

БИОХИМИЯ

©ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616-008.9

Титов В.Н.

НЕСОГЛАСОВАННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА В ФИЛОГЕНЕЗЕ НА ТРЕХ УРОВНЯХ «ОТНОСИТЕЛЬНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО СОВЕРШЕНСТВА»; ЭТИОЛОГИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ

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

Регуляцию метаболизма *in vivo* можно понять при рассмотрении по этапам становления в филогенезе функции гуморальных, гормональных, вегетативных регуляторов отдельно: на уровне клеток; в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС), органах и системах при незамкнутом кровообращении и на уровне организма при замкнутой системе кровотока. Уровни регуляции сформировались на разных ступенях филогенеза; завершение их происходило по достижении «относительного биологического совершенства». Только так возникла потребность клеток в функциональном, структурном взаимодействии и формировании многоклеточных. Образование органов и систем органов завершилось тоже на уровне «относительного биологического совершенства». С этого же уровня стартовал третий этап становления регуляции метаболизма на уровне организма. Когда же три состояния «относительного биологического совершенства», достигнутые последовательно на уровнях *in vivo*, рассмотрены у вида *Homo sapiens* при использовании системного подхода, выявлено: «относительное биологическое совершенство» *in vivo* сопровождаются разными несоответствиями регуляции метаболизма. Они-то и являются этиологическими факторами «метаболических пандемий». Рассмотрены несоответствия (этиологические факторы) на примере локальной (на уровне ПС) и системной (на уровне организма) регуляции биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция, что приводит к дисфункции органов мишеней и становлению патогенеза эссенциальной, метаболической артериальной гипертензии. Описаны филогенетическое различие висцеральных жировых клеток и адипоцитов, регуляция метаболизма филогенетически поздним инсулином, реакция альбумина на повышение в плазме крови содержания неэтерифицированных жирных кислот, различие функции оседлых макрофагов и моноцитов→макрофагов в патогенезе атеросклероза, метаболического синдрома, резистентности к инсулину, ожирения, при сахарном диабете и эссенциальной, метаболической артериальной гипертензии.

Ключевые слова: филогенез; патогенез; артериальная гипертензия; атеросклероз; резистентность к инсулину; метаболический синдром.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(11): 4–12.

Titov V.N.

THE INCONSISTENCIES OF REGULATION OF METABOLISM IN PHYLOGENESIS AT THREE LEVELS OF "RELATIVE BIOLOGICAL PERFECTION": ETIOLOGY OF METABOLIC PANDEMICS

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

The regulation of metabolism *in vivo* can be comprehended by considering stages of becoming in phylogenesis of humoral, hormonal, vegetative regulators separately: at the level of cells; in paracrin-regulated cenosises of cells; organs and systems under open blood circulation and closed system of blood flow. The levels of regulations formed at different stages of phylogenesis. Their completion occurred at achievement of "relative biological perfection". Only this way need of cells in functional, structural interaction and forming of multicellular developed. The development of organs and systems of organs also completed at the level of "relative biological perfection". From the same level the third stage of becoming of regulation of metabolism at the level of organism started. When three conditions of "relative biological perfection" achieved consequently at level *in vivo* are considered in species *Homo sapiens* using system approach it is detected that "relative biological perfection" *in vivo* is accompanied by different inconsistencies of regulation of metabolism. They are etiologic factors of "metabolic pandemics". The inconsistencies (etiologic factors) are consider as exemplified by local (at the level of paracrin-regulated cenosises of cells) and system (at the level of organism) regulation of biological reaction metabolism-microcirculation that results in dysfunction of target organs and development of pathogenesis of essential metabolic arterial hypertension. The article describes phylogenetic difference between visceral fatty cells and adipocytes, regulation of metabolism by phylogenetically late insulin, reaction of albumin at increasing of content of unesterified fatty acids in blood plasma, difference of function of resident macrophage and monocytes-macrophages in pathogenesis of atherosclerosis, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, under diabetes mellitus and essential metabolic arterial hypertension.

Key words: phylogenesis; pathogenesis; arterial hypertension; atherosclerosis; insulin resistance; metabolic syndrome

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (11): 4–12. (in Russ.)

Можно в полной мере согласиться с Д. И. Менделеевым, что «нет ничего более практичного, чем хорошая теория», и с А. Эйнштейном, что «истина это то, что выдерживает про-

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

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

верку опытом». Филогенетическая теория общей патологии через полтора века сомнений специалистов, научных коллективов и многочисленных попыток сформировать патогенез каждой из «метаболических пандемий» отдельно привела к формированию во многом обобщенного патогенеза «болезней цивилизации». Сделано это на основе нарушения *in vivo* метаболизма жирных кислот (ЖК), липидов и липопротеинов (ЛП) [1], последовательного формирования нескольких

вариантов переноса и поглощения клетками ЖК в форме липидов, в составе ЛПП. Определено это становлением в филогенезе новых биологических функций, в первую очередь биологической функции локомоции.

Филогенетическая теория общей патологии объединила патогенез гиперлипидемии, атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома, синдрома резистентности к инсулину, диабета, неалкогольной жировой болезни печени [2] и метаболической (эссенциальной) артериальной гипертензии (АГ). Это позволяет понять, что, несмотря на высокий уровень социального развития вида *Homo sapiens*, влияние внешней среды, как и миллионы лет назад, оказывает существенное воздействие на метаболизм *in vivo*. И когда действие факторов внешней среды у человека превышает биологические возможности сомы (тела), которые несравнимо ниже уровня когнитивной биологической функции, функции интеллекта, это становится этиологическим фактором тех патологических процессов, которые мы именуем болезнями цивилизации.

Филогенетическая теория общей патологии позволила по-иному взглянуть на становление афизиологических биологических реакций на протяжении миллионов лет. Регуляцию метаболизма *in vivo*, на уровне организма, невозможно понять без поэтапного рассмотрения становления в филогенезе функции гуморальных, гормональных медиаторов, нейрогуморальных и нервных регуляторов метаболизма отдельно:

а) на уровне клеток, аутокринно;

б) на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток (ПС), позже – органов и систем органов при замкнутой системе кровообращения без центрального насоса;

в) на уровне организма при замкнутой системе кровообращения, центральном насосе, регуляции физиологических процессов гуморальными медиаторами нейросекреторных ядер гипоталамуса и далее эфферентным, вегетативным, симпатическим воздействием сосудодвигательного центра продолговатого мозга [3].

Проведение сигнала при регуляции метаболизма *in vivo* осуществлено последовательно путем:

а) гуморальной, паракринной, локальной диффузии в рамках одного ПС;

б) циркуляции гормонов при замкнутой системе кровообращения и активного, рецепторного восприятия сигнала;

в) нейрогормональной передачи импульса при участии синапсов для восприятия электрического сигнала ранними в филогенезе клетками;

г) нервной регуляции функционально разных клеток, восприятия клетками электрического сигнала, формирование которого произошло на поздних ступенях филогенеза. Осуществлено это параллельно при становлении немногочисленных *in vivo* биологических функций и многих разных физических, физико-химических, биохимических, физиологических, биологических реакций.

