ответы мы приведем ниже, изложив их в том порядке, как они заданы, руководствуясь разработанной нами [7] филогенетической теорией общей патологии.

*Филогенетические основы патогенеза атеросклероза и атероматоза.* Все жирные кислоты (ЖК), которые гепатоциты поглощают из кровотока в составе хиломикрон, они после оптимизации – утилизации *in situ* афизиологичных ЖК этерифицируют со спиртом глицерином отдельно в состав олеиновых, пальмитиновых, линолевых и линоленовых триглицеридов (ТГ). Классификацию ТГ мы провели в зависимости от того, какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой в позиции sn-2 трехатомного спирта глицерина и гидролиза которой не происходит при действии панкреатической липазы и постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ). В силу выраженных стерических различий формы индивидуальных ТГ, apoB-100 отдельно этерифицирует ТГ в олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП); все их гепатоциты секретируют в кровоток.

Физиологично гепатоциты секретируют в кровоток преимущественно олеиновые и в меньшей мере пальмитиновые ЛПОНП, еще меньше стеариновых ТГ. Среди ЛПОНП олеиновые + пальмитиновые составляют > 80% всего их количества. Постгепариновая ЛПЛ в крови гидролизует ассоциированные с apoB-100 ТГ; освобожденные неэтерифицированные ЖК (НЭЖК) связывает переносящий ЖК белок альбумин. Образованные диэтерифиды при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ), переходят в ЛП высокой плотности (ЛПВП).

Освободившись от избытка ТГ, апоВ-100, принимая активную конформацию (пространственную форму), выставляет на поверхность апоЕ/В-100-лиганд. Связывая его своими рецепторами, инсулинозависимые клетки *in vivo* поглощают все олеиновые и пальмитиновые ЛПОИП; ЛПНП они не становятся, и в плазме крови физиологично не бывает экзогенных ни олеиновых, ни пальмитиновых ЛПНП. Физиологично в ЛПНП превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОИП при гидролизе части ассоциированных с апоВ-100 ТГ при действии печеночной глицеролгидролазы. Для активного рецепторного поглощения клетками полиеновых ЖК (ПНЖК) они в форме полиеновых эфиров ХС (поли-ЭХС, ПНЖК этерифицированных спиртом ХС) переходят из ЛПВП в состав физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОИП. Иницирует переход поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПОИП специфичный БППЖК.

Поскольку молекулы поли-ЭХС на треть меньше, чем ТГ, и более гидрофобны, они вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, способствуя превращению линолевых и линоленовых ЛПОИП в ЛПНП. Гидролиз ТГ в этих ЛПОИП активирует печеночная глицеролгидролаза. Освобожденный от ТГ апоВ-100 принимает активную конформацию (пространственную форму) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Связывая его рецепторами, все клетки поглощают ЛПНП со всеми переносимыми им ПНЖК в форме поли-ЭХС.

Если в пище высоко содержание пальмитиновой НЖК, в гепатоцитах доминируют пальмитиновые ТГ, в крови пальмитиновых ЛПОИП больше, чем олеиновых, превращение олеиновых ЖК происходит, как это описано ранее. Однако скорость гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ на порядки ниже, чем олеиновых [8]; пальмитиновые ЛПОИП намного больше, чем олеиновые ЛПОИП, циркулируют в кровотоке, формируя гипертриглицеридемию после еды. Если мы расположим все индивидуальные пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости их гидролиза при действии постгепариновой ЛПЛ, получится следующая последовательность:

ППП → ППО → ПОП → ОПП → ООП → ООО.

С наиболее высокой скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО), фермент практически не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП). ЛПЛ обладает выраженной позиционной специфичностью и гидролизует в составе ТГ только одну эфирную связь ЖК ↔ глицерин, предпочтительно в позиции sn-1 трехатомного спирта.

Температура плавления медленно гидролизуемого постгепариновой ЛПЛ ППП составляет +49 °С; точка плавления, предпочтительного для ЛПЛ субстрата – ООО, равна -15 °С. Различия температуры плавления между каждым членом последовательности ТГ составляет ≈10 °С. При сдвиге «спектра» ТГ влево: а) возрастает длительность гипертриглицеридемии после приема пищи, повышается ХС-ЛПНП (неэтерифицированный ХС поверхностного монослоя ХС:фосфатидилхолин (ФХ) в ЛПОИП + поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП); б) формируется выраженный атероматоз интимы артерий эластического типа. Точка плавления ТГ как стеарил-стеарил-стеарат (ССС) составляет 63 °С; гидролиз их *in vivo* практически невозможен, хотя проблематичен и гидролиз ТГ как ППП.

Чем более в последовательности ТГ происходит

сдвиг вправо, тем короче постпрандиальная ГЛП после еды, и инсулинозависимые клетки быстрее поглощают все ЛПОИП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. При медленном гидролизе ТГ, ассоциированных с апоВ-100, апо не принимает активную конформацию и длительно не выставляет на поверхность ЛПОИП апоЕ/В-100-рецептор. При избыточном количестве пальмитиновых ЛПОИП они практически не формируют лиганд, их не поглощают клетки путем физиологичного апоЕ/В-100-эндоцитоза. Все пальмитиновые ЛПОИП, медленно освобождаясь от ТГ, приобретают гидратированную плотность ЛПНП [9]. Среди ЛПНП преобладают не линолевые и линоленовые физиологичные ЛПНП, а афизиологичные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП.

Когда БППЭХ формирует переход ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС поли-ЭХС из ЛПВП, они оказываются не в пуле физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП, а в большом афизиологичном пуле пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП + линолевые + линоленовые ЛПНП. Все они при действии липазы не формируют апоВ-100-лиганд, и их не могут поглощать клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. В подавляющем числе случаев возрастание ХС-ЛПНП – следствие повышения содержания в плазме крови пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП; при этом в ЛПНП увеличивается содержание ТГ, неэтерифицированного ХС и ФХ.

Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в гепатоцитах и одноименных ЛПОИП в крови а) нарушает поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза и формирует основу патогенеза атеросклероза – дефицит в клетках ПНЖК; б) образует большой пул афизиологичных, безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП + линолевые + линоленовые ЛПНП, которые рецепторно не могут поглотить клетки и которые в крови, становясь эндогенными флогогенами, «замусоривают» межклеточную среду, нарушая биологическую функцию эндоекологии. Удалить пул афизиологичных ЛПНП могут только функциональные «клетки-мусорщики», оседлые макрофаги. Они призваны путем сквенджер-эндоцитоза поглощать и утилизировать все эндогенные флогогены и экзогенные патогены при реализации биологической реакции воспаления [10].

*Интима – третий слой в стенке артерий только эластического (смешанного) типа.* Филогенетически ранние артериолы мышечного типа – локальные перистальтические насосы – функционируют в ПС клеток; в каждом из них имеется и пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); они локально реализуют и биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию воспаления – утилизацию эндогенных флогогенов. Артериолы мышечного типа, формируя филогенетически ранний дистальный отдел будущего артериального русла, интимы не имеют.

Когда же на поздних ступенях филогенеза проксимальный отдел артериального русла, сформированный артериями эластического типа, вместе с центральным насосом (сердцем) смыкается с дистальным отделом, замыкая систему кровообращения, оседлые макрофаги (клетки РСТ) для поддержания «чистоты» локального пула внутрисосудистой межклеточной среды локализируются в интиму артерий. Клетки монослоя эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза, активно выводят эндогенные флогогены в интиму артерий эла-

стического типа. Когда безлигандных ЛПНП становится много, биологическую реакцию транцитоза подкрепляет биологическая реакция гидравлического давления при повышении артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла. Биологическая функция транцитоза через монослой клеток эндотелия сформировалась поздно, после формирования замкнутой системы кровообращения, и активация ее происходит с уровня организма путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла. Как после этого воспринимать рассуждения о пассивной инфильтрации интимы ЛПНП?

*Филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы реализуют биологическую реакцию внеклеточного пищеварения.* Биологическая реакция транцитоза, которую реализует монослой эндотелия, одинаково активна как при переносе эндогенных флогенов из клеток в интиму, так и при обратном переносе субстратов из интимы в кровоток. Чтобы после транцитоза эндогенных флогенов они не могли быть перенесены обратно, безлигандные ЛПНП связывают протеогликаны матрикса интимы. В филогенетически позднем матриксе интимы артерий нет протеинов, которые бы переносили сорбированные флогены к немногочисленным оседлым макрофагам. В интиме макрофагов немного; ведь если безлигандные ЛПНП физиологично и образуются в кровотоке, то в небольшом количестве.

Поскольку сорбированные, безлигандные, модифицированные ЛПНП недоступны для оседлых макрофагов в интиме, клетки, будучи ранними в филогенезе, равно РСТ паракринных сообществ, начинают реализовывать филогенетически раннюю биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Для этого они секретируют в матрикс интимы высокоактивные, неспецифичные протеолитические ферменты – металлопротеиназы. Ферменты вне клеток, как это было на ранних ступенях филогенеза, гидролизуют протеогликаны матрикса интимы, освобождают сорбированные, афизиологичные ЛПНП (липидпереносящие макромолекулы белка), всасывают гидролизат матрикса вместе со всеми ЛПНП и в лизосомах окончательно гидролизуют протеогликаны, протеины, апоВ-100 и липиды, включая наиболее гидрофобные поли-ЭХС.

Физиологичное повреждение оседлыми макрофагами матрикса интимы артерий эластического типа восстанавливают гладкомышечные клетки. Они мигрируют из среднего, мышечного слоя стенки, изменяют свой фенотип (из сократительных становятся секреторными) и синтезируют *in situ de novo* протеогликаны матрикса [11]. Это доказательство утверждения, что в эмбриогенезе матрикс – производный от гладкомышечных клеток; только в артериях эластического и смешанного типа (эластично-мышечного типа) стенка артерий представлена 3 слоями: а) монослой эндотелия; б) интима + медиа (слой гладкомышечных клеток) и в) соединительнотканная адвентиция. Видимо, не зря ультразвуковая диагностика атероматоза артерий эластического типа объединяет интиму и медию в один функциональный слой [12].

*Функциональное различие филогенетически ранних оседлых макрофагов интимы и поздних в филогенезе моноцитов → макрофагов.* В связи с малой физиологичной потребностью на ступенях филогенеза в интиме артерий эластического типа оседлых макрофагов тоже немного. Располагаются они в интиме артерий эластического ти-

численными кластерами, поглощают и утилизируют все эндогенные флогены путем секвенджер-эндоцитоза через «рецепторы-мусорщики». Рядом с ними, в гидрофобных рафтах (плотах) плазматической мембраны, функционируют и CD36-транслоказы, которые поглощают разные липиды, начиная от полярных НЭЖК и заканчивая самыми гидрофобными – поли-ЭХС, точнее ЛНЖК, которые этерифицированы спиртом ХС. Локализованы в интиме артерий и одиночные перициты; функционально, мы полагаем, они в филогенезе являются предшественниками гладкомышечных клеток, и их число больше в обменных капиллярах.

Функциональные особенности филогенетически ранних оседлых макрофагов – возможность утилизировать все эндогенные флогены, включая гидролиз наиболее гидрофобных поли-ЭХС, и реализация филогенетически ранней биологической реакции внеклеточного пищеварения, секреция протеолитических ферментов, комплекса металлопротеиназ, в матрикс интимы артерий. Когда количество субстратов, которые призваны утилизировать немногочисленные оседлые макрофаги, превышает их возможности, они начинают секретировать гуморальные медиаторы – моноцитарные хемиаттрактанты. Этим филогенетически ранним, субстратзависимым, гуморальным путем оседлые макрофаги «засывают» в очаг активации реакции воспаления, утилизации безлигандных, модифицированных ЛПНП – эндогенных флогенов, «рекрутов» – филогенетически поздние моноциты гематогенного происхождения [13].

