

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Титов В.Н.¹, Рожкова Т.А.¹, Каминная В.И.¹, Алчинова И.Б.².

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

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва;

²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, 125315, Москва

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

Ключевые слова: триглицериды; позиционные формы триглицеридов; типы гиперлиппротеинемии; апоС-III; апоВ-48; биогенетический принцип Геккеля

Для цитирования: Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени переадаптации травоядным в филогенезе *Homo sapiens* (пациентом) плотоядной, мясной пищи. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (1): 4-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-4-13>
Titov V.N.¹, Rozhkova T.A.¹, Kaminnaya V.I.¹, Alchinova I.B.²

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

¹National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow;

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

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

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

For correspondence: *Titov V.N., doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn_titov@mail.ru*

For citation: *Titov V.N., Rozhkova T.A., V.A. Kaminnaya, I.B. Alchinova. Clinical biochemistry methods in objective evaluation of overeating food of carnivores (meat) by a phylogenetically herbivorous homo sapiens (a patient). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (1): 4-13 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-4-13>*

Acknowledgment. *This study had no sponsorship.*

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

Received 14.12.2018
Accepted 25.12.2018

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

Сформировались они при раздельном, последовательном становлении регуляции метаболизма на трех уровнях: а) на первом, аутокринном уровне в клетках; б) в паракринно регулируемых сообществах функционально разных клеток, органов и систем – на втором уровне и в) на третьем уровне организма, *in vivo*. Сформированные при действии разных этиологических факторов в течение миллионов лет на разных ступенях филогенеза, мы называем их метаболические пандемии, болезни «цивилизации».

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

В течение миллионов лет филогенеза можно проследить, что мир реально семеричен: семь цветов радуги,

семь музыкальных нот, основа социальной жизни общества – семья, человек сотворен по образу и подобию на шестой день трудов праведных, в субботу, но если добавить воскресенье, получается неделя из семи дней. На земле среди мирового океана - семь континентов. Согласно филогенетической теории общей патологии, для того, чтобы разобраться в этиологии метаболической пандемии - атеросклероз и атероматоз, мы полагаем, обоснованно проследить становление на ступенях филогенеза биологической функции питания, функции трофологии, биологических реакций экзотрофии (внешнего) и эндотрофии (внутреннего) питания. Основное внимание мы предлагаем уделить становлению регуляции на ступенях филогенеза метаболизма ЖК; они обеспечивают как построение структуры (плазматической мембраны) животных клеток, так и обеспечение их энергией в форме синтеза макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ). Мы предлагаем начать обсуждение с уровня клеток, с одноклеточных организмов, с первого уровня относительного биологического совершенства. Завершилось оно формированием многоклеточных организмов.

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

Каждый из эфиров ЖК, в зависимости от того, какие три ЖК этерифицированы с глицерином, в гидрофильной среде кровотока и цитоплазмы клеток принимает специфичную, стерическую (пространственную) форму молекулы. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована во второй (sn-2), средней позиции трехатомного спирта глицерина с вторичной спиртовой группой, все ТГ мы подразделяем на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Все внеклеточные липазы (триглицеридгидролазы) в составе ТГ не гидролизуют эфирную связь ЖК с вторичной спирто-

вой группой sn-2 глицерина. В гепатоцитах, с такой же мерой специфичности, apoB-100 избирательно структурирует (связывает) одноименные ТГ с образованием пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП. ЛП обладают разными физико-химическими свойствами. Гидролиз олеиновых ТГ в одноименных липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) при действии фермента - постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит со значительно большей скоростью, чем липолиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП.

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

Первый вариант переноса in vivo ЖК у плотоядных. В глубинах океана при отсутствии света, растений и O₂ все животные были плотоядными (*Carnivores*), мясоедами; поедали все они себе подобных. Это была животная пища с высоким содержанием пальмитиновой ЖК. Всасывание ЖК, которые освобождены при гидролизе ТГ в тонком кишечнике при действии липазы панкреатической железы, осуществляли энтероциты. Ресинтезированные в этих клетках экзогенные ТГ к гепатоцитам доставлял аполипопротеин-48 (apoB-48) в составе сформированных им хиломикрон (ХМ) [4]. Из кровотока все ХМ поглощали только гепатоциты [5]. После реализации биохимических реакций оптимизации (окисление в пероксиомах афизиологичных, экзогенных ЖК при одновременном действии α -, β - и ω -оксидаз) гепатоциты включали физиологичные ЖК в состав пальмитиновых, олеиновых и линолевых ТГ; происходит это пропорционально содержанию этих экзогенных ЖК в пище. После этого в гепатоцитах уже иной apo, синтезированный *in situ de novo* apoB-100 структурировал ТГ отдельно в состав пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП, секретировав их в кровоток.

