

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2016

УДК 616.153.45+616.153.922]

Титов В.Н.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО СТАНОВЛЕНИЯ ТЕСТОВ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ, ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ. ОБЩНОСТЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ И КОМПЕНСАТОРНАЯ РОЛЬ АПОС-III

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

Представления об атеросклерозе как патологии жирных кислот (ЖК), синдроме дефицита в клетках полиеновых ЖК изложены нами в 1990 г. Спирты холестерин (ХС) и глицерин выполняют в метаболизме ЖК единую физико-химическую функцию – превращают полярные ЖК в неполярную форму – эфиры холестерина (ЭХС) и триглицериды (ТГ). Количество ЖК, которые липопротеины (ЛП) переносят в ТГ, значительно превышает количество ЖК как ЭХС; ТГ доминируют в клетках, ЭХС – вне клеток. Гипертриглицеридемия – нарушение превращения в крови филогенетически поздних инсулин-зависимых пальмитиновых и олеиновых ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и рецепторного apoE/B-100-эндоцитоза клетками безлигандных ЛПОНП. Гипертриглицеридемия – нарушение обеспечения клеток субстратами энергии, проблема «энергетики» клеток, образования аденозинтрифосфата. Предлагаем оценивать прогностическое значение ХС в плазме крови только при физиологичном уровне ТГ. Каким бы высоким не было в плазме крови содержание ХС при семейной гиперхолестеринемии, ХС не повышает содержания ТГ. Увеличение концентрации ТГ всегда приводит к увеличению содержания ХС, особенно ХС-ЛП низкой плотности (ЛПНП). Если в плазме крови повышен уровень ТГ и ХС, следует начать с нормализации диеты содержания ТГ. Только при физиологичном уровне ТГ рационально оценивать содержание в плазме крови ХС. Нередко после снижения содержания ТГ ХС спонтанно снижается сам. Полагаем, что функции филогенетически ранних оседлых макрофагов интимы и поздних моноцитов → макрофагов различаются; функциональные особенности вторых при избыточной индукции субстратом (безлигандные ЛПНП) формируют атероматоз. Повышение содержания apoC-III в плазме крови – тест накопления в крови афизиологичных пальмитиновых ЛПНП, компенсаторная активация липолиза ТГ в ЛПНП, но не блокада биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии.

Ключевые слова: атеросклероз; триглицериды; холестерин; макрофаги; apoC-III.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (1): 4–12.

Titov V.N.

THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF SUCCESSIVE MAKING TEST ON HYPERTRIGLYCERIDEMIA, HYPERCHOLESTEROLEMIA AND HYPOGLYCEMIA. THE COMMON CHARACTER OF ETIOLOGIC FACTORS OF METABOLIC PANDEMIC AND COMPENSATORY ROLE OF APOC-III

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

The concepts of atherosclerosis as a fatty acids pathology, deficiency syndrome in cells of polyene fatty acids were expounded in 1990. The spirits cholesterol and glycerin play integrated physical chemical function in fatty acids' metabolism in transforming polar fatty acids into such non-polar form as ethers cholesterol and triglycerides. The amount of fatty acids transferred by lipoproteins to triglycerides significantly exceeds amount of fatty acids as ethers cholesterol. The triglycerides dominate in cells and ethers cholesterol outside cells. The hypertriglyceridemia is a disorder of transformation in blood of phylogenetically late insulin-dependent palmitic and oleinic lipoproteins of very low density and receptor apoE/B-100-endocytosis by cells of non-ligand lipoproteins of very low density. The hypertriglyceridemia is a disorder of support of cells with energy substrates, problem of cell "energetics", formation of adenosine triphosphate. It is proposed to evaluate prognostic value of spirits cholesterol in blood plasma only in case of physiological level of triglycerides. The spirits cholesterol never exceeds content of triglycerides however high would be content of spirits cholesterol in blood plasma under family hypercholesterolemia. The increasing of concentration of triglycerides always results in increasing of content of spirits cholesterol and especially spirits cholesterol-lipoprotein of low density. If level of triglycerides and spirits cholesterol is increased normalization of content of triglycerides using diet is to be implemented. To evaluate content of spirits cholesterol in blood plasma is rational only under physiological level of triglycerides. Quite often, after decreasing of content of triglycerides content of spirits cholesterol spontaneously decreases by itself. It is supposed that functions of phylogenetic early resident macrophages of intima and late monocytes-macrophages differs. The functional characteristics of second ones under surplus induction by substrate (non-ligand lipoproteins) forms atheromatosis. The increasing of content of apoC-III in blood plasma - test of accumulation of blood of aphysiologic palmitic lipoproteins of low density, compensatory activation of lipolysis of triglycerides in lipoproteins of low density, but not blockade of biological function of trophology, biological reaction of exotrophy.

Key words: atherosclerosis; triglycerides; cholesterol; macrophage

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2016; 61 (1): 4–12. (in Russ.)

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn_titov@mail.ru

Введение. Представления об атеросклерозе как патологии жирных кислот (ЖК), синдроме дефицита в клетках эссенциальных полиеновых ЖК (ПНЖК) опубликованы нами в 1990 г. [1]. Прошла четверть века, однако мы не можем сказать, что наше понимание патогенеза, профилактики атеросклероза и атероматоза получило широкое распространение. Нет более сложной задачи, чем менять устоявшиеся мнения людей, даже в том случае, если они неверны. Подтверждая биологическую реальность наших выводов относительно патогенеза атеросклероза, мы 20 годами позже изложили новую, филогенетическую теорию общей патологии [2]. Теория является логичным продолжением, современным вариантом гуморальной теории К. Рокитанского (1826) и клеточной теории Р. Вирхова (1846) и составляет теоретическое обоснование всех наших предложений относительно общности этиологии и патогенеза метаболических пандемий.

Филогенетическая теория общей биологии постулирует, что становление этиологии и патогенеза метаболических пандемий, болезней цивилизации, которые становятся проблемой для вида *Homo sapiens*, проходило длительно, в течение миллионов лет, последовательно на ступенях филогенеза, одновременно со становлением всех биологических функций и биологических реакций. Если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5–7%, его этиологическую основу, по нашему мнению, составляет нарушение биологических функций и биологических реакций.

Предложенный нами патогенез атеросклероза – дефицит в клетках эссенциальных ПНЖК мы обосновали биологическими представлениями фило- и онтогенеза, новыми биохимическими и физико-химическими данными, новыми методами, результатами физико-химических экспериментов и наблюдениями в клинике. Однако и в настоящее время клиницисты при объяснении действия препаратов, которые они назначают при лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца, ссылаются на сведения, которые не соответствуют положениям общей биологии, физиологии, физической химии и биохимии. Новые теории в биологии и медицине редко побеждают прежние понятия, чаще приверженцы старой теории уходят на покой, а молодежь постепенно усваивает новую теорию. Нередко период между прежними и новыми представлениями длится сотни лет – дистанция огромного размера.

История науки утверждает, что в ситуациях смены парадигм переход от прежних положений к новым воззрениям в науке не соответствует принципам формальной логики. Новые представления кажутся нелогичными и определенное время для них иногда нет даже твердых оснований. Доказательства в пользу новой теории не могут произрастать из прежних, не всегда даже формально обоснованных заключений [3]. Слишком долго наши взгляды на атеросклероз как патологию ПНЖК не находят понимания на основании того, что они не укладываются в «прокрустово ложе» холестеринной теории; это иные представления о патогенезе заболевания.