Моноциты выходят из костного мозга как производные мегакариоцитов и в течение нескольких дней циркулируют в кровотоке. Время жизни моноцитов *in vivo* – около 100 дней. Далее они при активном гуморальном взаимодействии с клетками монослоя эндотелия *per diapedesis* входят в интиму артерий. Поскольку *in vivo* функционируют разные пулы моноцитов (перитональные, легочные, интимальные), они в течение нескольких дней проходят, можно полагать, специализацию *in situ, ex tempore*, после чего становятся функционально похожими на оседлые макрофаги, становясь моноцитами → макрофагами. Они приобретают основные функциональные свойства макрофагов. Вероятно, они экспрессируют и синтез кислых гидролаз и способны ограниченно гидролизовать поли-ЭХС.

Однако, вероятно, моноциты → макрофаги не в состоянии должным, филогенетически ранним образом реализовать биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Если моноциты → макрофаги и способны поглощать модифицированные ЛПНП, то только частично. Основная масса ЛПНП остается, вероятно, связанной с протеогликанами матрикса; при этом биологические, афизиологичные реакции гидролиза, липолиза, протеолиза, можно полагать, только частично проходят в лизосомах моноцитов → макрофагов. Афизиологичная биологическая реакция утилизации избыточного количества пальмитиновых ЛПНП проходит главным образом, вероятно, вне клеток. При этом образуется деструктивно-воспалительный детрит из протеинов (апоВ-100, аутоантитела к ЛПНП) [14], белков плазмы крови, которые перенесены активированной биологической реакцией транцитоза, жидкостного пиноцитоза [15].

Желательно более четко установить функциональное различие между филогенетически ранними оседлыми макрофагами интимы артерий эластического ти-

па и поздними в филогенезе моноцитами → макрофагами. Касается ли оно функциональных особенностей сквенджер-рецепторов, активности CD36-транслоказ, экспрессии синтеза кислых гидролаз для поли-ЭХС или способности реализовывать биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Надо принять во внимание и то, что *per diapedesis* в интиму одновременно с моноцитами входят нейтрофилы и лимфоциты; регуляторное действие их гуморальных медиаторов тоже имеет функциональное значение.

*Предшественник, из которого формируется масса атероматозных липидов и кристаллы холестерина моногидрата.* В составе пальмитиновых ЛПОИП → ЛПИП в интиму поступают почти все ПНЖК пищи в форме поли-ЭХС, масса медленно гидролизующихся пальмитиновых ТГ, незатерифицированный спирт ХС и ФХ из поверхностного монослоя липидов в ЛПОИП. Более полувека назад ранее установлено, что основная масса липидов при формировании в интиме артерий атероматоза, особенно при ГЛП фенотипа II а, при семейной гиперхолестеринемии составляют С18 ННЖК с 2–3 двойными связями (ДС). Рассмотрение положения ДС по длине цепи атомов углерода свидетельствует, что это – частично подверженные катаболизму  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК [16]. Это – те ПНЖК пищи, которые при избытке в пище пальмитиновой НЖК не смогли поглотить все клетки в форме поли-ЭХС в составе лигандных ЛПИП путем апоВ-100-эндоцитоза. Среди массы атероматозных липидов преобладают холестериновые эфиры, катаболизируемые ПНЖК, линолевая и линоленовая ННЖК в форме ТГ. При окраске не суданом, как это принято в отделениях патоморфологии, а по Нильсону, красителем нильский голубой, в атероматозных массах интимы артерий эластического типа можно видеть преобладание эфиров ХС, ТГ и немного ФХ. Незатерифицированный ХС из пальмитиновых ЛПОИП → ЛПИП в клетках (вне клеток) формирует кристаллы холестерина моногидрата; от них клетки избавляются путем шеддинга – «отторжения» кристаллов ХС в межклеточную среду. В центре некротизированных атероматозных бляшек тоже, но, вероятно, вне клеток, формируются мелкие кристаллы ХС моногидрата.

Если в пище много пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ, по сравнению с олеиновыми ЛПОИП и в ЛПОИП → ЛПИП доминируют ТГ, то в интиме артерий формируются мягкие бляшки из ТГ, которые физико-химически склонны к разрыву. Разрыв бляшки из ТГ, как показывают клинические наблюдения у пациентов с острым инфарктом миокарда, происходит в условиях острой активации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса.

При биологической реакции стресса выброс адреналина приводит к выраженной активации гидролиза запасенных ТГ (афизиологичный липоидоз) в клетках монослоя эндотелия и РСТ в крышке мягкой атеромы. В отличие от панкреатической липазы и постгепариновой ЛПЛ, которые гидролизуют в ТГ одну эфирную связь (sn-1), адреналин активирует иную – гормонозависимую липазу. Она одновременно гидролизует 3 эфирные связи в молекуле ТГ. Происходит так, что в цитоплазме клетки эндотелия при липоидозе вместо одной неполярной молекулы ТГ разом образуется 4 полярные молекулы – 3 свободные С16–С18 ЖК и спирт глицерин. Объем, который занимают 4 полярные, одноименно отрицательно заряженные молекулы, становится больше, и они физи-

чески повреждают клетки эндотелия. При этом происходит протрузия – выход содержимого мягкой бляшки в просвет артерии. Далее быстро следует формирование тромба, ишемия ткани и развитие инфаркта [17].

*Биологическая роль ХС; различие атероматоза у кроликов и крыс при экзогенной гиперхолестеринемии.* Скармливание кроликам ХС в течение нескольких недель приводит к атероматозу интимы аорты. С пищей кролики не потребляют ХС, однако действие ХС на ступенях филогенеза биологически едино. ХС – это не липид, а одноатомный, вторичный циклический спирт. Липиды – это ЖК и все производные от ЖК. Когда спирт ХС этерифицирует ПНЖК, образованные поли-ЭХС являются липидами. Согласно положениям физической химии, все эфиры называют по имени спирта: этерифицированные холестерином ПНЖК – это поли-ЭХС.

ХС синтезирует каждая из животных клеток; предшественник синтеза ХС – ацетат, ацетил-КоА; поэтому только ЛПВП доставляют ХС в форме моно-ЭХС, только к гепатоцитам, только для синтеза из него желчных кислот. Синтез ХС регулирован на клеточном уровне; в филогенезе ХС реализует биологическую реакцию краткосрочной адаптации. Если внешняя среда становится неблагоприятной, каждая клетка запускает синтез ХС, конденсируя его в клеточной мембране между молекулами ФХ, делает мембрану менее проницаемой и отгораживается от внешней среды. Когда среда нормализуется, клетки избавляются от ХС, выводя его во внешнюю среду.