Факторами, которые определили в филогенезе постоянную температуру тела, явились скорость движения волны деполяризации на мембранах по длине аксона и проницаемость, физико-химическое состояние бислоя фосфатидилхолинов в плазматической мембране в существенно большей мере, чем скорость ферментативных реакций *in vivo* [4]. На всех ступенях это зафиксировано в генетическом аппарате клеток, в анатомии и физиологии генов [5]. В какой последовательности на ступенях филогенеза происходило становление биологических функций и биологических реакций, в том же порядке формировались и афизиологические варианты регуляции метаболизма и патологические процессы.

В филогенезе каждый из уровней регуляции сформировался на определенной ступени филогенеза, завершение его происходило одинаково при достижении уровня «относительного биологического совершенства». Так было на аутокринном уровне, когда только по достижении «относительного биологического совершенства» клеток возникла потреб-

ность их функционального, структурного взаимодействия и формирования многоклеточных. При этом в первую очередь сформировалась регуляция функционально разных клеток в рамках ПС, включая:

а) функционально специализированные клетки, которые определили функцию ПС, а далее и функцию сформированных из ПС (структурных и функциональных единиц) органов и систем;

б) единую в ПС функцию локального перистальтического насоса, который сформировали клетки эндотелия (мезотелия) + гладкомышечные клетки при реализации биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция, перфузию межклеточной среды в каждом ПС, органе и системе органов;

в) единый для ПС пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ), которые призваны локально регулировать биологические функции гомеостаза, трофологии, биологические функции эндозкологии и функцию адаптации.

Формирование органов и систем органов завершилось тоже, мы полагаем, на уровне «относительного биологического совершенства». С этого уровня стартовал третий этап становления регуляции метаболизма на уровне организма, который инициирован формированием *in vivo* биологической функции локомоции. Это поздняя в филогенезе функция – движение за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов. Нововведением в регуляции метаболизма на третьем этапе филогенеза, при реализации биологической функции локомоции, явилось формирование замкнутой системы кровообращения с центральным насосом – сердцем. Центральный насос изначально включился в филогенетически раннюю систему из миллионов локальных перистальтических насосов в каждом из ПС *in vivo*. При этом завершено формирование разной регуляции: а) дистального отдела артериального русла из артериол мышечного типа при локальной регуляции гидродинамического давления биологической реакцией эндотелийзависимой вазодилатации и б) проксимального отдела из артерий эластического типа + центральный насос – сердце.

Проксимальный отдел и сердце инициируют артериальное давление (АД) в артериях эластического типа; далее оно повышает гидродинамическое давление при регуляции биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция и в артериолах мышечного типа [6]. В проксимальном отделе артериального русла регуляцию АД осуществляют:

а) система гуморальной регуляции метаболизма нейросекретами ядер гипоталамуса;

б) централизованная система эндокринных желез, которая сменила децентрализованный синтез, и секреция гормонов клетками РСТ в ПС;

в) проведение нервного сигнала, деполяризация мембран в аксонах нервных клеток при непосредственном восприятии сигнала филогенетически поздними клетками как поперечнополосатыми миоцитами.

Специфическая регуляция биологической реакции метаболизм↔ микроциркуляция в дистальном отделе артериального русла, повышение гидродинамического давления локализована на уровне ПС, органов и систем. Быструю, локальную компенсацию нарушенного метаболизма на уровне ПС осуществляет локальная активация биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации. С уровня же организма повышение АД происходит вначале в проксимальном отделе, а затем возрастает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериального русла. Это – физический способ регуляции метаболизма, но не локальной, а системной регуляции биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция.

Системная регуляция АД происходит в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа путем активации симпатической, эфферентной иннервации сердца с уровня сосудодвигательного центра. Системное повышение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла призвано компенсировать не-

достаточную активацию функции эндотелийзависимой вазодилатации и восстановить биологическую реакцию метаболизм↔микроциркуляция. Такой же активностью обладают нейросекреторная регуляция функции желез внутренней секреции, синтез гормональных, гуморальных регуляторов. С уровня нейросекреторных ядер гипоталамуса происходит и повышение температуры тела с целью увеличить не скорость биохимических реакций, а проницаемость барьера клеток (барьеров) на границе локальных и единого пула межклеточной среды *in vivo*. Ими являются: барьер эндотелий:астроциты (гематоэнцефалический барьер); барьер эндотелий:подоциты (гломерулярный барьер); барьер эндотелий:трофобласты (плацентарный барьер); барьер эндотелий:пневмоциты (гематоальвеолярный барьер) и барьер клеток эндотелий:клетки матрикса интимы артерий эластического типа (интимальный барьер).

Когда же состояние «относительного биологического совершенства», которое достигнуто поэтапно, последовательно на уровне клетки (аутокринно), в ПС клеток, органов и на уровне организма, суммировалось у вида *Homo sapiens*, использование системного методологического биологического подхода позволило выявить, что желанному, воображаемому уровню «относительного биологического совершенства» *in vivo* на самом деле присущи явные регуляторные несоответствия метаболизма. Они-то и являются этиологическими факторами всех «метаболических пандемий».

Системный подход в биологии сформирован таким образом, что все параметры оценки биологической системы являются не догмами, не взятыми извне, а представляют собой характеристики, которые сформировались на ступенях филогенеза в результате длительного (естественного) отбора оптимальных вариантов. Системный подход – филогенетическая, эволюционная оценка эффективности биологических систем *in vivo* [7].

Филогенетическая теория общей патологии постулирует реализацию на ступенях филогенеза таких методологических приемов, как единая технология становления в филогенезе функциональных систем, преэминентность становления на ступенях филогенеза биологических функций и биологических реакций и методологический прием «биологической субординации». Согласно последнему, новый в филогенезе гуморальный (нервный) регулятор логично надстраивается над более ранними гуморальными медиаторами, активно с ними взаимодействует, но отменить действие филогенетически более раннего регулятора более поздний в филогенезе не может. Это стабилизирует единую систему регуляции метаболизма *in vivo* [8], сформированную последовательно на трех уровнях, но создает в регуляции метаболизма «узкие места» – несогласованности «относительного биологического совершенства». Несогласованностей регуляции *in vivo* метаболизма не так уж мало. Приведем лишь некоторые.

1. В дистальном отделе артериального русла усилениями биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации компенсация нарушения биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция происходит локально, там, где афизиологические процессы и сформировались, на уровне ПС [9]. При нарушении биологической функции эндотелиологии, биологической реакции воспаления, активные формы O_2 блокируют биодоступность оксида азота (NO) для гладкомышечных клеток, инактивируют NO, превращая его в нитрозилы, нарушают реализацию биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция. Если локальная биологическая реакция компенсации путем повышения гидродинамического давления в дистальном отделе, в ПС за счет функции локальных перистальтических насосов является недостаточной, компенсаторная реакция, которая следует с уровня организма, будет уже не локальной, а системной.

Сердце повышает АД в проксимальном и далее во всем дистальном отделе артериального русла; повышение гидродинамического давления происходит там, где реально необходимо активировать перфузию. Однако гидродинамическое

давление возрастает и там, где необходимости в нем нет. Системное повышение АД нарушает *in vivo* функцию в первую очередь тех ПС и органов, которые располагают локальными пулами гидродинамики и регулируют ее локально. Этими органами являются почки, головной мозг и легкие; это органы-мишени, которые наиболее часто вторично поражаются *in vivo* при метаболической АГ. Возникают несоответствия регуляции биологической реакции метаболизм↔микроциркуляция на уровне организма и ПС клеток, органов. Несогласованности регуляции метаболизма при «относительном биологическом совершенстве» в ПС клеток, органах и на уровне организма являются этиологической основой афизиологической компенсации на уровне организма, этиологическим фактором эссенциальной, метаболической, АГ. Формирование метаболической АГ может быть следствием нарушения биологической функции гомеостаза, биологической функции трофологии, эндотелиологии и биологической функции адаптации. Подробнее это изложено нами ранее [10].