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

В функциональном отношении все apo, которые задействованы в переносе и поглощении клетками ЖК в форме неполярных ТГ, мы разделяем на стационарные и динамичные. Стационарные apo формируют ЛП из неполярных ТГ и поли-ЭХС; клетки поглощают их путем рецепторного эндоцитоза в составе ЛП. Стационарными apo при переносе к клеткам ЖК в форме ТГ являются apoB-48 и apoB-100 [6]. Самым ранним на ступенях

филогенеза является и стационарный apoA-I; однако он связывает и переносит ЖК только в форме полярных ди-, моноглицеридов и фосфолипидов, но не ТГ. В составе ЛПВП триглицеридов практически нет, но высоко содержание ди-, моноглицеридов. Динамичными apo, которые перемещаются между классами apoB-100 и apoA-I липопротеинами (ЛП) являются apoC-II, apoC-III, apoE [7]. ApoC - кофакторы внеклеточных липаз; apoE ассоциируется, главным образом с теми стационарными apo (apoB-48 и apoA-I), которые в первичной структуре не имеют домена-лиганда. Мы рассматриваем apoE как белок-вектор, белок направленного переноса ЖК к клеткам, которые в большей мере нуждаются в: а) более эффективном снабжении их субстратами для выработки энергии или б) более активном оттоке он них метаболитов ЛП, спирта ХС.

У плотоядных (*Carnivores*) на ступенях филогенеза в переносе и поглощении клетками экзогенных ЖК задействованы:

а) три ЛП, липидтранспортные макромолекулы: apoB-48 ХМ + apoB-100 ЛПОНП + apoB-100 ЛПНП; два стационарных apo – apoB-48 и apoB-100;

б) два рецептора опосредованных, активных – apoE/V-48 эндоцитоз гепатоцитами ХМ и apoB-100 эндоцитоз пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПНП всеми клетками *in vivo*;

в) гидролиз преимущественно пальмитиновых, меньше олеиновых и линолевых ТГ в ЛПОНП и ЛПНП, осуществляет ранняя в филогенезе печеночная глицеролгидролаза + apoC-III. Отправной точкой переноса ко всем клеткам экзогенных ЖК *in vivo* являются энтероциты [8].

Второй вариант переноса in vivo ЖК у травоядных. На планете земля, в период сложных геологических и биологических перипетий, в течение пермского и триасового периодов, произошли самые существенные перемены. При этом часть плотоядных из океана, не по своей воле, оказалась на суше. Пищи на суше для них нет; нет и ω -3 ПНЖК; столь характерных для рыбьего жира, растения не синтезируют. В то же время в изобилии произрастает травоядная пища - множества биологических видов растений, в том числе плодовых кустарников и деревьев. В этих условиях большинство оказавшихся на суше плотоядных животных вымерли. Однако малое количество особей, реализовав биологическую функцию адаптации, все-таки сумели начать потребление растительной пищи. Далее за миллионы лет из плотоядных (*Carnivores*) они медленнее, но все-таки стали травоядными (*Herbivores*). Они изменили функцию многих органов, физико-химические их параметры и даже особенности скелета; в последующие миллионы лет травоядные виды на суше стали доминировать [9]. Пища травоядных видов содержит лишь малое количество ЖК [10]; основу ее после гидролиза целлюлозы составляет глюкоза.

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

У травоядных на ступенях филогенеза в переносе к клеткам, поглощению ими ЖК в составе ТГ задействованы:

а) один стационарный апоВ-100 и формируемые им из ТГ два ЛП: ЛПОИП и ЛПИП;

б) один опосредованный рецепторами апоВ-100 эндцитоз для поглощения всеми клетками пальмитиновых, олеиновых и линоленовых ЛПИП при переносе ими, главным образом, эндогенно синтезированных НЖК + МЖК и экзогенных ННЖК + ПНЖК;

в) гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе ЛПОИП и ЛПИП, как и у плотоядных, реализует печеночная глицеролгидролаза (ГЛГ) + апоС-III.