Новое понимание патогенеза метаболических пандемий, «болезней цивилизации» имеет практическую направленность. Филогенетическую теорию общей патологии можно не только разрабатывать далее, но и реализовать на практике с самых ранних этапов восприятия ее специалистами в медицине. В отличие от «века холестеринной теории атеросклероза» нарушение обмена липидов и липопротеинов (ЛП) *in vivo* мы рассматриваем как изменение физиологических процессов, нарушения метаболизма ЖК. Они включают эндогенный синтез ЖК из ацетата; перенос их в межклеточной среде в составе ЛП; пассивное (по градиенту концентрации) и активное (рецепторное) поглощение ЖК клетками и метаболические превращения ЖК в функционально дифференцированных клетках.

Более ранняя в филогенезе этерификация ЖК спиртом глицирином по сравнению со спиртом холестерином

Одноатомный циклический гидрофобный вторичный спирт холестерин (ХС) и трехатомный гидрофильный спирт

глицерин выполняют в метаболизме ЖК *in vivo* одну и ту же физико-химическую и биохимическую функцию: они превращают полярные ЖК в неполярную форму, в эфиры холестерина (ЭХС) и эфиры глицирина – триглицериды (ТГ). В полярной форме большое количество ЖК трудно провести через бислой полярных липидов в плазматической мембране при реализации эффективного активного рецепторного эндоцитоза ЖК в форме неполярных липидов. Выраженное различие физико-химических свойств ЖК является основой того, что превращать ЖК в неполярную форму приходится в реакции этерификации с разными спиртами. Заметим, что лаборатории клинической биохимии не измеряют содержание ТГ; биохимические анализаторы определяют концентрацию спирта глицирина; его-то мы и называем ТГ. Согласно физической химии принято считать, что в реакции этерификации спирт этерифицирует кислоту, ЖК, поэтому образовавшиеся эфиры называют по имени спирта; эфиры глицирина – глицириды и эфиры спирта ХС (ЭХС).

Количество ЖК, которые ЛП переносят в плазме крови в форме эфиров со спиртом глицирином – в глициридах, преимущественно в ТГ, а жировые клетки депонируют, в десятки раз превышает количество ЖК, которые ЛП переносят в форме ЭХС; ТГ доминируют в цитоплазме клеток. В форме полярных глициридов (ди-, моноглициридов) и полярных фосфолипидов апоА-I в составе ЛП высокой плотности (ЛПВП) миллионы лет переносят все ЖК: насыщенные ЖК (НЖК), мононенасыщенные ЖК с одной двойной связью (ДС, МЖК), ненасыщенные ЖК с 2–3 ДС (ННЖК) и эссенциальные ПНЖК с 4–6 ДС в цепи ЖК.

АпоВ-48 в форме неполярных ТГ в составе хиломикрон переносит к клеткам НЖК + МЖК. На последующих ступенях филогенеза апоВ-100 раньше в составе ЛП низкой (ЛПНП) и позже – в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) переносит к клеткам НЖК + МЖК + ННЖК тоже в форме ТГ. Спирт ХС задействован в переносе ЖК только во внеклеточной среде; в клетках, если исключить наружный монослой бислойной плазматической мембраны, ХС практически отсутствует. На ступенях филогенеза апоА-I в составе ЛПВП стал переносить ЖК в форме ТГ на миллион лет раньше, чем в этой функции стал участвовать *in vivo* спирт ХС [4]. Мы полагаем, что основной единицей в диагностике и оценке гиперлипотеинемии (ГЛП) являются ТГ (гипертриглицеридемия), спирт глицерин, а не спирт ХС.

Глицирин этерифицирует НЖК + МЖК + ННЖК, спирт ХС – только ПНЖК и в составе ЛПВП эндогенную олеиновую МЖК. Количество НЖК + МЖК + ННЖК, которые этерифицирует глицирин в неполярные ТГ, более чем в 100 раз больше количества ПНЖК, которые этерифицирует ХС. Однако основная масса ТГ локализована в клетках, а основная масса поли-ЭХС – вне клеток, в межклеточной среде, плазме крови, в составе ЛП. В силу такой локализации содержание ХС в плазме крови в несколько раз выше, чем ТГ, точнее глицирина [5]. Напомним, что лаборатории клинической биохимии не могут определять содержание ТГ, ди- и моноглициридов в плазме крови и в составе ЛП; биохимические анализаторы определяют спирт глицирин; его содержание мы измеряем ТГ.

Наступает смена парадигм, и на первое место в диагностике нарушений системы ЛП, в патогенезе гипертриглицеридемии и гипергликемии тоже выходят ТГ и содержание в плазме крови полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) в ассоциации с альбумином и без него. Гипертриглицеридемия – нарушение переноса в межклеточной среде и поглощения клетками только НЖК и МЖК в форме ТГ в составе филогенетически поздних олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП. Гипертриглицеридемия – нарушение метаболизма всего двух ЖК – пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК; обе ЖК являются субстратом для окисления в митохондриях, синтеза аденозинтрифосфата (АТФ).

Гипертриглицеридемия – нарушение обеспечения клеток субстратами энергии, проблема «энергетики», образования

АТФ. Она вызвана нарушением активного формирования в крови и поглощения клетками лигандных олеиновой и пальмитиновой ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Гипертриглицеридемия – нарушение биохимических превращений в крови филогенетически поздних инсулинзависимых пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и нарушение активного апоЕ/В-100-эндоцитоза этих ЛПОНП клетками [6].

Мы предлагаем гиперхолестеринемии как диагностический тест оценивать только при физиологичном уровне ТГ. Причиной повышения содержания ХС в плазме крови, ХС-ЛПНП за исключением единственно ГЛП фенотипа II а является гипертриглицеридемия. Гиперхолестеринемия при физиологичном уровне ТГ характеризует изолированную патологию ЛПНП, в частности семейную гиперхолестеринемии, отсутствие (половина) на плазматической мембране клеток апоВ-100 рецепторов, а, следовательно, и поглощение клетками ЛПНП.

Этерификация индивидуальных ЖК в разных позициях (sn-) трехатомного спирта глицерина формирует позиционные изомеры – миристиновые, пальмитиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые ТГ. Различие синтезированных в гепатоцитах ТГ определяется тем, какая ЖК этерифицирована в позиции sn-2 трехатомного спирта глицерина со вторичной спиртовой группой. ЖК в позиции sn-2 в тонкой кишке не может гидролизовать панкреатическая липаза; энтероциты всасывают ее в форме 2-моноацилглицерина [7]. В цитозоле энтероциты реэтерифицируют гидролизованные ЖК фактически в те же ТГ, в которых они были в пище.

В силу стерических различий индивидуальных ТГ гепатоциты синтезированные пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ отдельно этерифицируют в состав одноименных ЛПОНП. Последующие превращения секретированных гепатоцитами ЛПОНП различаются. В физиологичных условиях пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в крови, в процессе гидролиза в них части ТГ и уменьшения их количества формируют апоЕ/В-100-лиганд и их поглощают инсулинзависимые клетки в форме ЛПОНП. В физиологичных условиях ни пальмитиновые, ни олеиновые ЛПОНП не превращаются в ЛПНП.

ЛПНП физиологично становятся только линолевые и линоленовые ЛПОНП; это происходит, когда белок, переносчик полиеновые эфиры холестерина (БПЭХ), образует тройственный ассоциат ЛПВП + БПЭХ + ЛПОНП, в котором в состав линолевых и линоленовых ЛПОНП переходят из ЛПВП все ПНЖК в форме поли-ЭХС. Последние, будучи более гидрофобными, чем ТГ, и меньшими по размерам, превращают ЛПОНП в одноименные ЛПНП. Поли-ЭХС активируют и формирование апоВ-100-лиганда, и поглощение лигандных ЛПНП всеми клетками *in vivo* путем апоВ-100 активного эндоцитоза.