Вторая биологическая функция спирта ХС – превращение полярных ПНЖК в неполярную форму поли-ЭХС с целью рецепторного поглощения их клетками. *In vivo* формируется и неполярная форма спирта ХС – холестерололеат, моно-ЭХС. НЖК, МЖК и ННЖК образуют неполярную форму с глицерином – ТГ. Функция ХС *in vivo* опосредована физико-химическим действием его в клеточной мембране. Во внутреннем монослое бислоевой мембраны и в органеллах клеток ХС нет. *In vivo* эфиров ХС на порядок меньше, чем эфиров глицерина, однако весь ХС расположен вне клеток, а почти все ТГ – в клетках. В силу этого в плазме крови содержание ХС почти в 3 раза выше, чем глицерина – ТГ.

Скармливание кроликам ХС становится причиной того, что в монослое полярных липидов на поверхности массы ТГ в ЛПОИП отношение ФХ:ХС становится столь малым (1:1), что низкая проницаемость монослоя практически изолирует гидрофобную постгепариновую ЛПЛ в плазме крови от гидрофобных ТГ в ЛПОИП; ХС разобщает фермент и субстрат. Гидролиз ТГ в ЛПОИП блокирован, формирования лигандных ЛПОИП не происходит, клетки, зависимые от инсулина, не поглощают олеиновые и пальмитиновые ЛПОИП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. В крови формируется ГЛП, и монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию транзитоза, выводит безлигандные, модифицированные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПИП в интиму артерий эластического типа. По сути, высокое содержание в пище ХС и избыток пальмитиновой НЖК проявляют сходное афизиологичное действие; они по-разному блокируют гидролиз ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОИП, нарушая и апоЕ/В-100-эндоцитоз. Избыток в пище ХС и пальмитиновой НЖК формирует одновременно атеросклероз и атероматоз.

На ступенях филогенеза мутация БППЭХ – нуль при-

вела к тому, что крысы, мыши и собаки сформировали 2-й вариант активного поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС. Кролики, морские свинки, *Homo sapiens* реализуют «последовательный» перенос ПНЖК в составе ЛП и поглощение клетками ПНЖК по пути: энтероциты → апоА-I ЛПВП → БППЭХ → линолевые + линоленовые апоВ-100 ЛПНП → апоВ-100-эндоцитоз → клетка. Вначале перенос ПНЖК происходит в ЛПВП в составе фосфолипидов, а далее при действии БППЭХ – в ЛПНП, т. е. последовательно.

При отсутствии БППЭХ крысы сформировали иной вариант переноса ПНЖК в составе ЛП и поглощения их клетками. Происходит это по пути: энтероциты → апоА-I ЛПВП → апоЕ/А-I-эндоцитоз → клетка. Мы называем это «параллельным» вариантом переноса и поглощения клетками ЖК: а) НЖК + МЖК + ННЖК переносят апоВ-100 ЛПОНП и ЛПНП, а ПНЖК – только апоА-I ЛПВП. При этом сколько бы мы ни кормили крыс ХС, нарушить поглощение клетками ПНЖК и сформировать атеросклероз не получится, но невыраженный атероматоз аорты формируется и у крыс при избытке в пище ХС и пальмитиновой НЖК.

Подобную мутацию БППЭХ–нуль имеют ≈8% жителей Японии; это физиологичная гиперальфалиппротеинемия, при которой в плазме крови преобладают не, как обычно, апоВ-100 ЛП, а апоА-I ЛПВП. При этом в ЛПВП высоко содержание поли-ЭХС – ПНЖК, этерифицированных ХС, а не моно-ЭХС, не холестерололеата, ни неполярной формы ХС. Это обеспечивает популяции Японии низкий уровень атеросклероза и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы у крыс сформировать атеросклероз, как дефицит в клетках ПНЖК, приходится выбивать ген *apoE* и блокировать апоЕ/А-I-эндоцитоз ЛПВП и ПНЖК. В популяции же Москвы по сравнению с жителями Вашингтона ХС–ЛПВП тоже выше, но за счет более высокого содержания моно-ЭХС. Это – следствие потребления алкоголя и нарушения синтеза гепатоцитами секреторного белка лецитинхолестерин ацилтрансферазы.

*Единение патогенеза и функциональное различие атеросклероза и атероматоза.* Атеросклероз – синдром внутриклеточного дефицита  $\psi$ -6 и  $\psi$ -3 ПНЖК, выраженный недостаток синтеза аминокислот и физиологичный, компенсаторный синтез филогенетически ранних гуморальных медиаторов – эйкозаноидов как регуляторов метаболизма.

Отсутствие синтеза клетками аминокислот – фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина из ПНЖК вокруг каждого интегрального белка клеточной мембраны аминокислот формируют менее гидрофобное окружение в более гидрофобной массе ФХ. Это позволяет белкам свободно изменять конформацию молекулы при реализации функции рецепторов, клеточных помп, транслоказ и глюкозных транспортеров – ГЛЮТ. Отсутствие аминокислот во внутреннем монослое плазматической мембраны делает функцию всех интегральных белков менее эффективной [18].

Филогенетически более ранние и самые эффективные – эйкозаноиды, синтезированные из  $\psi$ -3 C20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК: в молекуле они имеют 3 ДС, формируя группу эйкозаноидов<sub>3</sub>. Простаглинды<sub>3</sub> активно регулируют биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации и биологическую реакцию «метаболизм ↔ микроциркуляция». Тромбоксаны<sub>3</sub> активно регулируют функциональные контакты между клетками,

понижая агрегацию тромбоцитов. Среди многих форм гуморальных медиаторов лейкотриены<sub>3</sub> выражено снижают активность синдрома системного воспалительного ответа и активируют синдром компенсаторной противовоспалительной защиты.