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

Формирование столь анатомически совершенных оседлых макрофагов – клеток Купфера и специфичных пространств Диссе, мы полагаем инициировано в процессе превращения плотоядных животных в травоядные. В травоядной пище, по сравнению с плотоядной, в разы более высоко содержание афизиологичных для человека ЖК. От них то, при реализации в печени биологической реакции оптимизации, при синтезе эндогенных ТГ, приходится избавляться. Происходит это в пероксисомах гепатоцитов и клеток Купфера при активации одновременно всех вариантов окисления ЖК при действии альфа-, бета- и омега- оксидаз. В липидах животной пищи со спиртами (глицерин, ХС, сфингозин, долохол) этерифицированы несколько десятков ЖК только с четным числом атомов углерода, то растительная пища в разных климатических зонах содержит около 800 индивидуальных ЖК при наличии большого количества афизиологичных ЖК. Этими ЖК пищи, которые окисляют органеллы-пероксисомы, являются: 1. ЖК с нечетным числом атомов углерода; 2. ЖК с разветвленными цепями атомов углерода; 3. дикарбоновые ЖК; 4. ЖК с пяти- шестичленными кольцами в цепи; 5. очень длинноцепочечные ЖК С24-С26 и более; 6. тио-ЖК с атомами серы (S) в структуре. Пространства Диссе в печени сформировали анатомическую возможность оседлым, полифункциональным макрофагам практически свободно контактировать с межклеточной средой.

Исполняя основное биологическое предназначение инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии всех клеток, которые задействованы в реали-

зации биологической функции локомоции, гормон экспрессировал формирование направленного, векторного переноса к клеткам двух основных ЖК – эндогенно синтезированных олеиновой МЖК и эндогенной пальмитиновой НЖК. Для этого инсулин экспрессировал синтез *in vivo* двух новых ферментов: а) пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза. Гормон активировал синтез гепатоцитами ЖК по пути: С16:0 пальмитиновая НЖК → (пальмитоил-КоА-элонгаза) С18:0 стеариновая НЖК → (стеарил-КоА-десатураза) С18:1 ω -9 цис-олеиновая МЖК.

Проведенные нами десятью годами ранее эксперименты *in vitro* показали, что озон окисляет С18:1 олеиновую МЖК в 5-6 раз с большей константой скорости реакции, по сравнению с окислением пальмитиновой НЖК [11]. Гепатоциты при действии инсулина превращают в олеиновую МЖК всю пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезировали *in vivo de novo* эндогенно из экзогенной глюкозы. Однако гепатоциты не могут превратить в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК, которая поступила с плотоядной пищей. Биологическое предназначение инсулина – повышение кинетических параметров организмов при реализации биологической функции локомоции. Биологическая функция локомоции на поздних ступенях оказала выраженное влияние на совершенствование всех остальных шести биологических функций, поскольку она увеличила обеспечение организма энергией, повысила эффективность энергообеспечения, инициировала синтез большего числа макроэргических молекул АТФ в единицу времени.

Совершенство обеспечение субстратами для наработки энергии, в первую очередь инсулинзависимые клетки, имеющиеся на плазматической мембране рецепторы к инсулину, инсулин сформировал новый, векторный перенос, главным образом, олеиновой МЖК в форме олеиновых и пальмитиновых ТГ. Происходит это в составе одноименных ЛПОИП путем нового, кооперативного апоЕ/В-100 эндцитоза; образования олеиновых ЛПИП при этом не происходит. Перенос же к клеткам ПНЖК у травоядных остался практически тем же, как это происходит у плотоядных, когда все клетки поглощают ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС в составе линоленовых ЛПОИП → ЛПИП путем апоВ-100 рецепторного эндцитоза.

У травоядных (*Herbivores*) на поздних ступенях филогенеза при становлении функции инсулина, биологической функции локомоции, в переносе к клетками и поглощении ими, главным образом, эндогенно синтезированной олеиновой МЖК в форме одноименных ТГ, в составе одноименных ЛПОИП задействованы:

а) один стационарный апо - апоВ-100;

б) один апоЕ/В-100 эндцитоз ЛПОИП и

в) гидролиз олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОИП в крови стала активировать постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) + апоС-II.

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

– плотоядные: ХМ → пальмит. ЛПОИП → ЛПИП → апоВ-100 эндцитоз;

– травоядные до инсулина: пальмит. ЛПОИП → ЛПИП → апоВ-100 эндцитоз

– травоядные + инсулин: олеиновые ЛПОИП → апоЕ/В-100 эндцитоз.

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

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

Инсулин экспрессировал замену на ступенях филогенеза пальмитинового варианта метаболизма ЖК на более поздний, более производительный, эффективный олеиновый вариант. Инсулин инициировал *in vivo* превращение всей синтезированной в цикле Кноппа-Линена из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Согласно же недавно повторенным нами экспериментам *in vitro*, окисление озоном C18:1 ω -9 цис- олеиновой МЖК происходит с константой скорости реакции в 5-6 раз более высокой, по сравнению с окислением O₃ пальмитиновой НЖК. К тому же, внутренняя мембрана митохондрий очень медленно вводит пальмитиновую НЖК в матрикс, в котором и происходит окисление ЖК и наработка АТФ.