Если в плазме крови одновременно с гипертриглицеридемией повышено содержание ХС-ЛПНП, что тоже является патологией в первую очередь зависимых от инсулина пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. Это определяется тем, что часть пальмитиновых ЛПОНП при нарушении биохимических превращений их в крови, при низкой константе скорости гидролиза пальмитиновых ТГ под действием постгепариновой липопротеинлипазы и ее кофермента апоС-II не формируют апоЕ/В-100-лиганд. По этой причине их не связывают апоЕ/В-100-рецепторы и клетки не поглощают пальмитиновые ЛПОНП.

При длительной циркуляции в крови безлигандные пальмитиновые ЛПОНП при медленном гидролизе ТГ обретают гидратированную плотность, свойственную пальмитиновым ЛПОНП → ЛПНП: они, как ЛПОНП, содержат большое количество апоЕ и пальмитиновых ТГ. Сформировать апоВ-100-лиганд пальмитиновые ЛПНП также не могут, они становятся в крови эндогенными флогогенами с большой мол. массой, инициаторами биологической реакции воспаления, «биологическим мусором». Повышение ХС-ЛПНП – это накопление в крови по сути пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, которые по-

сле гидролиза в них части ТГ, не сформировав лиганда, приобрели гидратированную плотность, равную ЛПНП.

Повышение в плазме крови уровня ХС-ЛПНП происходит в двух случаях: при отсутствии апоЕ/В-100-лиганда у пальмитиновых ЛПОНП и апоВ-100 лиганда у линолевых и линоленовых ЛПНП. В крови накапливаются поли-ЭХС, которые из ЛПВП переходят не в филогенетические линолевые и линоленовые ЛПОНП, а фактически в пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП. Вторым источником увеличения количества ХС-ЛПНП является неэтерифицированный ХС, который содержат в поверхностном монослое пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП.

В афизиологичных условиях количество секретированных гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП может быть в несколько раз больше, чем линолевых и линоленовых ЛПОНП. Чем выше уровень ХС-ЛПНП, тем больше содержание в крови ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не могут поглотить клетки, и тем более выражен дефицит в клетках ПНЖК и формирование атеросклероза. В какой мере повышение в плазме крови содержания ТГ (спирта глицерина), патология НЖК приводит к повышению уровня ХС-ЛПНП, в такой же мере увеличивается риск развития атеросклероза и основного его клинического симптома – атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типов. Основной причиной повышения уровня ХС-ЛПНП при ГЛП типа II при избытке в пище пальмитиновой НЖК является гипертриглицеридемия [8]; она повышает в крови содержание ХС в форме поли-ЭХС (ПНЖК из ЛПВП) и неэтерифицированного ХС (из пальмитиновых ЛПОНП).

Развитие гипертриглицеридемии (повышение содержания в плазме крови этерифицированных глицерином НЖК) влечет за собой нарушение снабжения клеток и тканей субстратами для наработки энергии – проблемы энергообеспечения *in vivo*. Присоединение к гипертриглицеридемии неэтерифицированного спиртом ХС и этерифицированных спиртом ПНЖК инициирует нарушения структуры плазматической мембраны клеток и формирование атероматоза интимы артерий эластического типа, а иногда и неалкогольной жировой болезни печени [9].

Биохимические реакции формирования гипертриглицеридемии

Причинами формирования гипертриглицеридемии являются:

- избыточное количество поступающих с пищей экзогенных ЖК, главным образом олеиновой МЖК и пальмитиновой МЖК;
- повышение эндогенного синтеза С 16:0 пальмитиновой НЖК и ω -9 С 18:1 олеиновой МЖК из экзогенной глюкозы;
- нарушение элонгации (удлинение) пальмитиновой НЖК с образованием С 18:0 стеариновой НЖК;
- нарушение десатурации (введение в цепь ЖК двойной связи (–C=C–) с образованием из стеариновой ω -9 С 18:1 олеиновой МЖК);
- первично низкая активность постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) и ее кофермента апоС-II.

Биохимическая реакция десатурации – введение в цепь атомов углерода ДС приводит к образованию МЖК. Так образуется С 14:1 миристолеиновая МЖК из С 14:0 миристиновой НЖК, С 16:1 ω -7 пальмитолеиновая МЖК из С 16:0 пальмитиновой НЖК и ω -9 С 18:1 олеиновая МЖК из С 18:0 стеариновой НЖК. Повышенное поглощение С 16:0 пальмитиновой НЖК пищи соматическими клетками, как и ее синтез *in situ de novo* из глюкозы, сопровождают явления липотоксичности. В цитозоле и эндоплазматической сети клеток пальмитиновая НЖК спонтанно химически взаимодействует с белками, формируя нежелательную реакцию пальмитоилирования. Существует позитивная достоверная коррелятивная зависимость между содержанием в плазме крови НЖК и синдромом инсулинорезистентности (ИР) [10]. Для диагностики последнего применяют тест толерантности к глюкозе, в том числе по упрощенному методу НОМА-IR.

Триглицериды повышают содержание ХС в ЛПД плазмы крови и инициируют гипергликемию

Мы предлагаем оценивать диагностическое, прогностическое значение содержания спирта ХС в плазме крови только при физиологичном уровне ТГ. Каким бы высоким не было в межклеточной среде содержание ХС, особенно при семейной гиперхолестеринемии, ХС не повысит содержание в плазме крови ТГ. В то же время увеличение в плазме крови концентрации ТГ (спирта глицерина) всегда повысит содержание ХС. Уровень в плазме крови ХС, особенно ХС-ЛПНП, во многом определяется именно повышением в плазме крови концентрации ТГ. Если в плазме крови одновременно повышен уровень ТГ и ХС, все меры, касающиеся диеты, до начала фармакотерапии рационально сосредоточить на нормализации ТГ [11]. Когда благодаря диете гипертриглицеридемия сменит физиологичный уровень ТГ, рационально обратить внимание на содержание и прогностическое значение в плазме крови ХС. Однако нередко к этому времени содержание ХС после активного снижения уровня ТГ спонтанно снижается до физиологичных значений.

С позиций филогенетической теории общей патологии всегда обоснованно рассматривать и сочетание гипертриглицеридемия → гипергликемия; в этой ситуации рационально внимание клиницистов сосредоточить на нормализации в первую очередь также гипертриглицеридемии. Согласно филогенетической теории общей патологии, поздний в филогенезе инсулин прежде всего регулирует метаболические превращения ЖК, точнее НЭЖК, ТГ, и только после этого гормон опосредованно активирует поглощение клетками глюкозы [12]. Это происходит тоже с целью использовать глюкозу как субстрат для синтеза *in situ de novo* пальмитиновой НЖК → стеариновой НЖК → ω-9 олеиновой МЖК и депонировать в жировых клетках в форме неполярных олеиновых ТГ. Биологическое предназначение инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии поздней в филогенезе биологической функции локомоции.

Когда клиницисты начинают лечение с назначения пациентам гипогликемических препаратов, это логично и физиологично и объясняется тем, что большинство препаратов, которые мы называем гипогликемическими, по механизмам действия в первую очередь являются гиполлипидемическими. Если быстро и эффективно нормализовать гипертриглицеридемия, гипергликемия снизится самостоятельно, как и гиперхолестеринемия, вслед за понижением концентрации ТГ в плазме крови. Гиперхолестеринемия и гипергликемия в реакциях метаболизма – производные от гипертриглицеридемии. Сочетание гипертриглицеридемии и гипергликемии как функциональное нарушение может быть и транзиторным, функциональным, и далеко не всегда рационально рассматривать это как диабет 2-го типа.