Из поздней в филогенезе  $\psi$ -6 C20:4 арахидоновой ПНЖК клетки синтезируют эйкозаноиды<sub>2</sub>; в молекуле их 2 ДС; активность их едина с эйкозаноидами<sub>3</sub>, но менее выражена. Если клетки активно поглощают  $\psi$ -3 и  $\psi$ -6 ПНЖК, синтез эйкозаноидов<sub>3</sub> происходит из  $\psi$ -3 ПНЖК; при отсутствии в пище рыбы и морепродуктов клетки синтезируют эйкозаноиды<sub>2</sub> из  $\psi$ -6 ПНЖК. Небольшие количества  $\psi$ -6 арахидоновой ПНЖК содержат только яйца птиц и свиное подкожное сало. В растительных маслах арахидоновой ПНЖК нет, есть только C20:0 арахидоновая НЖК.

Если клетки не имеют возможности поглощать ни  $\psi$ -3, ни  $\psi$ -6 экзогенные, эссенциальные ПНЖК, синтез эйкозаноидов<sub>1</sub> (1 ДС в молекуле) происходит из эндогенно синтезированной  $\psi$ -9 C20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ННЖК. Все эйкозаноиды<sub>1</sub> с 1 ДС афизиологичны, и действие их, по сути, противоположно эйкозаноидам<sub>3</sub>. В условиях блокады поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза формируется синдром патологической компенсации. И выраженное нарушение многих сторон метаболизма продолжается годами. Ни одна животная клетка не может ввести в молекулу C18:1 олеиновой МЖК 2-ю ДС и синтезировать  $\psi$ -6 C18:2 линолевую ННЖК; синтез этот реализуют только клетки растений. Крысы, поедая с пищей линолевую ННЖК, синтезируют из нее арахидоновую ПНЖК; человек же может синтезировать только дигомо- $\gamma$ -линоленовую ННЖК [19].

Атероматоз – процесс утилизации в интима артерий эластического типа всех пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, линолевых и линоленовых ЛПНП, которые не смогли при отсутствии лиганда поглотить филогенетически поздние инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза, и все ранние в филогенезе клетки через апоВ-100-рецепторы. Когда мы обсуждаем патогенез ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, мы всегда суммируем афизиологичную роль атероматоза, толщину интимы + медиа, формирование атероматозных бляшек, стенозирование просвета артерий, разрыв мягкой атероматозной бляшки [20]. В равной мере мы учитываем и проявления атеросклероза в форме нарушения биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, реакции «метаболизм ↔ микроциркуляция», биологической реакции воспаления, компенсаторной реакцией неангиогенеза и биологической реакции стресса [21].

*Афизиологичное действие избытка экзогенной, эндогенной пальмитиновой НЖК и инсулин.* С позиций филогенетической теории общей патологии основу патогенеза атеросклероза и атероматоза составляет нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). На ступенях филогенеза при становлении функции вначале ЛПВП, далее ЛПНП, затем инсулинозависимых ЛПОНП содержание пальмитиновой НЖК не превышало 15% всего количества ЖК. Так продолжалось миллионы лет; обобщенная система ЛП (ЛПВП + ЛПНП + ЛПОНП) не «научилась», физико-химически, возможно, не может переносить больше пальмитиновой НЖК.

Когда же на поздних ступенях филогенеза при реализации биологической функции локомоции гепатоциты стали из экзогенной глюкозы синтезировать много пальмитиновой НЖК (иную ЖК все клетки синтезировать не могут),  $\beta$ -клетки островков Лангерганса начали синтез гуморального медиатора инсулина. Биологическое предназначение инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Основное действие инсулина – всю синтезированную гепатоцитами из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК превратить в специфичную для животных  $\phi$ -9 С18:1 олеиновую МЖК. Это определено не тем, что переносить в форме ТГ в составе ЛП олеиновую МЖК существенно легче, чем пальмитиновую НЖК, а тем, что константа окисления митохондриями эндогенной  $\phi$ -9 олеиновой МЖК выше, чем экзогенной  $\phi$ -6 олеиновой МЖК.

Филогенетически поздний гуморальный медиатор инсулин экспрессирует синтез пальмитоилэлонгазы; фермент удлиняет С16:0 пальмитиновую НЖК на 2 атома углерода (+ ацетил-КоА), превращая ее в С18:0 стеариновую НЖК. Далее 2-й экспрессируемый инсулином фермент, стеарил-КоА-десатураза, превращает стеариновую НЖК в  $\phi$ -9 С18:1 олеиновую МЖК. Гепатоциты этерифицируют олеиновую эндогенную МЖК в одноименные ТГ и включают в олеиновые ЛПОНП, которые быстро при действии постгепариновой ЛПЛ формируют апоЕ/В-100-лиганд, и их поглощают все инсулинозависимые клетки. Одновременно филогенетически поздний инсулин не может превращать в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК пищи. Из этого следует, что афизиологичное действие резистентности к инсулину и избыток в пище пальмитиновой НЖК в равной мере нарушают метаболизм *in vivo* [22].

При синдроме ИР, блокаде превращения синтезированной из глюкозы эндогенной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК, как и при высоком поступлении с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК, *in vivo* реализован пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При низкой скорости гидролиза пальмитиновых ТГ в ЛПОНП при физико-химических трудностях преодоления пальмитиновой НЖК внутренней мембраной митохондрий пальмитиновый вариант метаболизма ЖК всегда сопровождается хроническим дефицитом *in vivo* энергии, низкая эффективность наработки митохондриями АТФ. На поздних ступенях филогенеза, реализации биологической функции локомоции инсулин призван заменить пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на более эффективный – олеиновый. При олеиновом варианте метаболизма ЖК эффективность образования митохондрий АТФ является максимальной.

*Биологические функции in vivo и формирование атеросклероза и атероматоза.* Основой формирования атеросклероза и атероматоза становится нарушение биологической функции трофологии, питания, биологической реакции экзотрофии, внешнего питания. Формирование большого количества безлигандных, модифицированных пальмитиновых ЛПОНП  $\rightarrow$  ЛПНП, которые не могут активно поглотить клетки, «замусоривает» внутрисосудистый пул среды (плазма крови) и единый пул межклеточной среды *in vivo*. Это, естественно, активизирует биологическую функцию эндозоологии и биологическую реакцию воспаления. Все это происходит физиологично.