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

Каковым же в теоретическом осмыслении может

быть то количество пальмитиновой НЖК, которое физиологично поглощают инсулинзависимые клетки травоядных в составе олеиновых ЛПОНП. Это количество пальмитиновой НЖК зависит от содержания *in vivo* олеиновой НЖК и равно тому количеству, которое могут быть этерифицированы в состав олеиновых ТГ вне синтеза пальмитиновых ТГ и формирования пальмитиновых ЛПОНП.

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

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

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

В форме олеиновых ТГ, в олеиновых ЛПОНП можно перенести такое количество пальмитиновой НЖК, которое может быть этерифицировано в олеиновые формы ТГ, главным образом, в ПОП. При этом температура плавления олеиновых форм ТГ составляет: +5,5° для ООО, +18,2° для ООП и 35,2° для ПОП, табл. 1. По этой причине постгепариновая ЛПЛ + apoC-II станет гидролизовать ТГ как ПОП в крови в составе олеиновых ЛПОНП с более низкой константой скорости реакции. Это и есть объективная причина формирования умеренной гипертриглицеридемии. Повышенное содержание ТГ - первый диагностический тест того, что содержание в пище пальмитиновой НЖК стало превышать физиологичный уровень и среди олеиновых форм ТГ преобладают ПОП.

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

Пальмитиновыми позиционными формами ТГ являются ОПО - ОПП - ППО - ППП. Формы ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП) ги-

Температура плавления индивидуальных триглицеридов

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

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

Гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в крови при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II происходит афизиологично медленно, ЛПОНП не формируют апоЕ/В-100 лиганд. Не поглощают безлигандные пальмитиновые ЛПОНП *in vivo* инсулинзависимые клетки. Пальмитиновые ЛПОНП при афизиологично медленном липолизе и длительной циркуляции в крови превращаются в пальмитиновые ЛПНП. Они формируют малые, плотные, наиболее атерогенные ЛПНП; эти ЛП и повышают ХС-ЛПНП, формируя далее атероматоз интимы артерий эластического типа [13]. Ретенционное накопление в крови пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП - следствие нарушения биологической функции трофологии (питания); одновременно это условие нарушения иной биологической функции – функции эндоэкологии. «Замусоривание» межклеточной среды *in vivo* эндогенными флогогенами большой мол. массы - безлигандными пальмитиновыми ЛПОНП → ЛПНП, инициаторами биологической реакции воспаления, создает основу для формирования вслед за атеросклерозом, иного афизиологичного процесса – атероматоза.

Атероматоз – проявление активизации биологической функции эндоэкологии, поддержания «чистоты» межклеточной среды путем удаления (сбора и утилизации) всех эндогенных флогогенов и экзогенных, в том

числе и инфекционных патогенов. Для этого *in vivo* происходит активация биологической функции эндоэкологии и использована интима артерий эластического типа как физиологичного пула сбора и утилизации всех эндогенных флогогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) большой мол. массы. Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП, которые не могут физиологично поглотить клетки, становятся субстратом атероматоза в интима артерий эластического типа. Пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП объединяют два афизиологичных процесса - атеросклероз (нарушение биологической функции трофологии) и атероматоз (нарушение биологической функции эндоэкологии).

При атеросклерозе, афизиологичном процессе, происходит образование пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, «замусоривание» межклеточной среды *in vivo*. Атероматоз же – поддержание «чистоты» межклеточной среды, реализация биологической функции эндоэкологии, удаления из кровотока, в частности, безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП. Происходит это не в полной мере физиологично, точнее афизиологично. Именно пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП, в конечном итоге, становятся субстратом атероматозных масс липидов в интима артерий эластического типа. Избыток в пище пальмитиновой НЖК является и основной причиной специфичного липоидоза зависимых от инсулина клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, макрофаги Купфера и β-клетки островков.

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

В то же время авторы рассматривают апоС-III чуть ли не как функциональный ингибитор липолиза ТГ в олеиновых ЛПОНП [17, 18]. Полагают, что апоС-III является блокатором поглощения клетками ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП и фактором риска ИБС [19]. Представления о физиологичных ингибиторах на путях переноса и поглощения клетками ЖК, мы считаем не реальными; так можно договориться и о функциональной атрезии пищевода. Малыми, плотными, химически инертными, неоптимальным субстратом для гидролиза ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II являются пальмитино-

вые ЛПНП [20]. АпоС-III рассматривают как предвестник неблагоприятного исхода в условиях острого коронарного синдрома [21]; физиологичный уровень апоС-III в плазме крови составляет ≈ 10 мг/дл.

