

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2017

УДК 616-008.9-092-02

Титов В.Н.

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ. ФОРМИРОВАНИЕ СЕМИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ, СЕМИ СПЕЦИФИЧНЫХ, ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ, ЕДИНОГО ЗА МИЛЛИОНЫ ЛЕТ ПАТОГЕНЕЗА И ОСНОВ ПРОФИЛАКТИКИ

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

Все отчетливее приходит понимание того, что в общей биологии, в медицине, науке исторической, в биологическом, филогенетическом анамнезе Homo sapiens существует единственная по значимости и пока нерешенная задача: выяснить историческую последовательность становления специфических, этиологических факторов каждой из метаболических пандемий и понять становление единого, миллионы лет формируемого патогенеза всех метаболических пандемий.

Плотоядное питание в океане, травоядное питание предков грызунов и Homo sapiens на суше; злоупотребление травоядного в филогенезе человека последние века плотоядной пищей, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, патология биологических функций адаптации и эндоэкологии, особенности когнитивной биологической функции сформировали этиологические факторы атеросклероза и атероматоза.

Нарушение биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция; несоответствие механизмов регуляции биологической реакции на 2-м и 3-м уровне относительного биологического совершенства in vivo, нарушение биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации сформировали этиологические факторы метаболической артериальной гипертензии.

Синтез в филогенезе жирных кислот (ЖК) на миллионы лет ранее глюкозы, предпочтение клеток поглощать ЖК, а не глюкозу; ранее в филогенезе действие гипергликемии, глюкагона и поздняя функция инсулина сформировали главенство в энергетике организмов метаболизма ЖК и только во вторую очередь — глюкозы.

Формирование в филогенезе методологического приема биологической субординации в действии гуморальных медиаторов, неспособность позднего в филогенезе инсулина блокировать адаптивное действие более ранних в филогенезе гуморальных медиаторов, особенно в висцеральной жировой ткани, формирует этиологические факторы резистентности к инсулину.

Функциональное ограничение когнитивной биологической функции, сложности поддержания единения внутренней среды организма и действия афизиологических факторов внешней среды вызывают необходимость дополнять когнитивную биологическую функцию активацией биологических реакции апоптоза и аутофагии. Это формирует этиологические факторы метаболического синдрома — локальной патологии раннего, висцерального, ограниченного в числе клеток пула инсулиннезависимой висцеральной жировой ткани.

Несогласованности когнитивной же биологической функции, необходимость корректировать ее более эффективной биологической функцией интеллекта, роль инсулина в обеспечении энергией новой биологической функции — функции локомоции, формирование неограниченного по числу клеток позднего в филогенезе пула инсулиннезависимых подкожных адипоцитов, сформировали этиологические факторы ожирения.

Биологическую функцию депонирования ЖК в филогенезе in vivo характеризует этиологическая зависимость: депонирование ЖК происходит в форме неполярных триглицеридов (ТГ), освобождение же в межклеточную среду — только в форме полярных, неэтерифицированных ЖК.

Особенности индукции субстратом, формирование позиционных изоформ ТГ, невозможность гидролизовать их при действии гормонозависимой липазы вынуждают удалять афизиологические ТГ из печени вместе с гепатоцитами, реализуя биологические реакции апоптоза и аутофагии. Они становятся этиологическими факторами неалкогольной жировой болезни печени; это афизиологические, позиционные изоформы ТГ как пальмитоил-пальмитол-пальмитат и стеарил-стеарил-стеарат.

Формирование в филогенезе эндогенной гиперурикемии инициировали 2 мутации. Первая — ген аскорбиновой кислоты «минус» лишила Homo sapiens синтеза гидрофильного акцептора активных форм кислорода (АФК). Вторая мутация — ген уриказы «минус» блокировал синтез аллантина, но дал возможность реабсорбировать мочевую кислоту (МК) из пула первичной мочи и использовать ее in vivo как акцептор АФК вместо аскорбиновой кислоты при реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз; метаболическая артериальная гипертензия; метаболический синдром; резистентность к инсулину; ожирение; неалкогольная жировая болезнь печени и эндогенная гиперурикемия.