Физиологично эндогенные флогены (безлигандные

пальмитиновые ЛПОНП  $\rightarrow$  ЛПНП) в интима призваны осуществлять полифункциональные, филогенетические ранние оседлые макрофаги, а патофизиологично – филогенетически поздние моноциты  $\rightarrow$  макрофаги. Эндогенная активация биологической реакции воспаления – процесс физиологичный; деструктивен он только из-за избыточного количества субстрата, который приходится утилизировать. И в полной мере функция моноцитов  $\rightarrow$  макрофагов идентична функции филогенетически ранних оседлых макрофагов, предстоит еще выяснить.

Превращения в интима моноциты  $\rightarrow$  макрофаги происходит в результате активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Сколь много и какие факторы роста экспрессируют приобретение моноцитами новых функциональных возможностей и в полной мере они могут быть функционально реализованы, предстоит еще выяснить. Однако складывается впечатление, что утилизация безлигандных пальмитиновых ЛПОНП  $\rightarrow$  ЛПНП происходит не только в лизосомах моноцитов  $\rightarrow$  макрофагов, но и в матриксе интимы вне клеток. Определенные нарушения происходят и в биологической функции гомеостаза, включая и биологическую роль активации синтеза одного из основных протеинов острой фазы биологической реакции воспаления [23].

*Функция гомеостаза, С-реактивный белок, пенистые клетки и липидные «пятна» в интима артерий.* Реализация биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления, в которой задействованы многие функционально разные клетки, сопряжена с большими затратами энергии, АТФ. Порой при действии экзогенных патогенов *in vivo* они столь велики, что приходится ограничивать в снабжении субстратами те клетки, функция которых при реализации биологической реакции воспаления временно может быть снижена. Биологическая роль С-реактивного белка (СРБ), мы полагаем, состоит в том, что избирательно обеспечивать субстратами для синтеза АТФ только те клетки, которые реализуют *in vivo* биологическую реакцию воспаления. Происходит это следующим образом.

Физико-химически СРБ проявляет в 100 раз большую аффинность при связывании с лизофосфатидилхолином по сравнению с иными ФЛ, полярными и неполярными липидами. В реализации биологической реакции воспаления, когда всем задействованным в ней клеткам необходимо много АТФ, активированная гуморальными медиаторами фосфолипаза В связывается с полярным монослоем ФХ:ХС в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, гидролизует ННЖК из sn-2 ФХ и формирует лизофосфатидилхолин. С ним активно связывается циркулирующий в крови СРБ-пентамер; он не дает возможности ЛПОНП сформировать (перекрывает) апоЕ/В-100-лиганд и сам становится СРБ-лигандом. При этом все инсулинозависимые клетки, главным образом скелетные миоциты, остаются на «голодном пайке» [24].

Одновременно все клетки, которые *in vivo* реализуют биологическую реакцию воспаления, выставляют на плазматическую мембрану специфичные рецепторы для лигандов СРБ + ЛПОНП. СРБ активно обеспечивает НЖК + МЖК + ННЖК все клетки для синтеза АТФ вплоть до функционального липоидоза – накопление в цитоплазме ТГ. Проявлением функционального липоидоза клеток интимы и является формирование в интима липидных «пятен»; отношения к атероматозу они не имеют. Образование «пенистых» клеток – тоже результат

липоидоза, но в цитоплазме накапливаются липидные капли из поли-ЭХС после поглощения моноцитами → макрофагами пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, линолевых и линоленовых ЛПНП. И если функциональный липоидоз обратим, то избавиться от поли-ЭХС можно только при гибели клеток по типу некроза. При этом к биологической реакции воспаления добавляется биологическая реакция и некроза [25].

Заметим, что биологическая роль СРБ-мономера и СРБ-пентамера разная; мономер с молекулярной массой 25 кД служит иммуномодулятором, и концентрация его в плазме крови возрастает в несколько раз. В то время как СРБ-пентамер с молекулярной массой 125 кД – это белок-вектор направленного переноса НЖК + МЖК + ННЖК к тем клеткам, которые реализуют биологическую реакцию воспаления. При биологической реакции воспаления, инициированной действием экзогенных, инфекционных патогенов, содержание СРБ-пентамера в плазме крови может возрастать в десятки раз.

Лишенные возможности активно поглощать ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза инсулинозависимые скелетные миоциты формируют симптомы миопатии, гуморально активируют биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. Секретированный адреналин активирует в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках сальника гормонозависимую липазу, усиливает гидролиз ТГ и освобождение ЖК в форме НЭЖК, которые в плазме крови и межклеточной среде связывает альбумин. Пока в крови будет повышено содержание НЭЖК, инсулинозависимые клетки поглощать глюкозы не станут. Исходя из этого, высокий уровень СРБ даже мономера в плазме крови всегда сопровождают симптомы синдрома резистентности к инсулину.

*Последовательность формирования и биологическая роль «модифицированных» пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП.* Интерес к модифицированным ЛПНП обусловлен, мы полагаем, тем, что авторы рассматривают химические реакции (сиалирование, гликирование, взаимодействие с метилглюкозаем, пальмитоилирование) как первопричину блокады поглощения клетками [26] и далее утилизации пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП в интима артерий. На самом деле это не так. Модификация ЛП в функциональной последовательности изменения их физико-химических свойств – не первая [27].

Первопричина утилизации пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП в интима – высокое содержание пальмитиновой НЖК в пальмитиновых ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и в олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП). Низкая константа гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП – основная причина того, что при высоком остаточном количестве ТГ в ассоциации с апоВ-100 последний не принимает активной конформации, не формирует и не выставляет на поверхность апоЕ/В-100-лиганд.

Прежде чем удалить из крови безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП путем активации биологической реакции транцитоза при действии системы комплемента, ЛП необходимо физиологично денатурировать с образованием в апоВ-100 патологического, антигенного эпитопа. Эту операцию в крови исполняют нейтрофилы; они нарабатывают активные формы кислорода, которые денатурируют апоВ-100 путем перекисного окисления; окисление же ННЖК и ПНЖК становится побочной реакцией. При более длительной циркуляции в кровотоке

в условиях, например, гипергликемии денатурированные, пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП подвергаются гликированию по остаткам аминокислоты лизина.