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

При усиленном переедании мясной пищи, пальмитиновой НЖК всасывание НЖК в энтероцитах, синтез клетками *in situ* апоВ-48 и формирование ХМ происходит в период нескольких часов при постпрандиальной гиперлипидемии после еды. При наглом злоупотреблении пациентом плотоядной пищей, циркуляция в кровотоке повышенного количества апоВ-48 ХМ становится постоянной. При этом в плазме крови повышена концентрация ТГ, уровень ХС-ЛПНП, содержание апоС-III, апоВ-48 и формирование при электрофорезе липопротеинов ГЛП типа V. При избытке мясной пищи и пальмитиновой НЖК, перенос в составе апоВ-100 ЛП избытка пальмитиновых ТГ происходит так, как это было миллионы лет до начала действия инсулина, соответственно биогенетическому постулату Э. Геккеля. Как это описано выше, при формировании на ступенях филогенеза травоядных и вида *Homo sapiens*, из переноса к клеткам ЖК в ЛП вначале были исключены ХМ, позднее исключены и ЛПНП. У травоядного *Homo sapiens* физиологично перенос к клеткам эндогенно синтезированных МЖК и НЖК осуществляют только олеиновые ЛПОНП, экспрессированные инсулином. Когда же в пище афизиологично увеличено содержание пальмитиновой НЖК, для переноса ее к клеткам в онтогенезе (у пациента) происходит вначале возвращение функции ЛПНП; позже к переносу большого количества пальмитиновой НЖК в форме пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП оказываются возвращены апоВ-48 и формируемые ими в энтероцитах ХМ.

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

Почти 30 лет мы рассматриваем атеросклероз как дефицит в клетках ПНЖК и компенсаторный синтез

афизиологичных эйкозаноидов. Происходит это при реализации функции трофологии, реакции экзотрофии, формируя одновременно и нарушение функции эндэкологии – «чистоты» межклеточной среды *in vivo*. Депонированные в инсулиннезависимых ВЖК сальника и в ИПА, пальмитиновые ТГ с низкой константой скорости реакции гидролизует и освобождает в кровотоке гормонзависимая липаза. Это не в полной мере удовлетворяет потребности клеток в субстратах энергии в период реализации биологической реакции эндотрофии, вне приема пищи.

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

Основной причиной повышения ХС-ЛПНП, является; а) избыточное количество *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК в форме пальмитиновых ТГ; б) формирование большого числа пальмитиновых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП, которые в крови не формируют апоВ-100 лиганд и их не могут поглотить клетки. В крови происходит накопление безлигандных пальмитиновых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП и увеличение содержания, главным образом, неэтерифицированного спирта ХС в составе полярного монослоя в пальмитиновых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП - ХС-ЛПНП.

Объективный метод оценки степени переедания пациентом плотоядной (мясной) пищи. В течение последнего времени мы изложили иную теорию этиологии атеросклероза, которая восходит к 1908 году, когда русские ученые А. Игнатовский и С. Салтыков, в экспериментах на кроликах воспроизвели атероматоз аорты при скормлении травоядным животным мяса. Мы полагаем, что атеросклероз как афизиологичный процесс *in vivo* начинается формироваться тогда, когда травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей. При этом в онтогенезе начинается и годами продолжается становление процесса, который можно оценить, используя разработанный нами подход к диагностике и профилактике атеросклероза, используя методы клинической биохимии.

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

Мы предлагаем применить в клинической практике,

в диагностике прием, который позволяет объективно, по четырем степеням и при качественном различии, оценивать переедание травоядным *Homo sapiens*, (пациентом) мясной пищи. Мы хотели бы не спрашивать пациента о количестве поедаемой им плотоядной пищи, а объективно указывать ему на степень нарушения им физиологического питания. В противном случае это обязательно приведет к формированию *in vivo* вначале атеросклероза, а далее и атероматоза, объективно приближая время клинической картины острого коронарного синдрома [27].

Тестами объективного контроля афизиологического переедания мясной пищи, экзогенной пальмитиновой НЖК являются:

- первая степень - увеличение в плазме крови натощак содержания ТГ в форме ПОП;
- вторая степень – гипертриглицеридемия + повышение ХС-ЛПНП в составе пальмитиновых ЛПНП;
- третья степень - увеличение в плазме крови содержания еще и апоС-III;
- четвертая степень – в дополнение к тому, что уже нарушено, еще и увеличение концентрации апоВ-48 [28].