2. *In vivo* одновременно функционируют специализированные клетки, формирование которых произошло на далеко отстоящих ступенях филогенеза, – это макрофаги. Функция клеток в принципе единая – реализация биологической функции эндотелиологии, биологической реакции воспаления, утилизация «биологического мусора» большого размера. Однако абсолютно одинаковой функция этих клеток не является. *In vivo* одновременно функционируют поздние в филогенезе, анатомически и функционально совершенные оседлые макрофаги – клетки Купфера в печени; филогенетически более ранние, локализованные среди клеток РСТ во всех ПС оседлые (резидентные) макрофаги, в частности в интима артерий эластического типа [11], и функционируют моноциты-макрофаги во всех областях тела. Одновременно с совершенными макрофагами Купфера локально *in vivo* продолжают функционировать макрофаги, которые предназначены для поддержания «чистоты» отдельных пулов межклеточной среды, в частности пула внутрисосудистой среды, плазмы крови; располагаются макрофаги в интима артерий. Биологическая функция эндотелиологии – поддержание «чистоты» межклеточной среды, направлена на то, чтобы в межклеточной среде не было повышения содержания ни эндогенных флогенов (эндогенные инициаторы биологической реакции воспаления), ни экзогенных патогенов, ни малой ($\neq 70$ кДа), ни большой (> 70 кДа) молекулярной массы.

Когда в крови при избытке в пище пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) формируются безлигандные, афизиологические, пальмитиновые ЛП низкой плотности (ЛПНП), большинство их *in vivo* поглощают и утилизируют клетки Купфера печени [12]. Однако *in vivo* одновременно с этими клетками пропорционально концентрации субстрата – пальмитиновых, безлигандных ЛПНП, эндогенных флогенов большой молекулярной массы, функционируют и филогенетически ранние оседлые макрофаги в интима артерий. Они за миллионы лет до макрофагов Купфера поддерживали «чистоту» межклеточной среды в ПС. Пул оседлых макрофагов интимы функционально предназначен для поддержания «чистоты» филогенетически не раннего локального пула внутрисосудистой среды.

Объединенные единой функцией филогенетически ранние нейтрофилы + толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток [13] + система комплемента + биологическая реакция транцитоза, реализуемая монослоем эндотелия, продолжают, как и миллионы лет назад, выводить эндогенные флогены из крови через монослой клеток эндотелия в матрикс интимы при реализации биологической реакции транцитоза. Они выводят афизиологические пальмитиновые ЛПНП в интиму артерий эластического типа, где их поглощают филогенетически ранние макрофаги. Они, как и макрофаги Купфера, поглощают безлигандные ЛПНП путем сквенджер-эндоцитоза через «рецепторы-мусорщики».

Когда ЛПНП оказываются в литосоме макрофагов интимы, оседлые локальные макрофаги, как и клетки Купфера,

имея в лизосомах кислые гидролазы для полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС), полностью утилизируют ЛПНП. Оседлых макрофагов в интиме немного; если в интиму путем биологической реакции трансцитоза клетки монослоя эндотелия начинают переносить много безлигандных пальмитиновых ЛПНП, редкие колонии оседлых макрофагов с утилизацией их не справляются. В этих условиях оседлые макрофаги начинают секретировать гуморальные медиаторы – хемоаттрактанты и «зывать» в интиму «рекрутов» из локального пула кровотока; ими являются моноциты гематогенного происхождения. Среди всех лейкоцитов крови они составляют 4–8%. В кровоток они выходят из костного мозга; после циркуляции в крови в течение нескольких часов моноциты мигрируют в ткани, преодолевая монослой эндотелия путем *per diapedesis*.

Пока количество переносимых в интиму безлигандных ЛПНП не превышает физиологические количества, оседлые макрофаги интимы катаболизируют (утилизируют) ЛПНП полностью; атероматоз в интиме не развивается. После трансформации моноцитов → макрофаги клетки активно фагоцитируют бактерии, иммунные комплексы, клетки-мишени, эндогенные флогены и экзогенные патогены. Моноциты → макрофаги секретируют про- и противовоспалительные цитокины, протеины – компоненты комплемента, гуморальные медиаторы – эйкозаноиды из ω -3 и ω -6 полиеновых ЖК (ПНЖК), активные формы O_2 . Однако в отличие от филогенетически ранних оседлых макрофагов, которые функционируют *in situ* длительное время, моноциты → макрофаги гематогенного происхождения не имеют в лизосомах кислых гидролаз для поли-ЭХС и гемоглобина.

Не имея возможности гидролизовать поли-ЭХС (неполярную форму ПНЖК), моноциты → макрофаги депонируют их в цитозоле в форме «капель» липидов, превращаясь при этом в пенные клетки (лаброциты); наполнены они поли-ЭХС. Это отличает пенные клетки от липидных пятен, которые формируют оседлые макрофаги, когда они при регуляторном действии С-реактивного белка накапливают в цитоплазме физиологические пальмитиновые и олеиновые триглицериды (ТГ). Это формирует «липоидоз» макрофагов интимы, что часто можно обнаружить при аутопсии в интиме артерий детей, которые умерли от травмы.

Формирование «липидных пятен» в интиме артерий симптомом раннего атеросклероза, атероматоза не является. Депонирование оседлыми макрофагами ТГ в составе олеиновых и пальмитиновых ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) – процесс физиологический, динамичный; он характеризует *in vivo* потенциал биологической реакции воспаления, действие С-реактивного белка. При детальном определении химического состава атероматозной массы липидов в интиме артерий становится ясно – это частично катаболизированные в моноцитах → макрофагах ПНЖК в форме поли-ЭХС; это те ПНЖК, которые этерифицированы спиртом ХС, а поли-ЭХС еще в составе ЛП высокой плотности (ЛПВП). В такой форме они и поглощены моноцитами → макрофагами в составе афизиологических, безлигандных ЛПНП.

Гибель «пенистых» клеток по типу некроза формирует в интиме артерий очаги деструктивной биологической реакции воспаления; когда все поли-ЭХС оказываются в межклеточной среде, формируется поражение интимы артерий по типу атероматоза или атеротромбоза. Зависит это от индукции субстратом, количества формируемых в кровотоке афизиологических пальмитиновых ЛПОНП, которые не сформировали апоЕ/В-100-лиганд. После обретения гидратированной плотности ЛПНП, они не формируют и апоВ-100-лиганд; клетки не могут поглотить пальмитиновые ЛПНП со всеми переносимыми ими ПНЖК. Если в пальмитиновых ЛПНП много ТГ, моноциты → макрофаги формируют поражение интимы по типу атеротромбоза; если ТГ в ЛПНП мало, то поражение интимы происходит по типу атероматоза.