Гипертриглицеридемия – патология инсулинзависимых ЛПОНП, накопление в крови афизиологичных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП. Ретенция в крови пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП с плотностью ЛПНП является основной причиной высоких значений ХС-ЛПНП. Высокий ХС-ЛПНП за исключением семейной гиперхолестеринемии фенотипа II а – это патология филогенетически поздних инсулинзависимых пальмитиновых ЛПОНП и результат афизиологичного гидролиза ТГ под действием постгепариновой ЛППЛ + апоС-II. При формировании ИР гипертриглицеридемия опережает гипергликемию, при этом ИР представляет собой ранний симптом атеросклероза – дефицита в клетках ПНЖК по причине понижения их «биодоступности» для поглощения клетками. Это происходит при нарушении образования в крови лигандных ЛПОНП и поглощения их инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Развитие гипертриглицеридемии и гипергликемии может быть и быстрым вследствие быстрого превращения депонированных неполярных ТГ в НЭЖК в составе висцеральных жировых клеток (ВЖК) сальника с освобождением в межклеточную среду и кровотока избыточного количества НЭЖК,

которые не в силах связать альбумин. Чаще всего это транзиторное нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, формирование гипертриглицеридемии в первую очередь и гипергликемии – во вторую.

Мы полагаем, есть основания говорить о нарушении биологической реакции экзотрофии, синдроме активного переедания не только на уровне организма, но и о пассивном переедании на аутокринном уровне – «уровне клеток». Это наблюдается в случаях, когда *in vivo* внешние условия – высокое содержание в межклеточной среде НЭЖК в форме мицелл – вынуждают клетки пассивно накапливать в цитозоле избыток НЖК + МЖ в форме ТГ, что приводит лишь к развитию эндоплазматического стресса и нарушению функции клеток (фолдинга протеинов) [13].

Из всех классов ЛП (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП) только последние в филогенезе зависят от инсулина; активно путем апоЕ/В-100-эндоцитоза пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП поглощают только инсулинзависимые клетки. По сути в системе ЛП *in vivo* доминируют нарушения филогенетически поздних ЛПОНП, которые единственно являются инсулинзависимыми. Заметим, что еще со времени симбиоза архей и аутотрофных клеток в функциональных взаимоотношениях ЖК и глюкозы ничего существенно не изменилось согласно методологическому приему биологической субординации. Основополагающие процессы биологии на последующих ступенях филогенеза в силу иного методологического приема – биологической преемственности на ступенях филогенеза – не меняются. Основы взаимосвязи гипертриглицеридемии и гипергликемии, синдрома ИР заложены на самых ранних ступенях филогенеза во взаимоотношении архей и бактерий как фототрофов. Только это позволяет понять, как такие нарушения могут быть реально устранены или компенсированы.

Сочетание генетически обусловленной ГЛП и нарушение биологической функции трофологии; оседлые макрофаги и моноциты → макрофаги

Мы предлагаем в липидологии при выяснении особенностей патогенеза гипертриглицеридемии у пациента отдельно оценивать патогенетические (физико-химические, биохимические) и этиологические (генетические, врожденные факторы) и действие факторов эпигенетики [14] и на основании этого дифференцировать в клинике два разных афизиологичных состояния:

– изменения *in vivo*, которые затрагивают основу функции системы ЛП и обусловлены генетическими, этиологическими факторами *in vivo* и нарушают биологическую функцию трофологии (питания) и биологическую функцию гомеостаза. Они включают изменения переноса в межклеточной среде, пассивного и активного поглощения клетками ЖК и врожденные нарушения первичной структуры стационарных и динамичных аполипротеинов (апо), ферментов этерификации и гидролиза липидов (липолиза), кофакторов липаз, липидпереносящих протеинов, включая альбумин, α-фетопроtein, рецепторных систем активного поглощения клетками ЛП, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, смешанные формы ГЛП и гипергликемию [15];

– формирование *in vitro* и *in vivo* в гепатоцитах такого афизиологичного пула ЖК, при котором системе ЛП, сформированной на ранних ступенях филогенеза при жизни в мировом океане, приходится с трудом переносить его в межклеточной среде, а клеткам этот афизиологичный пул ЖК поглощать. Навязываемые организму параметры филогенетически позднего экзогенного пула ЖК часто превышают функциональные возможности системы ЛП, сформированной на ранних ступенях филогенеза. Это реальное неблагоприятное воздействие факторов внешней среды, факторов эпигеномики. Они формируют этиологические факторы, которые являются основой патогенеза метаболических пандемий атеросклероза, метаболического синдрома и ожирения.

Нарушение переноса в составе ЛП и поглощения клет-

ками ЖК приводит к формированию в межклеточной среде большого пула афизиологичных безлигандных ЛПНП, эндогенных флогогенов с большой мол. массой, которые при отсутствии у ЛПНП лиганда клетки не в состоянии поглотить. Иногда Homo, не всегда sapiens, желает принимать часто и много пищи, в которой содержание НЖК настолько велико, что система ЛП не в состоянии перенести их в межклеточной среде, а клетки не могут их физиологично поглотить, а сохраняя поглощенные ЖК тоже нелегко.

Вклад в распространение атеросклероза в популяции вносит и «химическое оружие пищевого прома»; некоторые виды пищевой продукции Homo sapiens физиологично усвоить не может. Это является причиной высокой частоты болезней цивилизации в популяции. Большой афизиологичный пул безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП утилизируют филогенетически ранние функциональные оседлые (резидентные) макрофаги (клетки-«мусорщики») и более поздние моноциты → макрофаги гематогенного происхождения. Клетки выходят из костного мозга, в течение нескольких часов циркулируют в кровотоке, после чего привлекаемые гуморальными хемиаттрактантами, которые синтезируют оседлые макрофаги, мигрируют в ткани; они преодолевают монослой эндотелия *per diapedesis*. Специализация моноцитов в макрофаги происходит *in situ*, при этом функционально полноценными макрофагами моноциты → макрофаги из костного мозга так и не становятся.

Формирование атероматоза, мы полагаем, происходит следующим образом [16]. Тканевые оседлые резидентные макрофаги, клетки пула рыхлой соединительной ткани (РСТ) в филогенетически ранних паракринных сообществах (ПС) равномерно распределены по всему телу. С годами *in vivo* макрофаги в разных областях тела приобретают некоторую функциональную гетерогенность. Мы считаем, что диффузно распределенные *in vivo* оседлые тканевые макрофаги являются филогенетически ранними клетками. В каждом из ПС они обеспечивают реализацию биологической функции гомеостаза, эндоэкологии, биологические функции трофологии и адаптации. Их функция с ранних ступеней филогенеза во многом не изменилась. Все функциональные возможности биологической реакции фагоцитоза основаны на филогенетически наиболее ранней, с аутокринного уровня, биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии.

Филогенетически ранние оседлые макрофаги лишены возможности реализовать биологическую функцию пролиферации. Они выполняют биологическую функцию эндоэкологии, поддержание чистоты межклеточной среды организма. При этом они утилизируют эндогенные флогогены (инициаторы биологической реакции воспаления) и экзогенные патогены, которые иммунокомпетентные клетки путем биологической реакции транцитоза выводят из локального пула внутрисосудистой среды. Это небольшое количество безлигандных ЛПНП, которые спонтанно формируются в кровотоке, оседлые макрофаги интимы утилизируют полностью, гидролизуя и переносимые в ЛПНП поли-ЭХС.

В условиях нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, при высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК, образовании большого количества безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, которые в реализации биологической реакции транцитоза поступают в интиму артерий эластического типа, функции оседлых функционально совершенных макрофагов оказывается явно недостаточно. В этих условиях при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации филогенетически ранние оседлые макрофаги начинают секретировать гуморальные медиаторы – хемоаттрактанты и «зывают» в помощь филогенетически более поздние, более многочисленные и менее совершенные макрофаги, которые формируются из моноцитов [17]. Наиболее активными хемоаттрактантами оседлых макрофагов являются гуморальные медиаторы ряда интерферонов.