Определяя афизиологичные эпитопы, Толл-подобные рецепторы-4 на мембране иммунокомпетентных клеток определяют безлигандные ЛПНП как «не свои». После опсонизации компонентами комплемента монослой эндотелия путем кластринового эндо-экзоцитоза (биологической реакции транцитоза) выводит безлигандные ЛП в интиму артерий эластического типа. Если эффективность транцитоза недостаточна, усиление филогенетически поздней биологической реакции происходит путем повышения артериального давления в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа. Авторы же пишут о пассивной инфильтрации стенки артерий ЛП.

Модификация пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП – химическая реакция далеко не раннего порядка, да и оседлые макрофаги поглощают афизиологичные ЛПОНП → ЛПНП при утилизации через неспецифичные скевенджер-рецепторы, «рецепторы-мусорщики». Можно полагать, что эти рецепторы филогенетически поздних моноцитов → макрофагов более дифференцированы; они адаптировались к особенностям избытка по-разному модифицированных ЛП, и это может изменить формирование в интима артерий как процесса атероматоза, так и атеротромбоза.

*Биологические основы формирования эруптивных ксантом во всех тканях in vivo.* Развитию тендовагинальных и эруптивных ксантом на страницах журналов посвящено почти 5 тыс. статей; в основном это описания клинических наблюдений. Ни в одной из работ клиницисты не приблизились к пониманию происходящих нарушений. Является ли формирование ксантом ранним в филогенезе или поздним, какие липиды содержат ксантомы и каковы механизмы позитивного разрешения афизиологичного процесса? Накопление липидов происходит не локально в интима артерий эластического типа, а в пуле РСТ каждого из ПС клеток во всех органах.

Мы полагаем, что на ступенях филогенеза за миллионы лет синтеза животными клетками только пальмитиновой НЖК последовало становление функции гуморального медиатора инсулина, и инсулинозависимые клетки в итоге стали синтезировать ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует синтез клетками (гепатоцитами) 2 ферментов, пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу [28]. Не исключено, что между экспрессией синтеза инсулином стеариновой НЖК и ее превращением в олеиновую тоже «дистанция огромного размера».

Если *in vivo* произойдет диссоциация действия филогенетически позднего инсулина, возможно, еще более раннего инсулиноподобного фактора роста, клетки могут синтезировать стеариновую НЖК и какое-то время, афизиологично, не превращать ее в олеиновую МЖК [29]. Точка плавления С16:0 пальмитиновой НЖК +63 °С; С18:0 стеариновой НЖК +73 °С и С18:1 олеиновой МЖК составляет минус 15 °С. Естественно, что клетки, которые накапливают в цитоплазме ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП), тем более стеарил-стеарил-стеарат (ССС), медленно погибают по типу апоптоза с активацией биологической реакции воспаления и, вероятно, реакции неоангиогенеза. Какова же причина диссоциации, казалось бы, функционально объединенных двух ферментов – предстоит

еще выяснить; возможно, это – токсичное действие афизиологических метаболитов [30].

*Реальная основа профилактики атеросклероза, атероматоза и резистентности к инсулину.* Не отрицая этиологическую роль генетических нарушений, мы считаем, что основу патогенеза атеросклероза и атероматоза интимы артерий составляет афизиологично высокая индукция физиологичным субстратом, переедание животной пищи при запредельно высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК. Это, мы полагаем, не стоит рассматривать как афизиологичное влияние факторов внешней среды, хотя к тому есть достаточно оснований. Афизиологичное влияние избыточной индукции субстратом можно преодолеть, если не полагаться на физиологичное, но малоэффективное гуморальное регуляторное действие лептина и адипонектина *in vivo*, а активно задействовать биологическую функцию интеллекта. Но мало кто это делает; людские слабости перебивают биологические возможности организма, сформированные на ступенях филогенеза в течение 4 млрд лет. Индукция субстратом может спровоцировать молчащие мутации (фенотипы апоЕ), которые при физиологичном питании могли бы оставаться молчащими в течение всей жизни.

И если метаболический синдром – это переедание физиологичной по всем параметрам пищи, атеросклероз и атероматоз – результат афизиологичного питания с непомерно высоким содержанием пальмитиновой НЖК. И это не алиментарный дефицит ПНЖК; содержание в пище эссенциальных ПНЖК часто достаточно, однако избыток пальмитиновой НЖК при специфичных ее физико-химических свойствах выражено понижает «биодоступность» ПНЖК в форме поли-ЭХС для всех клеток [31]. И рекомендации не есть куриные яйца – совет сформировать алиментарный дефицит в клетках ПНЖК. Из видов мяса высокое содержание пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и афизиологичной С16:1 пальмитолеиновой МЖК только в говядине; в баранине высоко содержание стеариновой НЖК; в конине высока концентрация ННЖК.

Специфичные ТГ «конечных» липидов молока предназначены для питания ребенка и только в раннем постнатальном периоде. Физико-химически ТГ молока сформированы так, чтобы поглощение энтероцитами пальмитиновой НЖК было как можно более высоким. Биология не давала согласия на превращение вида *Homo sapiens* из млекопитающих в новый вид – млекопитающих. Питаться постоянно молоком и продуктами из него (сливочное масло и сыры) – для всех афизиологично. Перед применением в пищу молоко должно быть обезжирено. И, конечно, эффективные приемы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза интимы не предусматривают фармакологические препараты.

С позиций филогенетической теории общей патологии при диагностике атеросклероза рационально в первую очередь внимательно обратить на содержание в плазме крови ТГ. Гипертриглицеридемия всегда повысит содержание ХС в плазме крови; в свою очередь даже высокие концентрации ХС при семейной гиперхолестеринемии не повышают уровень ТГ. Если ТГ в плазме крови не превышают 2 ммоль/л, обращать внимание на ХС пока не стоит. Используя профилактические приемы диетотерапии, понизьте содержание ТГ и только тогда обратите внимание на содержание ХС; вероятно, оно станет физиологичным.