Если же эти параметры проследить у пациентов на основании оценки электрофорграмм ЛП и использовать метод фенотипирования (типирования) ГЛП по классификации ВОЗ:

- первая степень переедания при типировании ГЛП не информативна;
- вторая степень – гиперлипопротеинемия типа IV;
- третья степень – ГЛП типа IIb и
- четвертая степень – ГЛП типа V; это почти что плотоядное питание *Homo* ну совсем не *sapiens*. И вне сомнения, все типы ГЛП сопровождается синдромом резистентности к инсулину, основу которого составляет повышение в плазме крови содержания ЖК в форме НЭЖК [29]. Согласно филогенетической теории общей патологии, ни одна из клеток *in vivo* не начнет пассивно (активированно) поглощать глюкозу, пока есть возможность из межклеточной среды поглощать ЖК в форме полярных НЭЖК при действии филогенетически более поздней, более совершенной CD-транслоказы ЖК. И все ГЛП сопровождается активация биологической функции эндозологии, биологической реакции воспаления [30].

Подобная профилактическая направленность клинического обследования является диагностическим подходом, который на основании объективных результатов, теоретически обоснованно позволяет характеризовать степень нарушения биологической функции питания, функции трофологии и объяснить это пациенту. Многофакторный же метод позволяет длительно проводить мониторинг диетотерапии при разной степени нарушений биологической функции трофологии в процессе ее нормализации. Суммирование функционально разных методических приемов, подходов к оценке нарушения функции трофологии, позволяет у каждого пациента отслеживать эффективность диетотерапии с того уровня нарушений, на котором мы начали пациента наблюдать. Применение же гиполипидемических фармпрепаратов (фибраты, глитазоны, никотиновая кислота) относится, в первую очередь, к наследуемым фенотипам ГЛП; это ГЛП фенотипа I - семейная гипертриглицеридемия [31], семейная гиперхолестеринемия – ГЛП фенотипа IIa; ГЛП фенотипа III – семейная дислипопротеинемия [32].

Если, поедаемую пациентом пищу можно детально

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

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

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

Новый метод мониторинга наиболее частых в клинике эпигенетически обусловленных типов ГЛП, не исключает того, что возможны и врожденные нарушения ГЛП фенотипа IIb, фенотипа IV и фенотипа V [34]. Формирование ГЛП типа IV может быть и следствием нарушения секреции гуморальных медиаторов (гормонов) железами внутренней секреции [35]. Вместе с тем, вероятно и при эпигенетических типах ГЛП констатировать изменения в генах [36], которые формиру-

ют процессы компенсации нарушенной биологической функции питания, учитывая первостепенную роль ее *in vivo*. К тому же референсные интервалы для всех анализов, которые мы использовали в многофакторной оценке ГЛП, установлены в многоцентровых кооперативных протоколах и проверены при использовании мета-анализа [37, 38].

Экзогенными факторами ГЛП наиболее часто является пища богатая пальмитиновой ЖК; наиболее афизиологичной пищей является говядина, в которой содержание пальмитиновой НЖК достигает 60%. Хотя в sn-2 ТГ говядины чаще этерифицирована пальмитиновая НЖК, в меньшей мере олеиновая МЖК, в sn-1 и sn-3 часто этерифицирована и олеиновая МЖК. То же можно видеть и в коровьем молоке, сливках, сметане и в сырах, в которых, в отличие от говядины, в sn-2 ТГ всегда этерифицирована пальмитиновая ЖК. Вторым фактором формирования ТГ как ПОП является избыток в пище углеводов, которые гепатоциты в целях депонирования в адипоцитах превращают в пальмитиновую ЖК; формально пальмитиновую ЖК мы рассматриваем как «гидрофобную форму» глюкозы, оптимальную для депонирования в жировых клетках. Функционально важно, чтобы вся синтезированная гепатоцитами травоядных из экзогенной глюкозы пальмитиновая НЖК была вся при действии инсулина превращена в олеиновую НЖК. Только окисляя олеиновую МЖК, митохондрии в полной мере высокоэффективно нарабатывают энергию в форме макроэргического АТФ в количестве, которое достаточно для удовлетворения обеспечения реализации всех биологических функций *in vivo* [39]. В этом состоит один из важных аспектов биологического действия инсулина, в превращении плотоядных (рыбоядных) в океан в травоядных на суше, коим является и вид *Homo sapiens*.