Атероматоз интимы и развитие атероматоза коронарных артерий – следствие нарушения физико-химических свойств

субстрата, избыточного содержания в пище пальмитиновой НЖК. Остановите афизиологическую индукцию субстратом, нарушения функции питания и атероматоза не будет; все нарушения функции иммунокомпетентных клеток, в том числе и функции моноцитов → макрофагов, являются зависимыми от субстрата, количества эндогенных флогенов; все они вторичны. Несогласованности регуляции метаболизма при «относительном биологическом совершенстве» при этом будут устранены. Система ЛП не может переносить к клеткам количество пальмитиновой НЖК, которое превышает 15% содержания всех ЖК.

Напомним, что система врожденного и приобретенного иммунитета на ступенях филогенеза, аутокринном уровне, сформирована на основе биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, биологической функции питания. Несогласованность регуляции метаболизма, неполноценная биологическая реакция компенсации на фоне «относительного биологического совершенства» и является причиной формирования атероматоза. В этой ситуации этиологическим фактором воздействия внешней среды, развития «метаболической пандемии» является нарушение видом *Homo sapiens* биологической функции трофологии, функции питания. Подробно это изложено нами ранее [14].

3. Миллионы лет *in vivo* функционально, отдельно сосуществуют два пула жировых клеток: висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и подкожные адипоциты. Сформировались они на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза; призваны они обеспечивать субстратами для наработки энергии клетки, которые реализуют разные биологические функции.

Это функциональное различие объясняет, что физиологические процессы регуляции метаболизма и формирования афизиологических реакций в них не будут одинаковыми и депонирование ими НЖК+МЖК в форме неполярных ТГ и освобождение из жировых клеток ЖК в форме полярных НЭЖК также будут различаться. ВЖК сальника являются прямыми потомками жировых клеток пула РСТ в ПС энтероцитов [15].

Энтероциты и ВЖК призваны реализовать биологическую функцию трофологии (функцию питания), биологическую реакцию эндотрофии, а также обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологические функции и биологические реакции *in vivo*. Число ВЖК в сальнике ограничено; они могут стать гипертрофированными, но им не свойственна биологическая реакция пролиферации. Будучи ранними в филогенезе, они на плазматической мембране не имеют рецепторов к инсулину; инсулин на процессы метаболизма ВЖК регуляторного действия не оказывает. ВЖК как источник ЖК функционируют вне приема пищи в биологической реакции эндотрофии, обеспечивая стабильность содержания субстратов (ЖК) в биологической функции гомеостаза.

Суть биологической функции гомеостаза *in vivo*, по нашему мнению, состоит в том, что для каждой из клеток в межклеточной среде всегда и всего должно быть достаточно. Локальной патологией пула ВЖК является метаболический синдром, синдром переядания физиологической по всем параметрам пищи. Патологией филогенетически ранних ВЖК является формирование эндоплазматического стресса, нарушение функции «фолдинга» протеинов [16], локальной, асептической биологической реакции воспаления. Фактором, который противостоит афизиологическим изменениям в ВЖК, является синтезированный ими гуморальный медиатор лептин.

Адипоциты являются поздними в филогенезе зависимыми от инсулина клетками, которые сформировались при становлении биологической функции локомоции – движения за счет сокращения поперечно-полосатых, скелетных миоцитов. Зависимыми от инсулина клетками являются скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, адипоциты и макрофаги Купфера в печени. Среди ЛП зависи-

мыми от регуляторного действия инсулина являются только поздние в филогенезе апоВ-100 олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. Гормон активирует секрецию и поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Число адипоцитов может быть неограниченным; они в равной мере становятся гипертрофированными при избытке субстрата (ЖК в форме ТГ) и активно реализуют при индукции субстратом биологическую функцию пролиферации.

Только инсулинозависимые клетки *in vivo* на плазматической мембране имеют филогенетически поздние рецепторы к инсулину, зависящие от инсулина глюкозные транспортеры GLUT4 и систему блокады инсулином липолиза (гидролиза ТГ) только в подкожных адипоцитах при блокаде активности гормонозависимой липазы. Если количество поглощаемой пищи в период реализации биологической реакции экзотрофии (после еды) не может быть депонировано в ВЖК (нет места), запасание ЖК происходит в адипоцитах. Основной патологией подкожных адипоцитов является ожирение. Основная причина – переедание даже физиологической по всем параметрам пищи, тем более если пища афизиологична по составу ЖК. К тому же позднее формирование подкожных адипоцитов в филогенезе сопровождается более высокой частотой мутаций, которые экспрессируют развитие наследственных форм ожирения. Более подробно это изложено ранее [17].

4. Согласно филогенетической теории общей патологии, на самых ранних ступенях филогенеза пищи наиболее ранних животных клеток – архей миллионы лет являлась уксусная кислота – ацетат (в воде циклический диацетат), вероятно неорганического происхождения. В первом мировом океане температура соответствовала изоволюметрическому интервалу воды (36–42°C) и клетки из ацетил-КоА синтезировали главным образом пальмитиновую НЖК. Высокая температура плавления пальмитиновой НЖК (63°C) позволила даже при такой температуре первого океана сформировать с ее участием функционально активную плазматическую мембрану клеток. Глюкозы как экзогенного субстрата питания, можно полагать, долгое время еще не было; археи глюкозу не синтезировали. В то же время археи сформировали митохондрии с их геномом, цикл Кребса и последовательность физико-химических реакций дыхательной цепи. Они и по сей день – единственные органеллы клеток, которые могут химическую энергию ацетата, ацетил-КоА перевести в биохимическую энергию макроэргического АТФ [4].

С годами количество неорганического ацетата в окружающей среде при наличии в атмосфере O_2 уменьшилось и жизнь экзотрофов стала более сложной. Это инициировало формирование аутотрофных одноклеточных; в течение миллионов лет сформировались бактерии – аутотрофы. Используя энергию солнца, они овладели синтезом глюкозы из $CO_2 + H_2O$. Далее произошел симбиоз, слияние аутотрофов с гетеротрофами археями. От архей бактериальные клетки приватизировали: а) митохондрии с геномом; б) гидрофильные, сформированные из сфинголипидов, фрагменты – рафты (плоты) плазматической мембраны с системой, в частности быстрого поглощения из межклеточной среды НЖК+МЖК в форме полярных НЭЖК наподобие CD36 скевенджер-эндоцитоза из ассоциатов с липидпереносящим белком альбумином [18] и в) семейство белков цитоплазмы, которые быстро переносят ЖК в форме ацил-КоА от скевенджер-рецепторов мембраны к митохондриям.

С ранних ступеней филогенеза все клетки *in vivo* обладают активной (активированной) системой поглощения ЖК в форме НЭЖК и пассивной, по градиенту концентрации, системой поглощения глюкозы через GLUT1–GLUT3. И только действие филогенетически позднего инсулина привело к формированию в плазматической мембране инсулинзависимых клеток более сложных GLUT4. Однако и они, функционируя пассивно, не отличаются высокой производительностью. На ступенях филогенеза активного поглощения

клетками глюкозы так и не создано; вероятно, это определено высокой ее гидрофильностью.

При возможности поглощать из межклеточной среды полярные НЭЖК, каждая из клеток *in vivo* это делает; клетки при этом не поглощают глюкозу. Физиологическая концентрация НЭЖК в плазме крови 0,5–0,8 ммоль/л при реальном повышении до 1,5 ммоль/л. Молекула альбумина специфично связывает 2 молекулы НЭЖК внутри и еще половину этого количества неспецифично, связывающими доменами на поверхности белка.