Моноциты образуются в филогенетически позднем пуле клеток РСТ – костном мозге из гемопоэтических клеток. После созревания они мигрируют в кровоток, циркулируя в нем 2–3 сут. Из крови моноциты путем *per diapedesis* поступают в ткани, в которых они трансформируются в тканевые клетки моноциты → макрофаги. Оседлые макрофаги и моноциты → макрофаги выполняют активную функцию фагоцитоза; *in situ* они поглощают, утилизируют микроорганизмы, эндогенные флогогены и экзогенные патогены, тельца апоптоза, эндосомальные везикулы, фрагменты клеток, погибших по типу некроза. При фагоцитозе и утилизации оседлые макрофаги, моноциты → макрофаги реализуют филогенетически раннюю функцию трофологии (питания), которая отработана на аутокринном уровне.

Оседлые макрофаги, моноциты → макрофаги являются облигатными активаторами индукции гуморального и клеточного иммунного ответа, важным регулятором гемопоэза и иммуногенеза, выступают в качестве эффекторов иммунных реакций, оказывая цитотоксичное действие на опухолевые клетки, способствуют отторжению трансплантата. Оседлые филогенетически ранние макрофаги продуцируют цитокины – про- и противовоспалительные. Циркулирующий пул моноцитов представлен $18 \cdot 10^7$ клеток на 1 л крови; внесосудистый пул моноцитов → макрофагов в 25 раз больше. Полупериод жизни зрелого моноцита → макрофага составляет около 100 дней [18]. Моноциты из крови переходят в ткани и серозные полости; там они превращаются в моноциты → макрофаги. В печени оказывается 60% моноцитов, в легких – 15%, в брюшной полости – 7%, в других тканях – 18%.

Мы полагаем, что функциональные возможности филогенетически ранних оседлых макрофагов и моноцитов → макрофагов не являются в полной мере одинаковыми. Реально предположить, что моноциты → макрофаги имеют в лизосомах низкую активность кислых гидролаз для поли-ЭХС (ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС). Когда моноциты → макрофаги поглощают в интиму артерий безлигандные ЛПНП, они не могут гидролизовать поли-ЭХС, накапливают их в цитозоле, превращаясь при этом в пенные клетки. Их гибель по типу некроза вызывает в интиму воспалительно-деструктивный процесс, который мы называем атероматозом. Субстрат атероматоза – это частично метаболизированные в лизосомах ω -3 и ω -6 ПНЖК, которые клетки не смогли поглотить в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Неспособность моноцитов → макрофагов гидролизовать молекулу гемоглобина (тетрапирола) приводит к формированию в интиму гемохроматоза. Это происходит в случаях, когда монослой эндотелия путем биологической реакции транцитоза переносит из кровотока комплексы гаптоглобин + гемоглобин. Есть основание называть действие моноцитов → макрофагов в интиму артерий при формировании атероматоза синдромом патологической компенсации.

apoC-III и компенсаторная активация гидролиза TG в пальмитиновых ЛПНП

Для гипертриглицеридемии характерно увеличение содержания apoC-III. У пациентов с умеренной ГЛП ($2,0$ – $6,4$ ммоль/л) содержание apoC-III в преципитированных антисывороткой к apoB-100 ЛП увеличено по сравнению с пациентами с нормолипидемией более чем в 2 раза. Содержание apoC-III мы определяли методом «ракетного» иммуноэлектрофореза. Концентрацию apoC-II в плазме крови определяют редко; это зависит от высокой гидрофильности молекулы и склонности к салированию, спонтанному ковалентному взаимодействию с нейраминной кислотой. При зональном электрофорезе apoC-II в плазме крови представлен несколькими изоформами; это результат посттрансляционной модификации, реакции салирования. Содержание apoC-III и apoE позитивно и достоверно коррелирует как в плазме крови, так и в ЛПНП, преципитированных антисывороткой к apoB-100 [19].

ApoC-III – гликопротеин из 79 аминокислотных остатков с мол. массой 8,8 кДа, который синтезируют клетки печени

и тонкой кишки. АпоС-III при гипертриглицеридемии ассоциирован с ЛПОИП и в меньшей мере находится в составе ЛПВП. Сложилось мнение, что апоС-III является ингибитором активности ЛПЛ [20]. При высоком содержании апоС-III в плазме крови происходит блокада липолиза одновременно в ЛПОИП и ЛПНП, за которой следует прекращение поглощения клетками апоВ-100 ЛП путем как апоЕ/В-100-, так и апоВ-100-эндоцитоза. Повышенное содержание апоС-III формируется не за счет экспрессии синтеза, а вследствие торможения его катаболизма. Одновременно апоС-III может активировать синтез апоВ-100 в гепатоцитах и усиливать секрецию олеиновых ЛПОИП. Содержание апоС-III позитивно коррелирует с уровнем ТГ, ХС-ЛПНП; его рассматривают как фактор риска атероматоза коронарных артерий и инфаркта миокарда.

Повышение содержания апоС-III расценивают как предиктор метаболического синдрома, гипертриглицеридемии и условия развития гипергликемии. Применение *per os* гормональных контрацептивов инициирует формирование ГЛП с одновременным увеличением в крови содержания апоС-III и апоЕ. Высокий уровень апоС-III ассоциирован с повышением содержания и апоА-V при моделировании ГЛП у трансгенных мышей и пациентов с семейной гиперхиломикронемией, ГЛП фенотипа I. Полагают, что оба апо – это функциональные синергисты при формировании ГЛП, «блокаде» активности ЛПЛ + апоС-II и накоплении в крови афизиологичных безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП [21]. В клинических наблюдениях при действии фибратов и статинов содержание апоЕ и апоС-III в плазме крови и в апоВ-100 ЛП достоверно снижается параллельно с повышением поглощения их инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Сходное с фибратами снижение содержания апоС-III в плазме крови вызывают и ω -3 ПНЖК [22], которые, активируя пероксисомы, уменьшают в гепатоцитах содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ, пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП.

Мы не можем согласиться с устоявшимся мнением относительно того, что апоС-III являются физиологичными ингибиторами липолиза ТГ в ЛПОИП. У экзотрофов, для которых ЖК пищи являются основным субстратом для наработки энергии в форме макроэргического АТФ, блокада липолиза экзогенных и эндогенных ТГ равносильна «физиологичной агрезии пищевода». С позиций общей биологии этого не может быть. При этом важно понять биологическую роль печеночной глицерилгидролазы (ПГГ) и апоС-III, поскольку апоС-III – кофактор этой липазы. Мы не можем согласиться и с тем, что все ЛПОИП являются предшественниками ЛПНП, которые клетки поглощают путем апоВ-100 активного эндоцитоза.

Можно не сомневаться, что апоС-III ни физиологично, ни в условиях патологии не является абиологичским ингибитором липолиза *in vivo*. Разобраться в этом можно, руководствуясь филогенетической теорией общей патологии. Согласно теории, функция ЛПНП, гидролиз в них ТГ при действии ПГГ + апоС-III начался на ступенях филогенеза на миллионы лет раньше зависимых от инсулина филогенетически поздних ЛПОИП. Миллионы лет липолиз, действие ПГГ + апоС-III активировал переход из ЛПВП в линолевые+линоленовые ЛПНП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС под влиянием БППЭХ. Можно принять во внимание и мнение, что гепатоциты физиологично секретируют пальмитиновые и олеиновые ЛП с гидратированной плотностью ЛПОИП, а линолевые и линоленовые ЛП – изначально с плотностью ЛПНП. Согласно же методологическому приему единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, так же вероятно, что линолевые и линоленовые ЛПОИП приобретают гидратированную плотность ЛПНП в результате перехода в них ПНЖК в форме неполярных поли-ЭХС из состава ЛПВП под действием БППЭХ.