Для цитирования: Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Формирование семи биологических функций, семи специфических, этиологических факторов метаболических пандемий, единого за миллионы лет патогенеза и основ профилактики. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (8): 452-462. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-452-462>

Titov V.N.

THE PHYLOGENETIC THEORY OF GENERAL PATHOLOGY. THE DEVELOPMENT OF SEVEN BIOLOGICAL FUNCTIONS, SEVEN SPECIFIC ONES AND ETIOLOGICAL FACTORS OF METABOLIC EPIDEMICS, MILLIONS YEARS' COMMON PATHOGENESIS AND BASICS OF PREVENTION

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

The clearer realization is coming that in general biology, medicine, historical science, in biologic phylogenetic anamnesis of Homo sapiens a task exists only one by its significance and unresolved still: to establish historical succession of becoming of specific etiologic factors of every metabolic epidemic and to understand becoming of millions years' common pathogenesis of all metabolic pandemics. The carnivorous feeding by ocean, herbivorous feeding of ancestors of rodents and Homo sapiens by dry land; misusing carnivorous food by phylogenetically herbivorous human during last centuries, disorder of biological function of trophology, biological reaction of exotrophy, pathology of biologic functions of adaptation and endoecology, features of cognitive biological function formed etiologic factors of atherosclerosis and atheromatosis.

The abnormalities of biological reaction metabolism ↔ micro-circulation; discrepancy of mechanisms of regulation of biological reaction at 2d and 3d levels of relative biological perfection in vivo, disorder of biological function of adaptation, biological reaction of compensation formed etiologic factors of metabolic arterial hypertension. The synthesis of fatty acids in phylogenesis millions of years before of glucose, preference of cells to absorb fatty acids instead of glucose; previously in phylogenesis effect of hyperglycemia, glucagon and late function of insulin formed priority of metabolism of fatty acids in energetics of organisms and glucose only in the second instance.

The formation in phylogenesis of methodological mode of biological subordination in functioning of humoral mediators, incapability of insulin late in phylogenesis of blocking adaptive action of humoral mediators earlier in phylogenesis, especially in visceral fatty tissue form etiologic factors of resistance to insulin.

The functional limitation of cognitive biological function, difficulties in maintaining unity of internal medium of organism and effects of aphysiologic factors of external medium produces necessity of completing cognitive biological function with activation of biological reaction of apoptosis and autophagy. This occurrence forms etiologic factors of metabolic syndrome - a local pathology of early, visceral, limited in numbers of cells of pool of insulin-independent visceral fatty tissue.

The inconsistency of cognitive biological function, necessity of correcting it by more effective biological function of intellect, role of insulin in energy support of new biological function - locomotion, formation of unlimited in numbers of cells a pool late in phylogenesis of insulin-dependent subcutaneous adipocytes, formed etiologic factors of obesity.

The biological function of depositing of fatty acids in phylogenesis in vivo is characterized by etiologic dependence: depositing of fatty acids occurs in the form of non-polar triglycerides and releasing into intercellular medium occurs only in form of polar unesterified fatty acids.

The features of induction with substrate, formation of positioning isoforms of fatty acids, impossibility of hydrolyzing them at effecting of hormone-dependent lipase compel to eliminate aphysiologic triglycerides from liver together with hepatocytes implementing biological reactions of apoptosis and autophagy. They become etiologic factors of non-alcoholic fatty disease of liver; these are aphysiologic positioning isoforms of triglycerides as palmitoyl-palmitol-palmitate and stearyl-stearyl-stearate.

The formation of endogenous hyperuricemia in phylogenesis was initiated by 2 mutations. The first one - a gene of ascorbic acid "minus" deprived Homo sapiens of synthesis of hydrophilic acceptor of active forms of oxygen. The second one - a gene of uricase "minus" blocked synthesis of allantoin but provided a possibility of re-absorbing uric acid from a pool of primary urine and use it in vivo as an acceptor of active forms of oxygen instead of ascorbic acid under realization of biological function of endoecology, biologic reaction of inflammation.