Механизмом становления функционального синдрома инсулинрезистентности (ИР) *in vivo* является краткосрочное (длительное) повышение содержания НЭЖК в плазме крови, в межклеточной среде. Сахарный диабет 1-го типа – это приобретенное, вторичное, структурное нарушение синтеза инсулина β -клетками островков. Сахарный диабет 2-го типа – это врожденное нарушение в структуре передачи сигнала инсулина от рецептора на мембране к органеллам клеток; в обоих случаях это ни что иное, как структурно обусловленный, постоянный синдром ИР.

Пока есть возможность активированным путем поглощать НЭЖК из межклеточной среды, ни одна из клеток *in vivo* пассивно поглощать глюкозу не начнет. Вместе с тем следует выяснить причину повышения содержания НЭЖК в плазме крови. В эксперименте и клинике результатом введения в вену НЭЖК+альбумин всегда является гипергликемия. В свою очередь внутривенное введение глюкозы на содержание НЭЖК в межклеточной среде не влияет. Можно полагать, что цикл Ренда (чередование окисления митохондрии ЖК и пирувата – метаболита глюкозы) функционирует только в клетках; в ПС клеток филогенетически активированное поглощение клетками НЭЖК доминирует над поглощением глюкозы. Чтобы клетки начали поглощать глюкозу, их надо лишить возможности поглощать ЖК в форме НЭЖК. Поздний в филогенезе инсулин так и поступает.

Для активации поглощения клетками глюкозы из межклеточной среды в условиях постпрандиальной, алиментарной гипергликемии инсулин блокирует липолиз в инсулинзависимых адипоцитах, понижая в плазме крови содержание НЭЖК, и активирует выставление инсулинзависимыми клетками на мембрану дополнительного числа GLUT4. Инсулин активирует поглощение клетками экзогенной глюкозы для того, чтобы превратить гидрофильную глюкозу в гидрофобную олеиновую МЖК, депонировать ее в инсулинзависимых адипоцитах как олеиновые ТГ и использовать ЖК позже как субстрат для наработки клетками энергии (окисления в митохондриях) при реализации биологической функции локомоции. В течение миллионов лет *in vivo* не было секреции инсулина; клетки РСТ в ПС локально синтезировали инсулиноподобный фактор роста, который, вероятно, обладал некоторыми свойствами инсулина.

Несогласованность регуляции метаболизма при «относительном биологическом совершенстве» в ПС клеток, в органах и на уровне организма состоит в том, что инсулин блокирует липолиз (гидролиз ТГ) в филогенетически поздних инсулинзависимых адипоцитах. Согласно описанному нами методологическому приему «биологической субординации», инсулин не может блокировать липолиз в филогенетически ранних ВЖК. Поэтому все патологические, даже афизиологические процессы, такие как переедание оптимальной по всем параметрам пищи, которые активируют липолиз (гидролиз ТГ) в ВЖК, всегда являются причиной синдрома ИР и гипергликемии.

Длительное повышение содержания глюкозы в крови – это чаще всего функциональный синдром ИР, а не диабет 2-го типа. Это относится к нарушению функции желез внутренней секреции, к гиперсекреции трийодтиронина, глюкокортикоидов, эстрогенов, соматотропного гормона, предсердного натрийуретического пептида и гуморального медиатора ВЖК – лептина. Все они в ВЖК активируют гормонозависимую липазу, регулируя активность аденилатциклазы и синтез ци-

клического АМФ, и *in vivo* по единому механизму формируют синдром ИР. Все это подробно изложено нами ранее [17].

5. Несогласованностью регуляции метаболизма в условиях «относительного биологического совершенства» *in vivo* можно считать и то, что поздний в филогенезе инсулин инициирует превращение в олеиновую МЖК только эндогенной пальмитиновой НЖК, которая синтезирована в гепатоцитах *in situ de novo* из экзогенной глюкозы. Экзогенную же пальмитиновую НЖК, которая с ранних ступеней филогенеза поступает *in vivo* с пищей, инсулин в олеиновую МЖК не превращает. И чем выше содержание в пище пальмитиновой НЖК, тем более выражен потенциальный дефицит в клетках энергии по причине неоптимальных физико-химических, кинетических свойств субстрата. Избыток в пище пальмитиновой НЖК является наиболее частой причиной того, что при длительной гиперинсулинемии, при истощении функции β -клеток синдром ИР превращается в диабет 1-го типа.

Экспериментальные данные и клинические наблюдения показывают, что сходное афизиологическое действие *in vivo* оказывают как недостаточная секреция инсулина, так и избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК. При длительном потреблении пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК формируются клинические состояния, при которых на фоне выраженной гипертриглицеридемии развивается столь же выраженная гипергликемия.

Происходит это в силу того, что:

а) во время реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (после приема пищи) инсулин в высокой концентрации блокирует липолиз ТГ в адипоцитах и освобождение в кровотоке НЭЖК;

б) в биологической функции экзотрофии обеспечение *in vivo* клеток ЖК субстратом для наработки энергии инсулин переключает на внешние субстраты; после еды все клетки поглощают только те ЖК в форме НЭЖК, которые освобождаются при гидролизе ТГ в составе пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы;

в) при доминировании в ЛПОНП пальмитиновых ТГ гидролиз их происходит с такой низкой скоростью, что нарушается биологическая функция гомеостаза, снижается содержание НЭЖК в плазме крови и в межклеточной среде; формируется *in vivo* явный дефицит энергии;

г) в условиях нарушения биологической функции гомеостаза происходит компенсаторная активация биологической функции адаптации, усиление секреции адреналина, который как гормон биологической реакции стресса активизирует гидролиз ТГ одновременно в ВЖК и в адипоцитах;

д) столь выраженное повышение в плазме крови содержания НЭЖК надолго блокирует поглощение клетками глюкозы. В условиях гипертриглицеридемии вторично формируется еще и гипергликемия. Это еще раз подтверждает, что сахарный диабет является поздней в филогенезе патологией, в первую очередь патологией ЖК и только во вторую – патологией глюкозы.

Казалось бы, с биологическим, анаболическим действием инсулина все понятно, однако и здесь не обошлось без несогласованностей регуляции «относительного биологического совершенства». Инсулин может блокировать липолиз только в филогенетически поздних, зависимых от инсулина адипоцитах. Филогенетически поздний гормон не может ингибировать липолиз в ранних в филогенезе ВЖК; на плазматической мембране филогенетически более ранних ВЖК есть рецепторы к инсулиноподобному фактору роста, но нет рецепторов к инсулину. В силу этого при афизиологических процессах, которые сопровождает длительная активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, активации липолиза в ВЖК, формируется синдром ИР.

Постоянно высокий уровень НЭЖК в плазме крови филогенетично, конкурентно блокирует поглощение клетками глюкозы. Это дало нам основание говорить о синдроме ИР

и сахарном диабете как о патологии в первую очередь ЖК и во вторую очередь о нарушении метаболизма глюкозы. Вместе с тем ВЖК сальника имеют на плазматической мембране рецепторы к филогенетически раннему инсулиноподобному фактору роста, но функцией инсулина он в полной мере не обладает [19]. Он не инициирует в клетках синтез из пальмитиновой НЖК→олеиновой МЖК, но инициирует выставление на плазматическую мембрану дополнительного числа филогенетически ранних глюкозных транспортеров ГЛЮТ1 – ГЛЮТ3 при реализации всех биологических функций, кроме функции локомоции.