Когда в реализации биологической функции локомоции гепатоциты секретируют в кровь преимущественно олеиновые ЛПОИП при меньшем количестве пальмитиновых,

активное поглощение всеми инсулинзависимыми клетками лигандных ЛПОИП происходит физиологично путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Если же гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОИП, гидролиз ТГ происходит под действием ЛПЛ + апоС-II афизиологично медленно. Только малую часть пальмитиновых ЛПОИП вместе со всеми олеиновыми ЛПОИП поглощают клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Большая часть пальмитиновых ЛПОИП при медленном действии ЛПЛ + апоС-II так и не формируют апоЕ/В-100 лиганда; они медленно, афизиологично понижая гидратированную плотность ЛПОИП → ЛПНП.

Большое количество безлигандных пальмитиновых ЛПНП вместе с физиологичными линолевыми и линоленовыми ЛПНП уже не станут лигандными, не будут физиологично поглощены клетками. Именно масса пальмитиновых ЛПНП определяет повышенное содержание в плазме крови ТГ, спирта ХС, ХС-ЛПНП, низкие значения ХС-ЛПВП и формирование малых плотных атерогенных ЛПНП. При реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления масс-пальмитиновые + линолевые + линоленовые безлигандные ЛПНП являются субстратом атероматоза интимы артерий эластического типа.

К концу постпрандиальной гипертриглицеридемии в крови уже нет олеиновых ЛПОИП; в афизиологичных условиях существует много безлигандных ЛПОИП → ЛПНП. При этом нет оснований компенсаторно экспрессировать синтез ЛПЛ и апоС-II, поскольку нет субстрата для липолиза, но есть основания для экспрессии синтеза ПГГ + апоС-III. В рамках биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в стремлении сформировать лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП, осуществить поглощение их клетками со всеми переносимыми ПНЖК *in vivo* происходит экспрессия синтеза филогенетически ранней ПГГ и ее кофактора апоС-III.

Успеха это не приносит, поскольку избыточное количество пальмитиновых ЛПНП, связывая все ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП, не дает возможности сформировать лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП. При этом клетки лишены возможности активно поглощать ПНЖК. Это и есть основа патогенеза атеросклероза как синдрома дефицита в клетках ПНЖК и атероматоза интимы артерий эластического типа при утилизации афизиологичных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП. Повышение содержания в плазме крови апоС-III – это филогенетически ранняя компенсаторная реакция; она, однако, не реализована по причине избытка афизиологичного субстрата гидролиза – пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП.

Мы полагаем, что повышение содержания апоС-III в плазме крови – тест накопления в крови афизиологичных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП, предиктор атеросклероза и атероматоза. В пальмитиновых ЛПНП одновременно с апоС-III увеличивается содержание апоЕ. Увеличение в ЛПНП апоС-III и апоЕ является достоверным тестом избыточного количества *in vivo* пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и секреции гепатоцитами избытка пальмитиновых ЛПОИП. АпоС-III и апоЕ в ЛПНП можно использовать как дополнительные диагностические тесты в оценке эффективности профилактики атеросклероза при нормализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии.

Более вероятно, что *in vivo* каждый прием пищи оценивается как последний; у организма нет информации, будет ли вообще следующий прием пищи. Поэтому каждый раз физиологичное усвоение пищи происходит оптимально. Чем большее количество пищи поступает за один прием, тем большая ее доля будет усвоена при активации всех гуморальных механизмов в системе пищеварения. Только после поглощения всех поступивших с пищей ЖК гепатоциты и адипоциты *in vivo* начинают разбираться со всем съеденным, осуществляя биохимические реакции оптимизации экзогенных ЖК. При оптимизации гепатоциты дифференцированно

окисляют афизиологичные ЖК и, вероятно, избыточное количество поступившей с пищей пальмитиновой НЖК.

Пальмитиновые и олеиновые ЛПОИП, линолевые и линоленовые ЛПНП

Повышение в плазме крови содержания пальмитиновых и олеиновых ЖК и ТГ, одноименных ЛПОИП (уменьшение поглощения клетками) указывает на нарушение обеспечения клеток субстратами для выработки энергии, образования АТФ и ННЖК для построения клеточных мембран [23]. Повышение в плазме крови уровней ЛПНП и спирта ХС свидетельствует о нарушении поглощения клетками ПНЖК; за этим последует развитие атеросклероза и атероматоза. Становление этого афизиологичного филогенетически раннего процесса можно проследить.

1. АпоВ-100 ЛПНП переносят к клеткам главным образом ННЖК в виде линолевых и линоленовых ТГ и ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые предназначены главным образом для построения клеточных мембран. Более поздние в филогенезе апоВ-100 ЛПОИП переносят к клеткам только НЖК+МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ. Это в основном субстраты для выработки инсулинзависимыми клетками (скелетными миоцитами) энергии (синтез в митохондриях АТФ) при реализации главным образом биологической функции локомоции [24].

2. В ЛПНП динамичным апо является только апоС-III, кофактор ППГ; динамичные апо в ЛПОИП – это апоС-II, кофактор постгепариновой ЛПЛ и поздний в филогенезе апоЕ. Среди всех апо *in vivo* только его синтезируют не гепатоциты, а периферические клетки *in vivo*. Лишь апоЕ в первичной структуре имеет специфичный домен для взаимодействия белок/белок (апо/апо). В физиологичных условиях апоЕ в ЛПНП отсутствует.

3. В кровотоке гепатоциты секретируют часть ЛПОИП (пальмитиновые ЛПОИП), которые изначально имеют гидратированную плотность, соответствующую или близкую к ЛПНП [Shen]. При одинаковом числе молекул ТГ, которые связывает апоВ-100 в ЛПОИП, более низкую гидратированную плотность пальмитиновых ЛПОИП определяют:

- более короткие цепи ЖК в пальмитиновых ТГ по сравнению с олеиновыми, линолевыми и линоленовыми ТГ [25];
- переход в линолевые и линоленовые ЛПНП из состава ЛПВП более гидрофобных и малых по размерам ПНЖК в форме поли-ЭХС. Чем больше гепатоциты синтезируют пальмитиновых ЛПОИП, тем гидратированная плотность всего пула ЛПОИП ниже и размеры их меньше. Все переносимые апоВ-100 ЛП к клеткам НЖК + МЖК, ННЖК и ПНЖК количественно соотносятся как 100:10:1. Следовательно, уже при секреции гепатоцитами, гетерогенность ЛПОИП по плотности и размерам определяет в основном характер питания, величина пула экзогенных ЖК.

4. Все клетки поглощают линолевые и линоленовые лигандные ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза; только инсулинзависимые клетки поглощают ЛПОИП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза: это поперечнополосатые, скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, адипоциты, перипортальные гепатоциты и макрофаги Купфера.

5. Врожденная патология ЛПНП встречается довольно редко: это семейная гиперхолестеринемия, ГЛП фенотипа II а при частом формировании сухожильных ксантом. Генетически обусловленная патология ЛПОИП (постгепариновая ЛПЛ, ее кофактор апоС-II, афизиологичные фенотипы апоЕ) встречается намного чаще, формируя гипертриглицеридемию и ГЛП фенотипов I, II б, III, IV и V [26].

6. Все лигандные ЛПОИП клетки поглощают путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Линолевые и линоленовые ЛПОИП физиологично в крови в ходе биохимических и физико-химических реакций приобретают гидратированную плотность, равную ЛПНП. Это происходит в процессе гидролиза линолевых и линоленовых ТГ при действии ППГ + кофактора апоС-III и перехода в ЛПОИП из состава ЛПВП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС под действием БППЭХ.