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

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

---

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3–6, 9–13, 15–23, 25, 27–29, 31 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (эксекреция, воспаление, трансцитоз) и патогенез артериальной гипертензии.* М.-Тверь: Изд-во «Триада»; 2009.
2. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз.* М.: ИНФРА-М; 2014.
7. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет.* М.: ИНФРА-М; 2014.
8. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138 (11): 517–9.
14. Пигаревский П.В., Архипова О.Ю., Денисенко А.Д. Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека. *Медицинская иммунология.* 2006; 8 (5–6): 637–44.
24. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. *С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия.* М.: Российский государственный гуманитарный институт; 2009.
26. Шойбонов Б.Б., Кравченко М.А., Баронец В.Ю., Толпыго С.М., Костырева М.В., Шабалина А.А. и др. Определение атерогенности иммунных комплексов, содержащих модифицированные липопротеины, в тесте связывания комплемента. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2014; 58 (4): 133–8.
30. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Зубарева М.Ю., Титов В.Н. Ксантелазмы: холестеринные поражения кожи век при гиперлипидемии у пациентов в клинической амбулаторной практике. *Пластическая хирургия и косметология.* 2015; (1): 1–24.

---

REFERENCES

1. Titov V.N. [*Biologicheskie funktsii (ekzotrofiya, gomeostaz, endoekologiya), biologicheskie reaktzii (ekskreziya, vospalenie, transtsitoz) i patogenez arterial'noy gipertonii*]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2009. (in Russian)
2. Titov V.N. [*Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz*]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
3. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (7): 1506–16.
4. Malolino C., Rossitto G., Caielli P., Bisogni V., Rossi G.P., Calò L.A. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators. Inflamm.* 2013; 2013: 714 653.
5. Gleissner C.A. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol.* 2012; 3: 1–7.
6. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (5): 485–94.
7. Titov V.N. [*Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabetes*]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
8. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2004; 138 (11): 517–9. (in Russian)

9. Lopez S., Bermúdez B., Pacheco Y.M., López-Lluch G., Moreda W., Villar J. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137 (9): 1999–2005.
10. Custodis F., Laufs U. LDL-Cholesterol – Is there an “LDL hypothesis”? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140 (10): 761–4.
11. Provost E.B., Madhloum N., Int Panis L., de Boever P., Nawrot T.S. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PLoS. One.* 2015; 10 (5): e0127014.
12. Rainwater D.L., Shi Q, Mahaney M.C., Hodara V., Vandeberg J.L., Wang X.L. Genetic regulation of endothelial inflammatory responses in baboons. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (8): 1628–33.
13. Fenyo I.M., Gafencu F.V. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis. *Immuobiology.* 2013; 218 (11): 1376–84.
14. Pigarevskiy P.V., Arkhipova O.Yu., Denisenko A.D. Immunohistochemical detection of modified lipoproteins in atherosclerotic lesions of human aorta. *Meditinskaya immunologiya.* 2006; 8 (5–6): 637–44. (in Russian)
15. Hilgendorf I., Swirski F.K., Robbins C.S. Monocyte fate in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (2): 272–9.
16. Zhang R., He G.Z., Wang Y.K., Ma E.L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the increase in cytokines and chemotactic factors induced in vitro by lymph fluid from an intestinal ischemia-reperfusion injury model. *Nutrition.* 2015; 31 (3): 508–14.
17. Mensink R.P. Effects of products made from a high-palmitic acid, trans-free semiliquid fat or a high-oleic acid, low-trans semiliquid fat on the serum lipoprotein profile and on C-reactive protein concentrations in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62 (5): 617–24.
18. Mercado A., Melo Z. Pathophysiological aspects of K<sup>+</sup>: Cl<sup>-</sup> cotransporters. *Rev. Invest. Clin.* 2014; 66 (2): 173–80.
19. Gutowska I., Baškiewicz M., Machaliński B., Chlubek D., Stachowska E. Blood arachidonic acid and HDL cholesterol influence the phagocytic abilities of human monocytes/macrophages. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 57 (2): 143–9.
20. Pihan F., Kalkanli S.T. Atherosclerosis and the role of immune cells. *World. J. Clin. Cases.* 2015; 3 (4): 345–52.
21. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60 (5): 1090–6.
22. Botham K.M., Wheeler-Jones C.P. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 52 (4): 446–64.
23. Pavlides S., Gutierrez-Pajares J.L., Katiyar S., Jasmin J.F., Mercier I., Walters R. et al. Caveolin-1 regulates the anti-atherogenic properties of macrophages. *Cell. Tissue. Res.* 2014; 358 (3): 821–31.
24. Titov V.N., Oschepkova E.V., Dmitriev V.A. [*C-реактивный белок, микроал'буминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертония*]. Moscow: Rossiyskiy gosudarstvennyy gumanitarnyy universitet; 2009. (in Russian)
25. Chistyakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Changes in transcriptome of macrophages in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2015; 19 (6): 1163–73.
26. Schoybonov B.B., Kravchenko M.A., Baronets V.Yu., Tolpygo C.M., Kostyreva M.V., Shabalina A.A. et al. Determination atherogenic immune complexes containing modified lipoproteins in complement fixation test. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2014; 58 (4): 133–8. (in Russian)
27. Cui Y., Narasimhulu C.A., Liu L., Li X., Xiao Y., Zhang J. et al. Oxidized low-density lipoprotein alters endothelial progenitor cell populations. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2015; 20: 975–88.
28. Peter A., Cegan A., Wagner S., Lehmann R., Stefan N., Königsrainer A. et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin. Chem.* 2009; 55 (12): 2113–20.
29. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling – what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1797: 1189–94.
30. Rozhkova T.A., Amelyuschkina V.A., Zubareva M.Yu., Titov V.N. Xanthelasma: cholesterol skin lesions at the age of hyperlipidemia in patients in clinical outpatient practice. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya.* 2015; 1: 1–24. (in Russian)
31. Sleiman D., Al-Badri M.R., Azar S.T. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front. Public. Health.* 2015; 3: 69–76.

Поступила 17.08.16  
Принята к печати 29.09.16

### **Уважаемые авторы и читатели журнала!**

Обращаем ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта: [www.medlit.ru/journalsview/lab](http://www.medlit.ru/journalsview/lab)

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене. Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.