6. «Несогласованностью» регуляции метаболизма при «относительном биологическом совершенстве» является и то, что при длительной реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в плазме крови одновременно с увеличением содержания НЭЖК не происходит повышения концентрации альбумина. При этом количество НЭЖК, которое не связал альбумин, формирует фракцию действительно свободных ЖК, формирующих прямые мицеллы. Мицеллы из свободных ЖК (СЖК) проявляют афизиологическое действие; они встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия и формируют длительно существующие гидрофильные поры. Афизиологическое действие прямых мицелл, которые сформировались в крови из С16:0 пальмитиновой и С18:0 стеариновой НЖК различается.

Длительное повышение содержания ЖК в плазме крови в форме НЭЖК, в ассоциации с липидпереносящим белком альбумином, формирует биологическую реакцию «передачи на уровне клеток» – пассивное накопление ТГ в цитоплазме клеток, которые для депонирования ЖК не предназначены. Это явления афизиологического для клеток липоидоза; накопление ТГ происходит и в β -клетках поджелудочной железы. Только жировые клетки могут запастись ЖК «не для себя»; все остальные клетки, поглощенные ЖК в форме НЭЖК и мицелл СЖК, метаболизируют только сами. И если в клетках произошла этерификация ЖК с образованием пальмитиновых ТГ, они надолго остаются в клетках в форме «липидных капель», а по сути – инородных тел. Длительное, пассивное переизбыточное на уровне клеток, накопление в них ТГ нарушает функцию специализированных клеток [20, 21].

Казалось бы, для предупреждения формирования мицелл рационально повысить в плазме крови содержание альбумина, которое не столь уж велико – всего 0,5–0,8 ммоль/л; однако сделать это невозможно. При формировании «относительного биологического совершенства» на уровне ПС клеток альбумин задействован в регуляции онкотического давления, в функции нефрона и почке. Альбумин призван поддерживать постоянно объем «кусочка третьего мирового океана», который на ранних ступенях филогенеза приватизировали все особи и в котором, как и много миллионов лет назад, продолжают жить все клетки. Биологическое предназначение альбумина, альдостерона, ренина и ангиотензина-II, функции нефрона и почки состоит в том, что они позволяют живым и виду *Homo sapiens* жить на суше, а всем их клеткам, как и миллионы лет назад, жить в водах «третьего мирового океана». Ранние в филогенезе почки, как и иные органы *in vivo*, регулировать физиологически позднюю биологическую реакцию АД в проксимальном столь же позднем отделе артериального русла не могут. Более подробно это изложено нами ранее [22].

7. Более 10 лет назад мы [23], работая на анализаторе двойных связей, при титровании озоном индивидуальных ЖК в четыреххлористом углероде, показали, что константа скорости окисления озоном олеиновой МЖК на несколько порядков выше, чем при окислении O_3 пальмитиновой НЖК [24]. Мы критично отнеслись к прямому переносу результатов физико-химических экспериментов на метаболизм ЖК *in vivo*; однако наблюдения последующих 10 лет убедили нас в реальности различия константы окисления ЖК и *in vivo*, в митохондриях. Мы предположили, что при становлении на поздних ступенях филогенеза биологической функции локо-

мощи роль инсулина состоит в повышении эффективности, производительности митохондрий, в наработке ими большего количества АТФ в единицу времени.

Инсулин в первую очередь активизирует превращение всей эндогенно синтезированной гепатоцитами из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Физико-химическая кинетика окисления в митохондриях пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК существенно различается. Это дало нам основание говорить о физиологической реализации *in vivo* олеинового высокоэффективного варианта метаболизма ЖК для реализации биологической функции локомоции и об афизиологическом, пальмитиновом варианте метаболизма ЖК, который функционирует *in vivo* при избытке в пище пальмитиновой НЖК. Пациенты с сахарным диабетом и синдромом ИР, мы полагаем, постоянно находятся в состоянии реального и особенно потенциального дефицита энергии. При этом полностью отсутствует возможность быстро активировать наработку митохондриями оптимального количества энергии в форме АТФ.

Согласно роли физической химии в биологической эволюции [4], происходит развитие, становление «кинетического совершенства» биологических процессов. Рационально при рассмотрении тенденции эволюции все время обращать внимание на определяющую роль «факторов кинетики» в процессе биологической эволюции. Крайне необходимо, чтобы «кареал видов животных в филогенезе заполняли все более совершенные кинетические, термодинамические организмы.

Невозможность запастись *in vivo* энергией, например в форме АТФ, диктует необходимость депонировать субстраты для наработки АТФ в форме ЖК и небольшое количество глюкозы в виде гидрофильного гликогена. Принципиально важным при этом является синтез из глюкозы олеиновой МЖК, а не пальмитиновой НЖК и олеиновых ТГ [25]. Кроме низкой константы окисления в митохондриях пальмитиновой НЖК, пальмитиновые ТГ с низкой скоростью реакции гидролизуют и гормонозависимая липаза; фермент медленно освобождает в межклеточную среду полярные НЭЖК из неполярных ТГ [26]. Столь же медленно происходит липолиз пальмитиновых ТГ в ВЖК и в адипоцитах. Кинетика использования углеводов *in vivo* для наработки энергии в форме АТФ с позиций физической химии является явно несовершенной. Для запаса энергии необходимы гидрофобные, короткоцепочечные ЖК, особенно ацетат, ацетил-КоА; для длительного депонирования в ВЖК и адипоцитах оптимальными являются С18 ЖК с одной, двумя двойными связями.

Реализацию биологического, методологического принципа преемственности в становлении и совершенствовании биологических функций и биологических реакций в филогенезе не раз прерывали спонтанные (иницированные извне) мутации генов [5]. Часто они приводили к вымиранию почти всей популяции; иногда же они инициировали *in vivo* столь необычные реакции компенсации, которые не только позволяли особям выжить, но и давали возможность продвинуться в совершенствовании биологических реакций, а через них и биологических функций [27]. И если ламинарное течение филогенеза определено методологическим приемом биологической преемственности становления и совершенствования биологических функций и биологических реакций, то генетически мутации можно сравнить с турбулентным потоком, с формированием новых физико-химических, биохимических и физиологических процессов. Эволюция предусматривает последовательный отбор носителей позитивных мутаций и гибель ранее существовавших носителей с более ранней, менее совершенной информацией. Комплекс позитивных мутаций несомненно полезен; он увеличивает кинетическое совершенство биологических видов [4].

Филогенетическая теория общей патологии дает возможность понять, что становление отдельных биологических функций и биологических реакций, популяций функционально специализированных клеток проходило на ступенях филогенеза далеко не одновременно, с интервалами в миллионы лет [28]. С такими же интервалами начиналось в филогенезе *in vivo* и формирование афизиологических процессов, регуляторных несогласованностей «относительного биологического совершенства», которые и составляют, по нашему мнению, этиологическую основу «метаболических пандемий».