7. Постгепариновая ЛПЛ и ее кофактор апоС-II с наиболее высокой константой скорости реакции гидролизует в ЛПОИП олеиновые ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО) и олеил-олеил-пальмитат глицерол (ООП). Если гепатоциты секретируют преимущественно пальмитиновые ЛПОИП (пальмитиновые ТГ – не оптимальный субстрат для постгепариновой ЛПЛ) и их может быть существенно больше, чем линолевых и линоленовых ЛПОИП, они афизиологично долго циркулируют в крови, формируя гипертриглицеридемию и натошак. За это время ПНЖК в форме поли-ЭХС вместо малого пула физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП переходят в большой афизиологичный пул пальмитиновых + линолевых + линоленовых ЛПНП. Физиологично в плазме крови олеиновая + пальмитиновая ЖК, линолевая + линоленовая и ПНЖК соотносятся как 90:9:1.

Пальмитиновая НЖК, гипертриглицеридемия, высокий уровень НЭЖК и гипергликемия

В случае сочетания гипертриглицеридемии и гипергликемии, если исходить из физиологии действия филогенетически позднего инсулина, который в первую очередь непосредственно регулирует метаболизм ЖК и только опосредованно, вторично ускоряет поглощение инсулинзависимыми клетками глюкозы, клиническое воздействие складывается из влияния в первую очередь на метаболизм ЖК, гипертриглицеридемию. Нормализуя метаболические превращения ЖК и ТГ, препараты разными путями активируют поглощение глюкозы зависимыми от инсулина клетками, биохимические реакции гликолиза, образование лактата, пирувата, ацетил-КоА и выработку митохондриями макроэргического АТФ. При длительном потреблении пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК формируются клинические состояния, при которых на фоне выраженной гипертриглицеридемии нередко развивается такая же выраженная гипергликемия [27].

Это происходит по следующим причинам:

– во время реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (после приема пищи) инсулин при высокой концентрации его в плазме крови блокирует липолиз ТГ в адипоцитах и освобождение из них в кровотоке НЭЖК;

– в биологической функции экзотрофии обеспечение *in vivo* клеток ЖК-субстратом для выработки энергии инсулин перекладывает на использование внешних субстратов; после еды все клетки поглощают только те ЖК в форме НЭЖК, которые освобождаются при гидролизе ТГ в составе пальмитиновых и олеиновых ЛПОИП под действием постгепариновой липопротеинлипазы;

– однако при доминировании в ЛПОИП пальмитиновых ТГ, их гидролиз происходит с такой низкой константой скорости реакции, что наблюдается нарушение биологической функции гомеостаза, понижение содержания НЭЖК в плазме крови и межклеточной среде; *in vivo* формируется явный дефицит энергии;

– в условиях нарушения биологической функции гомеостаза происходит компенсаторная активация биологической функции адаптации, усиление секреции адреналина, который как филогенетически ранний гормон биологической функции адаптации, биологической реакции стресса компенсаторно активирует гидролиз ТГ одновременно в ВЖК и адипоцитах;

– такое выраженное повышение в плазме крови содержания НЭЖК надолго блокирует поглощение клетками глюкозы. При этом на фоне гипертриглицеридемии развивается и гипергликемия. Это еще раз подтверждает то, что сахарный диабет является поздней в филогенезе патологией, в первую очередь патологией ЖК и только во вторую – патологией глюкозы.

Опубликованные нами данные обосновывают и то, что метаболический синдром является патологией НЭЖК. Они включают большую фракцию свободных ЖК (СЖК), которые в крови не может связать лимитированное количество циркулирующего альбумина. Содержание же альбумина в межклеточной среде не может быть увеличено. Эти ЖК в

форме мицелл оказывают явно афизиологичное влияние на монослой эндотелия, физиологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации, нарушая локальную гидродинамику в дистальном отделе артериального русла и инициируя компенсаторное повышение артериального давления в проксимальном отделе артерий эластического типа [28].

Нарушение толерантности к глюкозе – ранний симптом атеросклероза, атероматоза и биологической функции гомеостаза

Филогенетическая теория общей патологии этиологически объединила такие диагностические тесты (в порядке их становления), как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и гипергликемия, и метаболические пандемии атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома, синдрома ИР, неалкогольной жировой болезни печени и эссенциальной метаболической артериальной гипертензии [29]. Благодаря этому стало понятно, что несмотря на высокий уровень социального развития вида *Homo sapiens*, внешняя среда, биологическая функция трофологии, как и миллионы лет назад, оказывает реальное воздействие на процессы метаболизма *in vivo*. Когда воздействия внешней среды превышают биологические возможности сомы человека, которые несравнимо ниже уровня реализации его когнитивной биологической функции, функции интеллекта, они становятся этиологическими факторами, патологических процессов, которые мы называем болезнями цивилизации.

Филогенетическая теория общей патологии дает возможность целенаправленно проводить активную профилактику атеросклероза, атероматоза и коронаросклероза, опережая необходимость поголовной постановки стентов в коронарные артерии в возрасте 60–70 лет. Филогенетическая теория общей патологии дает основание считать, что не атеросклероз является причиной развития ИР, а синдром ИР является ранним проявлением атеросклероза. Развитие атеросклероза в полной мере определяет последовательность формирования тестов клинической биохимии: гипертриглицеридемия → гиперхолестеринемия → ИР → гипергликемия.

Как бы высоко мы не оценивали прогностическое значение врожденных нарушений метаболизма, особенно полиморфизма генов, семейных форм ГЛП, гипертриглицеридемия и гипергликемия часто являются следствием прежде всего количественных и качественных нарушений индукции субстратом. Если бы у практически здоровых людей – *Homo* и не всегда *sapiens* – история болезни не начиналась с нарушения индукции субстратом, биологической функции трофологии, переадресации даже физиологичной во всех отношениях пищи [30], многие врожденные нарушения (дефекты генов) в течение всей жизни могли бы так и остаться только потенциальными, молчащими.

Наиболее простым методом оценки синдрома ИР является индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, предложенный Matthews и соавт. (1985). Они рассчитали математическую модель оценки биологической функции гомеостаза для оценки синдрома ИР (НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Экспериментально определено и математически рассчитано отношение базального (натощак) содержания инсулина и глюкозы, являющееся отражением взаимодействия двух гуморальных медиаторов, – филогенетически ранней гипергликемии и филогенетически позднего инсулина. Оба гуморальных медиатора достоверно коррелируют с оценкой ИР иными способами. Это относится как к классическому гиперинсулинемическому, эугликемическому клэмп-тесту (тест «зажатой скобы»), так и к часто применяемому в клинической биохимии функциональному тесту нагрузки глюкозой *per os*, тесту толерантности к глюкозе, глюкозотолерантному тесту (ГТТ). Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (в ммоль/л)} + \text{инсулин (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

При повышении содержания глюкозы или инсулина натощак индекс НОМА-IR возрастает. Если натощак концентрация глюкозы составляет 4,5 ммоль/л, а инсулин – 5,0 мкЕд/мл, ин-

декс НОМА-IR равен 1,0. Если натощак концентрация глюкозы составляет 6,0 ммоль, а инсулин – 15 мкЕд/мл, показатель НОМА-IR = 4,0. Пороговое значение ИР, оцененное методом НОМА-IR, определяют как 75-й процентиль популяционного распределения. Конкретно цифры НОМА-IR зависят от иммунохимического определения инсулина; метод не легко стандартизовать. Выбор пороговых значений нормы, кроме того, зависит от формирования референсной (контрольной группы практически здоровых людей), группы сравнения.