Key words: atherosclerosis; metabolic arterial hypertension; metabolic syndrome; insulin resistance; obesity; non-alcoholic fatty disease of liver; endogenous hyperuricemia

For citation: Titov V.N. The phylogenetic theory of general pathology. The development of seven biological functions, seven specific ones and etiologic factors of metabolic epidemics, millions years' common pathogenesis and basics of prevention. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (8): 452-462. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-452-462>*

For correspondence: Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins. e-mail: vn_titov@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.10.2016
Accepted 29.11.2016

Почти полное отсутствие в отечественной медицине единой системы профилактики метаболических пандемий, неоднозначное по эффективности медикаментозное воздействие при нечетком восприятии специфических, этиологических факторов и единого патогенеза трудно оценивать как что-то значимое в прогностическом отношении. Мы предлагаем на основании разработанной нами филогенетической теории общей патологии [1] раздельно изложить сформировавшиеся на разных ступенях филогенеза специфические этиологические факторы каждой из 7 общепринятых метаболических пандемий.

Этиологический фактор — специфичность физиологичных и афизиологичных процессов в биологии и медицине. Нет сомнений в том, что медицина как наука историческая на

протяжении миллионов лет остается неотъемлемой частью общей биологии. Исходя из этого, можно понять стремление исследователей постоянно сближать биологию и медицину в стремлении познать те скрытые стимулы, которые в состоянии помочь нам сохранить здоровье популяции *Homo sapiens*. Вместе с тем мы мало внимания обращаем на различия, которые характеризуют цели, задачи и методологические приемы общей биологии и медицины.

Общая биология реализована в филогенезе на протяжении миллионов лет, она формировала единый анамнез всего живого, включая и вид *Homo sapiens*; на этом фоне длительность онтогенеза отдельных особей — величина несоизмеримо малая. Благоприятное действие медицины реализовано всего-то в рамках анамнеза единой особи, в онтогенезе.

В медицине по отношению к *Homo sapiens* мы четко дифференцируем *in vivo* факторы физиологические, афизиологические и патологические. В общей биологии столь четкого функционального деления нет; с позиций общей биологии гибель *in vivo* не только отдельных клеток, но и популяций клеток по типу генетически запрограммированного апоптоза, аутофагии — вынужденно позитивна как в плане нежелательного продолжения патологического процесса, так и в процедуре выздоровления.

При нарушении когнитивной биологической функции, при изменении динамичного единения внутренней (*in vivo*) и внешней среды организма нарушенное позиционирование особи во внешней среде вынуждает организм использовать не только медицинские методологические приемы регуляции, но и не столь гуманные принципы общей биологии. Они включают программируемую гибель клеток по типу апоптоза и даже биологическую реакцию аутофагии [2]; происходит все, естественно, во имя сохранения особи в онтогенезе.

Гибель не только отдельных клеток, но и особей с позиций общей биологии — обычное явление. В общей биологии нет понятий «болезнь», «выздоровление»; биология оперирует только двумя понятиями — «жизнь» и «смерть», не признавая понятия «летальность».

Этиология — причина возникновения болезни, фактор, который определяет специфичность патологического процесса. Среди этиологических факторов патологии человека выделяют механические, физические, химические и биологические, психогенные и генетические. Этиологическими факторами эндогенно формируемых метаболических пандемий являются нарушения когнитивной биологической функции, позиционирования особи с ее индивидуальными особенностями регуляции метаболизма в тесном общении с не всегда благоприятно воздействующими факторами внешней среды. Поскольку среди всех метаболических пандемий наибольший урон пациентам наносят атеросклероз и атероматоз, с них, мы полагаем, нужно и начать обсуждение [3].

Филогенез и этиологические факторы атеросклероза и атероматоза. За миллионы лет жизни первых анаэробных гетеротрофов архей в водах 3 мировых океанов единственным экзогенным субстратом и процессом для наработки энергии одноклеточными и многоклеточными было окисление уксусной кислоты (ацетата) неорганического происхождения, ацетоацетата, С4 кетонных тел (КТ) и жирных кислот (ЖК), С6—С20. Миллионы лет в глубины океана, где и началось зарождение жизни, свет не проникал, формирование фотосинтезирующих автотрофов (предшественников растений) произошло много позже; миллионы лет глюкозу при жизни архей в океане они не синтезировали; миллионы лет ее вообще не было [4].