После 100 лет господства в диагностике гиперлиппротеинемий определения содержания в плазме крови спирта ХС настало время определения концентрации и второго спирта – глицерина; определяя глицерин, мы именуем его ТГ. Клинические биохимики много лет одновременно определяют содержание ХС и ТГ, однако в диагностическом процессе спирты рассматривают раздельно [29]. Полагаем, что содержание ХС и ТГ рационально рассматривать сочетанно.

Мы полагаем, что с диагностической точки зрения содержание в плазме крови спирта ХС рационально оценивать только при физиологическом уровне ТГ: это обосновано тем, что каждое повышение содержания ТГ увеличивает концентрацию в плазме крови спирта ХС. Физиологично правильным, независимым от содержания ТГ, является концентрация в плазме крови ХС – ХС⁻, ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии. Это ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС в состав поли-ЭХС; концентрация ХС-ЛПНП эквивалентна содержанию в плазме крови ПНЖК. Клетки не могут поглотить ПНЖК, этерифицированные со спиртом ХС путем апоВ-100-эндоцитоза. Чем выше в плазме крови уровень ХС-ЛПНП, тем больше ПНЖК в форме поли-ЭХС не могут поглотить клетки и тем более выражен дефицит в клетках ω-3 и ω-6 ПНЖК.

Повышение концентрации ТГ облигатно увеличит содержание в плазме крови ХС. Физиологически правильно оценивать содержание ХС после того, как диетические воздействия приведут к нормализации уровня ТГ; часто при физиологическом уровне ТГ (≤ 2 ммоль/л) повышенного содержания ХС в плазме крови уже не будет. Все количество НЖК+МЖК+ННЖК (ненасыщенных ЖК), которое этерифицировано спиртом глицерином в составе полярных и неполярных глицеридов, *in vivo* на несколько порядков больше, чем количество МЖК и ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС. Этерификация олеиновой МЖК и всех ПНЖК спиртом ХС происходит главным образом в составе ЛПВП. При этом все количество ХС *in vivo* располагается вне клеток, включая наружный монослой липидов плазматических мембран.

Основная же масса эфиров всех ЖК со спиртом глицерином – ТГ расположена в клетках. Поэтому концентрация ХС в плазме крови суммарно (неэтерифицированный ХС+моно-ЭХС+поли-ЭХС) в 3 раза выше содержания ТГ; популяционный уровень спирта ХС в г. Москве составляет 6,2 ммоль/л. Есть все основания говорить, что спирт глицерин задействован в переносе в межклеточной среде всех ЖК на ступенях филогенеза в форме полярных и неполярных глицеридов значительно раньше, чем сформирован перенос ПНЖК в форме неполярных эфиров со спиртом ХС.

Повышенный уровень ТГ в плазме крови, гипертриглицеридемия, является основным в клинической диагностике гиперлиппротеинемии [30]; это относится и к профилактике атеросклероза. Уровень ХС-ЛПНП, который мы измеряем при повышенном содержании ТГ, при гипертриглицеридемии, определен не высоким содержанием ПНЖК в форме поли-ЭХС, а высокой концентрацией афизиологических пальмитиновых ЛПНП и повышенным содержанием в них неэтерифицированного спирта ХС и только в малой мере – содержанием поли-ЭХС, ПНЖК. Исходя из этого, при семейной гиперхолестеринемии в плазме крови увеличено содержание спирта ХС в форме неполярных поли-ЭХС, а при гипертриглицеридемии – в форме неэтерифицированного спирта ХС + поли-ЭХС.

Мы живем во время смены в медицинской науке парадигм, когда устоявшиеся в течение нескольких столетий представления медленно, но все-таки начинают уступать место новым системным представлениям. Основой смены парадигм является новая филогенетическая теория общей патологии,

которая при использовании методологических подходов общей биологии, включая и системный подход, может внести существенные изменения в патогенез всех «метаболических пандемий», болезней цивилизации, этиологически и патогенетически объединяя все «болезни цивилизации».

Этиологической основой всех метаболических пандемий являются сформированные на разных ступенях филогенеза несоответствия в регуляции метаболизма при достижении трех уровней «относительного биологического совершенства»: аутокринного уровня клеток, уровня ПС клеток – структурных и функциональных единиц каждого из органов и уровня организма. На первом и втором уровнях «относительного биологического совершенства» больших несогласованностей не возникло. Все они касаются несогласованностей регуляции метаболизма, которые сформированы на втором и третьем уровне.

Даже на поздних ступенях филогенеза «несогласованности» регуляции метаболизма второго и третьего уровней «относительного биологического совершенства» так и не устранены. Многие из них лимитированы поддержанием строгих количественных параметров биологической функции гомеостаза, но регуляторные «несогласованности» продолжают существовать. Основными факторами, которые инициируют несогласованности регуляции метаболизма «относительного биологического совершенства», являются афизиологические воздействия внешней среды. Это в полной мере относится и к нарушениям биологической функции трофологии, функции питания. Можно полагать, что когнитивная функция *in vivo* изначально сформирована для компенсации всех регуляторных несоответствий, которые оказались реальными при сложении *in vivo* на ступенях филогенеза трех уровней «относительного биологического совершенства». Это позже она превратилась в биологическую функцию интеллекта.

История науки свидетельствует, что новая теория никогда не побеждала старую, просто постепенно «уходила на покой» сторонники прежней теории; молодежь же осваивала новую теорию. Новая теория для ее признания, особенно в медицинской науке, должна быть практически значимой. Филогенетическая теория общей патологии позволяет по-новому рассмотреть не только этиологические факторы и патогенез всех «относительных несоответствий» регуляции метаболизма, всех «метаболических пандемий», но и по-новому подойти к лечению, а главное к профилактике, «болезней цивилизации». Это относится к атеросклерозу, метаболическому синдрому, синдрому резистентности к инсулину, метаболической артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени, о которой мы в этой статье пока не говорим.