Снижение индекса НОМА-IR происходит при повышении в плазме крови содержания С 12:0 лауриновой, С 14:0 миристиновой НЖК, ω -9 С 18:1 олеиновой МЖК. Увеличение индекса наблюдается при повышении содержания в плазме крови в составе ТГ С 16:0 пальмитиновой и С 18:0 стеариновой НЖК, а также С 20:0 арахидиновой НЖК, С 22:0 бегеновой и С 24:0 лигноцеридиновой НЖК. Увеличение индекса позитивно коррелирует с содержанием ω -7 С 16:1 пальмитолеиновой МЖК. Не найдено взаимозависимости между тестом НОМА-IR и концентрацией в плазме крови С 18:2 линолевой, С 18:3 линоленовой, ω -6 С 20:3 дигомо- γ -линоленовой, С 20:1 эйкозаноеновой, С 22:1 эруковой и С 24:1 нервоновой МЖК.

Мы считаем, что метаболические пандемии, болезни цивилизации являются не нозологическими формами заболевания с определенным этиологическим фактором и специфичным патогенезом, а нарушениями биологических функций и биологических реакций. Становление метаболических пандемий, болезней цивилизации происходит под действием неблагоприятных факторов внешней среды. При метаболических пандемиях основу патогенеза составляет нарушение биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии – внешнего питания [31]. При активном участии пациентов в профилактических мероприятиях, нормализации биологической функции трофологии результаты профилактики начнут сказываться на здоровье популяции в течение ближайших десятилетий.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4–11, 13, 15–18, 20–25, 27, 29–31 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*. 1998; 1: 43–9.
2. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Свердлов Е.Д. Системная биология и персонализированная медицина: быть или не быть? *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014; 100 (5): 505–23.
12. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2014.
14. Кэрри Н. Эпигенетика: как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях наследственности. Ростов-на-Дону: Феникс; 2012.
19. Рожкова Т.А., Малышев П.П., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б., Четова Т.В. и др. Оценка комплекса генетически зависимых показателей аполипопротеинов А-I, В, с-III, Е и липопротеина (а) у пациентов с гипертриглицеридемией. Атеросклероз и дислипидемия. 2013; 2: 40–5.
26. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б., Малышев П.П., Титов В.Н. Клинико-лабораторное выявление фенотипических особенностей у пациентов с высокой гипертриглицеридемией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 5: 10–6.
28. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия. М.: ИНФРА-М; 2014.

Поступила 24.02.15

REFERENCES

1. Titov V.N. Intracellular polyene fatty acid deficiency in the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1998; 1: 43–9. (in Russian)
2. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Patho-*

- genesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Aterosklerozi].* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
3. Sverdlov E.D. Systems biology and personalized medicine: to be or not to be? *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014; 100 (5): 505–23. (in Russian)
 4. Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman E.Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Diabetol*. 2014; 13: 159–64.
 5. Phan B.A., Toth P.P. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int. J. Womens Health*. 2014; 4 (6): 185–94.
 6. Soriguer F., Rojo-Martínez G., Goday A., Bosch-Comas A., Bordiú E., Caballero-Díaz F. et al. Olive oil has a beneficial effect on impaired glucose regulation and other cardiometabolic risk factors. Diabet.es study. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2013; 67 (9): 911–6.
 7. Filippou A., Teng K.T., Bery S.E., Saners T. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2014; 68 (9): 1036–41.
 8. Nordestgaard B.G., Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384 (9943): 626–35.
 9. Jacome-Sosa V.V., Parks E.J. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr. Opin. Lipidol*. 2014; 25 (3): 213–20.
 10. Salazar M.R., Carbajal H.A., Espeche W.G., Leiva Sisniegues C.E., March C.E., Balbín E. et al. Comparison of the abilities of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and the metabolic syndrome to identify insulin resistance. *Diab. Vasc. Dis. Res*. 2013; 10(4): 346–52.
 11. Fattore E., Bosetti C., Brighenti F., Agostoni C., Fattore G. Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am. J. Clin. Nutr*. 2014; 99 (6): 1331–50.
 12. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabet]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 13. Lee J.J., Lambert J.E., Hovhannisyán Y., Ramos-Roman M.A., Trombold J.R., Wagner D.A. et al. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015; 101 (1): 34–43.
 14. Kerri N. *Epigenetics: How Modern Biology Rewrites our Understanding of Genetics, Hereditary Diseases. [Epigenetika: kak sovremennaya biologiya perepisyvaet nashi predstavleniya o genetike, zabollevaniyakh nasledstvennosti]*. Rostov-na-Donu: Feniks; 2012. (in Russian)
 15. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Hypertriglyceridemia is associated with development of metabolic glucose disorders, irrespective of glucose and insulin levels: a 15-year follow-up study. *Eur. J. Intern. Med*. 2014; 25 (3): 265–9.
 16. Bermudez B., Lopez S., Varela L.M., Ortega A., Pacheco Y.M., Moreda W. et al. Triglyceride-rich lipoprotein regulates APOB48 receptor gene expression in human THP-1 monocytes and macrophages. *J. Nutr*. 2012; 142 (2): 227–32.
 17. Rajamaki K., Lappalainen J., Oörni K., Välimäki E., Matikainen S., Kovanen P.T. et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2010; 5 (7): e11765–73.
 18. Ghosh S., Zhao B., Bie J., Song J. Macrophage cholesterol ester mobilization and atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol*. 2010; 52 (1–2): 1–10.
 19. Rozhkova T.A., Malyshev P.P., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Yarovaya E.B., Chepetova T.V. et al. Evaluation of genetically complex dependence of apolipoprotein A-I, B, c-III, E and lipoprotein (a) in patients with hypertriglyceridemia. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2013; 2: 40–5. (in Russian)
 20. Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., Alexander V.J., Singleton W., Hughes S.G. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371 (23): 2200–6.
 21. Kohan A.B. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2015; 22 (2): 119–25.
 22. Salakhutdinov N.F., Laev S.S. Triglyceride-lowering agents. *Bioorg. Med. Chem*. 2014; 22 (14): 3551–64.
 23. Dobrznyn P., Pyrkowska A., Jazurek M., Dobrznyn A. Increased availability of endogenous and dietary oleic acid contributes to the upregulation of cardiac fatty acid oxidation. *Mitochondrion*. 2012; 12 (1): 132–7.
 24. Karupaiah T., Tan C.H., Chinna K., Sundram K. The chain length of dietary saturated fatty acids affects human postprandial lipemia. *J. Am. Coll. Nutr*. 2011; 30 (6): 511–21.
 25. Karupaiah T., Sundram K. Modulation of human postprandial lipemia by changing ratios of polyunsaturated to saturated (P/S) fatty acid content of blended dietary fats: a cross-over design with repeated measures. *Nutr. J*. 2013; 12: 122–31.
 26. Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A., Yarovaya E.B., Malyshev P.P., Titov V.N. Clinical and laboratory identification of phenotypic characteristics of patients with high hypertriglyceridemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 5: 10–6. (in Russian)
 27. Kamagate A., Qu S., Perdomo G., Su D., Kim D.H., Slusher S. et al. FoxO1 mediates insulin-dependent regulation of hepatic VLDL production in mice. *J. Clin. Invest*. 2008; 118 (6): 2347–64.
 28. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Hypertension. [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 29. Thifault E., Cormier H., Bouchard-Mercier A., Rudkowska I., Paradis A.M., Garneau V. et al. Effects of age, sex, body mass index and APOE genotype on cardiovascular biomarker response to an n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2013; 6 (2): 73–82.
 30. Lee J.J., Lambert J.E., Hovhannisyán Y., Ramos-Roman M.A., Trombold J.R., Wagner D.A. et al. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015; 101 (1): 34–43.
 31. Bartolome N., Arteta B., Martínez M.J., Chico Y., Ochoa B. Kupffer cell products and interleukin 1beta directly promote VLDL secretion and apoB mRNA up-regulation in rodent hepatocytes. *Innate Immun*. 2008; 14 (4): 255–66.

Received 24.02.15