Все археи (гетеротрофы) питались вначале ацетатом неорганического происхождения, позже ацетил-КоА животного, океанического происхождения, КТ — С4 ЖК, средне- и длинноцепочечными ЖК. Основным достижением физико-химии и биохимии гетеротрофов архей стало формирование митохондрий; они и по истечению 4 млрд лет высокоэффективно реализуют синтез макроэргического АТФ из активированной уксусной кислоты — из ацетил-КоА. Кинетические параметры функции митохондрий в биологии остаются непревзойденными [5].

Более позднее формирование в океане автотрофов, аэробных организмов. Когда концентрация органических молекул и в поверхностных слоях океана стала биологически значимой, энергия солнца в форме световой энергии инициировала формирование новых одноклеточных, которые, овладев основами фотосинтеза, стали синтезировать необходимые им субстраты для наработки энергии; одновременно автотрофы синтезировали и кислород, постепенно формируя атмосферу Земли. На этом пути образовавшиеся автотрофы, используя физико-химические возможности хлорофилла и энергию солнца в форме квантов света, начали синтезировать глюкозу.

Глюкоза для автотрофов стала универсальным субстратом и обеспечила энергетическую основу всех реакций метаболизма, используя энергию фотосинтеза.

Между началом синтеза ЖК археями и глюкозы автотрофами прошли миллионы лет. Автотрофы не имели митохондрий и возможности столь эффективно, как археи, окислять ацетил-КоА, ЖК и нарабатывать АТФ. Автотрофы тоже начали синтез АТФ, но ограниченно, используя для этого биохимические реакции брожения; с высокоэффективной физико-химической функцией митохондрий биохимические реакции брожения сравнивать трудно. Одновременно автотрофы освоили и биохимические реакции синтеза ЖК из глюкозы. Вероятно, это происходило по пути синтеза ацетил-КоА из глюкозы, далее биологической реакции синтеза насыщенной С16:0 пальмитиновой ЖК (НЖК) в реакции Кноппа—Линена. С годами благодаря совершенству функции автотрофов при синтезе ими глюкозы в атмосфере стал накапливаться O_2 , и условия для жизни анаэробных гетеротрофов архей становились все сложнее.

Митохондрий у автотрофов не было: для наработки энергии они задействовали специфичный пируватдегидрогеназный комплекс в цитоплазме клеток; он реализовал ферментативное декарбоксилирование пирувиноградной кислоты (пирувата) с образованием ацетил-КоА. Биохимический, восстановительный синтез глюкозы из исходных окисленных фрагментов CO_2 и H_2O автотрофы отлаживали и совершенствовали в течение миллионов лет. Можно обоснованно полагать, что создание столь сложной последовательности гармонично сопряженных физико-химических (световых) и биохимических (темновых) процессов фотосинтеза в цикле Кальвина потребовало от автотрофов создания принципиально новой системы регуляции метаболизма, которая основана на функции новых, специализированных регуляторных клеток, нейронов и астроцитов с формированием первичных нейронных сетей. Все потребности в энергии для реализации биохимических, эндотермических физиологических реакций нейроны и астроциты у автотрофов и позже сформированных ПС астроциты + нейроны покрывают за счет метаболизма глюкозы.

Со временем, при росте числа автотрофов и образовании O_2 , побочного продукта синтеза глюкозы из воды и CO_2 , происходило формирование атмосферы Земли; в этих условиях существование анаэробных гетеротрофов архей становилось все более проблематичным. В этих условиях произошло историческое, симбиотическое слияние аэробных автотрофов и анаэробных архей с образованием вначале одноклеточных, а далее и многоклеточных симбионтов. Симбионты и стали прародителями всех животных на планете. Естественно, что в атмосфере кислорода все одноклеточные стали аэробами.