ЛИТЕРАТУРА

- Rustan A.C., Drevon C.A. *Fatty acids: structures and properties. Encyclopedia. Life. Sci.* 2005.
- Lv W.S., Sun R.X., Gao Y.Y., Wen J.P., Pan R.F., Li L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(20): 3134–42.
- Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 10: 5–14.
- Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции.* М. Наука. 1979.
- Судаков К.В. От молекул и генов к функциональным системам. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011; 4: 3–6.
- Титов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин о ренин → ангиотензин II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015; 2: 4–13.
- Свердлов Е.Д. Биологический редуционизм и «Медицина XXI века». *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2010; 3: 3–23.
- Хананашвили М.М. Теория переходного состояния между нормой и патологией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012; 1: 3–12.
- Hamilton S.J., Watts G.F. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Rev. Diabetic. Stud.* 2013; 10(2–3): 133–56.
- Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Артериальная гипертензия.* ИНФРА-М. М.; 2014.
- Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2014; 10: 116–23.
- Tsutsui H., Nishiguchi S. Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 7711–30.
- Ипатова В.А., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Головкин А.С. Вклад генов toll-подобных рецепторов в этиопатогенез ишемической болезни сердца. *Атеросклероз.* 2014; 10(4): 10–7.
- Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз.* ИНФРА-М. М.; 2014.
- Титов В.Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Функциональное различие между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 12: 4–12.
- Wang C., Feng B. Прогресс в исследовании сайт-ориентированной и трехмерной иммобилизации белков. *Молекулярная биология.* 2015; 49(1): 3–25.
- Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет.* ИНФРА-М. М.; 2014.
- Holloway G.P., Luiken J.J., Glatz J.F., Spriet L.L., Bonen A. Contribution of FAT/CD36 to the regulation of skeletal muscle fatty acid oxidation: an overview. *Acta. Physiol. (Oxf).* 2006; 194(4): 293–309.
- Шварц В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2010; 3: 45–51.
- Титов В.Н. Липотоксичность избытка жирных кислот в клетках: эндоплазматический стресс, афизиологичный фолдинг протеинов, белки-шапероны, биологическая реакция воспаления и апоптоз. *Кардиологический вестник.* 2014; 3: 96–104.
- Lee J.S., Pinnamaneni S.K., Eo S.J., Cho I.H., Pyo J.H., Kim C.K. et al. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *Appl. Physiol.* 2006; 100: 1467–74.
- Титов В.Н. *Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (эксекреция, воспаление, транзитоз) и патогенез артериальной гипертензии.* М.–Тверь: Изд-во «Триада»; 2009.
- 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.
- Титов В.Н. Кинетика окисления жирных кислот в липидах липопротеинов низкой плотности на основании регистрации расхода окислителя и прироста продукта питания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005; 140(7): 45–7.
- Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Вопросы питания.* 2015; 84(1): 15–24.
- Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Влияние инсулина, системы глутатиона и супероксидного анион-радикала на модуляцию липолиза в адипоцитах крыс с экспериментальным диабетом. *Биохимия.* 2015; 80(1): 111–22.
- Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных

эффектах адаптации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011; 4: 7–16.

28. Пасечник А.В. Теоретическая концепция болезней цивилизации (экопастеровская теория современной биологии). *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2006; 3: 1–8.
29. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarenco 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. Cell. Cardiol.* 2014; 64(5): 485–94.
30. Scherer D.J., Nicholls S.J. Lowering triglycerides to modify cardiovascular risk: will icosapent deliver? *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2015; 11: 203–9.

Поступила 25.02.15

REFERENCES

1. Rustan A.C., Drevon C.A. *Fatty acids: structures and properties. Encyclopedia. Life. Sci.* 2005.
2. Lv W.S., Sun R.X., Gao Y.Y., Wen J.P., Pan R.F., Li L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *World. J. Gastroenterol.* 2013; 19(20): 3134–42.
3. Titov V.N. Phylogenetic theory of disease formation, the theory of pathology, pathogenesis «metabolic pandemics» and the role of clinical biochemistry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 10: 5–14. (in Russian)
4. Schnol' S.E. *Fiziko-himicheskie faktoryi biologicheskoy evoluzii*. M.: Nauka; 1979. (in Russian)
5. Sudakov K.V. From genes to molecules and functional systems. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 4: 3–6. (in Russian)
6. Titov V.N. Inversion ideas about the biological role of the renin-angiotensin-on renin → II → aldosterone and blood pressure function as a regulator of metabolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 2: 4–13. (in Russian)
7. Sverdlov E.D. Biological reductionism and «Medicine of the XXI century.» *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010; 3: 3–23. (in Russian)
8. Hananashvili M.M. The theory of the transition state between normal and abnormal. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2012; 1: 3–12. (in Russian)
9. Hamilton S.J., Watts G.F. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Rev. Diabetic. Stud.* 2013; 10(2–3): 133–56.
10. Titov V.N. Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pakhdemiy. *Arterial'naya gipertoniya*. INFRA-M. M.; 2014. (in Russian)
11. Drapkina O.M., Deeva T.A., Volkova N.P., Ivaschkin V.T. Modern approaches to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 10: 116–23. (in Russian)
12. Tsutsui H., Nishiguchi S. Importance of Kupffer cells in the development of acute liver injuries in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 7711–30.
13. Ipatova V.A., Ponasenko A.V., Huternaya M.V., Zepokina A.V., Golovkin A.S. Contribution genes toll-like receptors in etiopatogeneze coronary heart disease. *Atheroscleroz.* 2014; 10(4): 10–7. (in Russian)
14. Titov V.N. Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney zivilizazii. *Atheroscleroz.* INFRA-M. M.; 2014. (in Russian)
15. Titov V.N. Formation in the phylogeny of fat cells, the biological function of trophic ecology, biological reactions of exogenous and endotrofii. The functional distinction between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 12: 4–12. (in Russian)
16. Wang C., Feng B. Research progress on site-oriented and three-dimensional immobilization of proteins. *Molekulyarnaya biologiya*. 2015; 49(1): 3–25.
17. Titov V.N. Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pakhdemiy. *Saharniy diabet.* INFRA-M. M.; 2014. (in Russian)
18. Holloway G.P., Luiken J.J., Glatz J.F., Spriet L.L., Bonen A. Contribution of FAT/CD36 to the regulation of skeletal muscle fatty acid oxidation: an overview. *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2006; 194(4): 293–309.
19. Schwarz V. Physiological and pathological role of the innate immune system receptors adipose tissue. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010; 3: 45–51. (in Russian)
20. Titov V.N. Lipotoxicity excess fatty acids in the cells: the endoplasmic stress afizilogichny folding of proteins, chaperone proteins, the biological reaction of inflammation and apoptosis. *Kardiologicheskij vestnik*. 2014; 3: 96–104. (in Russian)
21. Lee J.S., Pinnamaneni S.K., Eo S.J., Cho I.H., Pyo J.H., Kim C.K. et al. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *Appl. Physiol.* 2006; 100: 1467–74.
22. Titov V.N. *Biologicheskie funkzii (ekzotrofiya, gomeostaz, ey-doekologiya), biologicheskie reakzii (ekskreziyz, vospaleniye, transzitoz) i patogenez arterial'noy gipertonii*. M.–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2009. (in Russian)
23. Lisizin D.M., Razumovskiy S.D., Tischenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulluten' eksperimental'noy biologii i meditsini*. 2004; 138(11): 517–9. (in Russian)
24. Titov V.N. The kinetics of oxidation of fatty acids in the lipids of low density lipoprotein based on the registration flow rate of oxidant and increase the food product. *Bulluten' eksperimental'noy biologii i meditsini*. 2005; 140(7): 45–7. (in Russian)
25. Titov V.N. Formation in the phylogeny of the biological function of nutrition. Functional differences visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84(1): 15–24. (in Russian)
26. Ivanov V.V., Schahristova E.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Fedorova T.S., Ryazanzeva N.B., Novizkiy V.V. Effect of insulin, glutathione system and superoxide anion radical modulation on lipolysis in adipocytes of rats with experimental diabetes. *Biochimiy*. 2015; 80(1): 111–22. (in Russian)
27. Pshennikova M.G. The role of the genetic characteristics of the organism in the resistance to the damaging effects and the protective effect of adaptation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 4: 7–16. (in Russian)
28. Pasechnik A.V. The theoretical concept of civilization diseases (ekopasterovskaya theory of modern biology). *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhbi narodov*. 2006; 3: 1–8. (in Russian)
29. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarenco 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. Cell. Cardiol.* 2014; 64(5): 485–94.
30. Scherer D.J., Nicholls S.J. Lowering triglycerides to modify cardiovascular risk: will icosapent deliver? *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2015; 11: 203–9.

Received 25.02.15