Возвращение *Homo sapiens* (пациента) к филогенетическому травоядному питанию является основой профилактики атеросклероза, атероматоза, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. Это мнение отражено во многих клинических наблюдениях, кооперативных, эпидемиологических исследованиях и подтверждено данными мета-анализа [40-42]. Оценивая в динамике параметры постпрандиальной ГЛП, можно получать достоверную информацию относительно того, становится ли питание пациента более травоядным или диета все в большей мере сдвигается в сторону плотоядного питания. Дельная оценка даже короткого периода секреции энтероцитами ХМ, учет особенностей гипертриглицеридемии в постпрандиальном периоде и увеличение ХС-ЛПНП, включая и содержание поли-ЭХС, дает возможность комплексно оценить необходимые профилактические мероприятия, включая и метод электрофореза ЛП. Однако авторы из многих диагностических методов не формируют какие-то логические последовательности, тем более не принимают во внимание различия и единение фило- и онтогенеза. Это все еще предстоит сделать, по большому счету учитывая характер питания, особенности абсорбции экзогенных и синтеза эндогенных ЖК из глюкозы и функцию микробиоты толстого кишечника [43].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологического перекармливания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 2: 68 – 79.
2. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация апоВ-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипопротеинемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 27 - 38.
11. Титов В.Н., Лисицын Д.М. *Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина*. М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2006.
13. Титов В.Н. *Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз*. М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2008.
14. Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Каба С.И., Кухарчук В.В. Липолиз в филогенетически ранних липопротеинах низкой плотности и более поздних липопротеинах очень низкой плотности; функция и диагностическое значение апоЕ и апоС-III. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(12): 4 – 14.
39. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Наука; 1979.

REFERENCES

1. Titov V.N. Biological function of trophology (nutrition) and pathogenesis of metabolic syndrome - physiological overeating. Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 2: 68 – 79. (in Russian)
2. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoproteins of low and very low density. Algorithm for the formation of phenotypes of hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 27 - 38. (in Russian)
3. Mahalle N., Kulkarni M.V., Naik S.S., Garg M.K. Association of dietary factors with insulin resistance and inflammatory markers in subjects with diabetes mellitus and coronary artery disease in Indian population. *J. Diabetes. Complications*. 2014 Jul-Aug; 28(4):536-4
4. Kinoshita M., Kojima M., Matsushima T., Teramoto T. Determination of apolipoprotein B-48 in serum by a sandwich ELISA. *Clin. Chim. Acta*. 2005 Jan;351(1-2):115-20.
5. Ramasamy I., Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 454: 143 - 85.
6. Battula S.B., Fitzsimons Ою, Moreno S., Owens D, Collins P, Johnson A., Tomkin G.H. Postprandial apolipoprotein B48-and B100-containing lipoproteins in type 2 diabetes: do statins have a specific effect on triglyceride metabolism? *Metabolism*. 2000; 49(8): 1049 - 54.
7. Zheng C., Khoo C, Furtado J, Ikewaki K, Sacks FM. Dietary mono-unsaturated fat activates metabolic pathways for triglyceride-rich lipoproteins that involve apolipoproteins E and C-III. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008 Aug; 88(2): 272-81.
8. Drouin-Chatier J.P., Hogue J.C., Tremblay A.J., Bergeron J., Lamarche B., Couture P. The elevation of plasma concentrations of apoB-48-containing lipoproteins in familial hypercholesterolemia is independent of PCSK9 levels. *Lipids. Health. Dis*. 2017; 16(1): 119 - 126.
9. März W, Grammer T.B., Delgado G., Kleber M.E. Congenital disorders of lipoprotein metabolism. *Herz*. 2017; 42(5): 449 - 58.
10. Lewis G.F., Xiao C., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr. Rev*. 2015; 36(1): 131 - 47.
11. Titov V.N. Lisizin D.M. *Fatty acid. Physical chemistry, biology and medicine*. [Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина]. Moscow- Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2006. (in Russian)
12. Sahin N., Akoh C.C., Karaali A. Lipase-catalyzed acidolysis of tri-