Биологическое слияние автотрофы + археи, использование аэробными симбионтами одновременно двух субстратов наработки энергии. Обоснованно полагать, что в процессе симбиотического эндоситоза более поздние в филогенезе аэробные автотрофы поглотили более ранних анаэробов архей. При этом симбионты аккуратно «приватизировали» все функциональные структуры архей, включая: а) органеллы митохондрий со специфичным, высокоэффективным синтезом макроэргического АТФ [6]; б) геном митохондрий, который и в настоящее время экспрессирует синтез протеинов всех специфичных структур метаболизма вначале экзогенного, а далее синтезированного из глюкозы (из пирувата) ацетил-КоА; в) все системы переноса ЖК в цитоплазме клеток между отдельными органеллами в ассоциации со специфичными липидсвязывающими белками в полярной форме, включая г) функцию специфичных органелл — пероксисом и все исполняемые ими биохимические приемы оптимизации экзогенных ЖК.

В процессе биологического приватизационного слияния при эндоситозе более поздними в филогенезе автотрофами

более ранних архей произошло симбиотическое слияние 2 самостоятельных, совершенных одноклеточных организмов. Формирование их началось с интервалом в миллионы лет и происходило в разных условиях мирового океана. У архей происходило это в анаэробных условиях сложившегося метаболизма, основную роль в котором исполняли митохондрии. У автотрофов при отсутствии митохондрий в биохимических реакциях аэробного метаболизма — гликолиза, функции пируватдегидрогеназного комплекса, синтеза гликогена и реакции гликогенолиза.

И автотрофы, и археи старались при слиянии сохранить все особенности метаболизма, которые они отработали за миллионы лет. Симбионты стали рационально реализовывать свои возможности вначале на уровне одноклеточных, а затем и на уровне многоклеточных организмов, в полной мере используя дуализм реакций метаболизма, которые стали свойственными новым одноклеточным симбионтам.

И каким бы сочетанным и «коллегиальным» не был процесс симбиотического слияния автотрофов и архей, каждый из одноклеточных симбионтов в полной мере сохранил дуализм миллионами лет сформировавшихся процессов метаболизма. При этом реально выражены различия метаболизма симбионтами ЖК и глюкозы: доминирование *in vivo* ЖК при наработке клетками энергии, функции митохондрий и более ограниченная роль глюкозы в биохимических процессах энергообеспечения симбиотических автотрофов даже при функции митохондрий. В полной мере различие обеспечения энергией симбионтов проявилось не на 1-м, аутокринном уровне относительного биологического совершенства, не в самих одноклеточных симбионтах. Более активно это различие выражено на 2-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне функциональной дифференцировки клеток, в ПС как структурных и функциональных единицах каждого из органов, далее и систем органов. В полной же мере дуализм регуляции метаболизма, который потенциально заложен на уровне одноклеточных симбионтов, проявился на 3-м уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма [7].

Структурные и метаболические последствия in vivo различия автотрофов и архей; реализация на уровне организма. Биологическое, симбиотическое слияние автотрофов и архей без преувеличения можно именовать историческим. Последствия его в течение миллионов лет можно проследить *in vivo* на 3 уровнях относительного биологического совершенства: а) на 1-м, аутокринном, клеточном уровне; б) на 2-м уровне специализированных ПС функционально разных клеток, на уровне структурных и функциональных единиц каждого из органов, систем органов и в) на 3-м уровне относительного биологического совершенства — в организме. Миллионами лет, будучи изначально анаэробными, митохондрии в одноклеточных и многоклеточных организмах симбионтов постепенно адаптировались к аэробным условиям, сохранив высокие кинетические параметры наработки АТФ.