- palmitin with hazelnut oil fatty acids and stearic acid to produce human milk fat substitutes. *J. Agric. Food. Chem.* 2005; 53(14): 5779 - 83.
13. Titov V.N. *Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. [Pervichiy i vtorychniy ateroskroz, ateromatoz i aterotromboz].* Moscow-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. (in Russian)
 14. Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelushkina V.A., Kaba S.I., Kukharchuk V.V. Lipolysis in phylogenetically early low-density lipoproteins and later very low density lipoproteins; Function and diagnostic value of apoE and apo-III. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; 60(12): 4 -14. (in Russian)
 15. Gaudet D., Alexander V.J., Baker B.F., Brisson D., Tremblay K. Antisense Inhibition of β -lipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(5): 438 - 47.
 16. Yamamoto M., Yamamoto M¹, Oohashi T, Katoh N, Oikawa S. Increased serum concentration of apolipoprotein C-III and its greater distribution to chylomicrons than to the high-density lipoprotein fraction in a calf with hyperlipidemia. *J. Vet. Med. Sci.* 2000 Oct; 62(10):1033-9.
 17. Takahashi T., Hirano T., Okada K., Adachi M. Apolipoprotein CIII deficiency prevents the development of hypertriglyceridemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism.* 2003; 52(10): 1354 - 9.
 18. Gordts P., Nock R., Son N.H., Ramms B., Lew I., Gonzales J.C. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(8): 2855 - 66.
 19. Klein R.L., McHenry M.B., Lok K.H., Hunter S.J., Le N.A., Jenkins A.J., Zheng D., Apolipoprotein C-III protein concentrations and gene polymorphisms in type 1 diabetes: associations with lipoprotein subclasses. *Metabolism.* 2004; 53(10): 1296 - 1304.
 20. Ai M., Otokozawa S., Asztalos B.F., Ito Y., Nakajima K., White C.C., Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin. Chem.* 2010; 56(6): 967 - 76.
 21. Olivieri O., Martinelli N., Girelli D., Pizzolo F., Friso S, Beltrame F. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced plasma thrombin generation. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(3): 463 - 71.
 22. Hiukka A., Fruchart-Najib J., Leinonen E., Hilden H., Fruchart J.C., Taskinen M.R. Alterations of lipids and apolipoprotein CIII in very low density lipoprotein subspecies in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1207 - 15.
 23. Ikeda H., Ikeda T. The ratios of apoC-III/apoC-II in normal full-term maternal bloods and their umbilical cord bloods. *Rinsho Byori.* 2001; 49(1): 45 - 50.
 24. Larsson M., Vorrsjö E., Talmud P., Lookene A., Olivecrona G. Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(47): 33997 - 40008.
 25. Gracham M.J., Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, Singleton W. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 2013 May 24;112(11):1479-90.
 26. Hommelberg P.P., Plat J. Sparks L.M., Schols A.M., van Essen A.L. Palmitate-induced skeletal muscle insulin resistance does not require NF- κ B activation. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2011; 68(7): 1215 - 25.
 27. Mihos C., Kolovou G.D., Mikhailidis D.P., Kovar J., Lairon D, Nordestgaard B.G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011; 9(3): 271 - 80.
 28. Otokozawa S., Ai M., Diffenderfer M.R., Asztalos B.F., Tanaka A. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism.* 2009; 58(11): 1536 - 42.
 29. Mahalle N.P., Garg M.K., Kulkarni M.V., Naik S.S. Differences in traditional and non-traditional risk factors with special reference to nutritional factors in patients with coronary artery disease with or without diabetes mellitus. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2013; 17(5): 844 - 50.
 30. Serhan C.N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 101 - 37.
 31. Stroes E., Moulin P., Parhofer K.G., Rebours V., Löhr J.M., Aversa M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler. Suppl.* 2017; 23: 1 - 7.
 32. Johansen C.T., Kathiresan S., Hegele R.A. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J. Lipid. Res.* 2011; 52(2): 189 - 206.
 33. Tani S., Matsumoto M., Nagao K., Hirayama A. Association of triglyceride-rich lipoproteins-related markers and low-density lipoprotein heterogeneity with cardiovascular risk: effectiveness of polyacrylamide-gel electrophoresis as a method of determining low-density lipoprotein particle size. *J. Cardiol.* 2014; 63(1): 60 - 8.
 34. Pavlidis A.N., Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Petrou P.C., Cokkinos DV. Postprandial metabolic heterogeneity in men with primary dyslipidaemia. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6(6): 879 - 86.
 35. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Kostakou P.M., Bilianou H., Mikhailidis D.P. Primary and secondary hypertriglyceridaemia. *Curr. Drug Targets.* 2009; 10(4): 336 - 43.
 36. Ribalta J., Vallvé J.C., Girona J., Masana L. Apolipoprotein and apolipoprotein receptor genes, blood lipids and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003; 6(2): 177 - 87.
 37. Ashavaid T.F., Kondkar A.A., Todur S.P., Dherai A.J., Morey J., Raghavan R. Lipid, lipoprotein, apolipoprotein and lipoprotein(a) levels: reference intervals in a healthy Indian population. *J. Atheroscler. Thromb.* 2005; 12(5): 251 - 9.
 38. Sakurabayashi I., Saito Y., Kita T., Matsuzawa Y., Goto Y. Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay and effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 312(1-2): 87 - 95.
 39. Shnol S.E. *Physicochemical factors of biological evolution. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evoluzii].* Moscow: Izdatel'stvo "Nauka"; 1979. (in Russian)
 40. O'Keefe J.H., Carter M.D., Lavie C.J. Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84(8): 741 - 57.
 41. Kones R., Rumana U. Cardiovascular prevention: components, levels, early origins, and metrics. *Hosp. Pract (1995).* 2014; 42(3): 84 - 95.
 42. Mihos C., Kolovou G.D., Mikhailidis D.P., Kovar J., Lairon D. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011; 9(3): 271 - 80.
 43. Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J., Trinidad C., Bogardus C., Gordon J.I., Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(1): 58 - 65.

Поступила 14.12.2018
Принята к печати 25.12.2018