В принципе сложилась компромиссная ситуация: а) все структуры и функциональные системы, которые перешли в симбионты из архей, сохранили обеспечение клеток энергией за счет метаболизма экзогенного ацетил-КоА, а позже и эндогенного ацетил-КоА, образованного в том числе из глюкозы, из пирувата при окислении его в митохондрии; б) все же структуры и функциональные системы, которые ранее принадлежали автотрофам, сохранили обеспечение энергией за счет метаболизма эндогенно синтезированной глюкозы. При этом метаболизм синтезированного в клетках ацетил-КоА стали осуществлять митохондрии. Постепенно все этапы метаболизма субстрата: лактат → пируват → ацетил-КоА → митохондрии → цикл Кребса → реакции дыхательной цепи → синтез АТФ стали у симбионтов аэробными.

В конечном итоге анаэробными реакциями, которые не требуют участия атомарного O₂, у симбионтов остались толь-

ко реакции гликолиза в цитоплазме клеток по пути: глюкоза-6-фосфат → лактат с образованием при этом одной молекулы АТФ. Обратное же превращение лактата (молочную кислоту) в пируват и в глюкозу (реакцию, обратную гликолизу) могут далеко не все клетки; происходит это в цикле Кори. И если археи и автотрофы для обеспечения клеток энергией (АТФ) обходились метаболизмом одного субстрата: археи — только КТ и короткоцепочечными ЖК, а автотрофы — только глюкозой, то симбионты для синтеза АТФ дифференцированно метаболизуют одновременно ЖК и глюкозу. Предпочтение в поглощении клетками из межклеточной среды двух субстратов — ЖК или глюкозы — всегда в пользу ЖК [8].

На 2-м уровне относительного биологического совершенства *in vivo*, на уровне ПС функционально разных клеток, структурных и функциональных единиц каждого из органов, началось формирование функциональных, регуляторных систем, которые состоят главным образом из специализированных регуляторных клеток — нейронов и астроцитов. Предназначены они для реализации филогенетически поздней когнитивной биологической функции для реализации 2 целей: а) единения регуляции метаболизма, скоординированного одновременно на 3 уровнях относительного биологического совершенства *in vivo* (на уровне клеток, в ПС, органах, системах органов и на уровне организма) и б) постоянного, ежеминутного позиционирования, адаптации метаболизма *in vivo* с действием не всегда благоприятных, но всегда действенных (позитивно или негативно) факторов внешней среды.

Мы полагаем, поскольку: а) прародителями всех астроцитов и нейронов, из которых в филогенезе произошло формирование нервной системы, были только автотрофы; б) в желании избежать симбиотического влияния более ранних в филогенезе архей, согласно методологическому приему биологической субординации; в) учитывая, что нервная — это только регуляторная система, в основу которой биологией положена регуляция автотрофами фотосинтеза глюкозы, на ступенях филогенеза *in vivo* произошло структурное ограничение (изоляция) структур нервной системы от иных систем *in vivo*, которые реализуют разные соматические функции, путем формирования гематоэнцефалического барьера — функционально активного барьера клеток эндотелия: астроциты.

Эндогенные инициаторы выстраивания гематоэнцефалического барьера и формирование локального пула спинномозговой жидкости. Это привело к формированию *in vivo* локального пула спинномозговой жидкости с принудительной циркуляцией и специфичными физико-химическими параметрами ликвора; они существенно отличаются от единого пула межклеточной среды *in vivo*. Наиболее схожи параметры пула спинномозговой жидкости и пула первичной мочи в ПС нефронов в почках; мы полагаем, что в филогенезе пула спинномозговой жидкости и функции нефрона как ПС клеток можно обнаружить много общего.

Объем пула спинномозговой жидкости таков, что он окружает все структуры головного и спинного мозга и каждый из нейронов по длине, пока он имеет шванновскую оболочку из специфичных ФЛ — сфингомиелинов. И только сами окончания нейронов находятся в пуле межклеточной среды с эугликемичным или повышенным уровнем глюкозы.

Гематоэнцефалический барьер отделяет локальный пул межклеточной среды с принудительной гидродинамикой, пул спинномозговой жидкости, ликвора, в котором все процессы метаболизма сохранены такими, каковы они были в цитоплазме автотрофов. В силу этого клетки нервной системы покрывают все потребности в энергии за счет метаболизма экзогенной глюкозы, которая поступает из общего пула межклеточной среды *in vivo* и эндогенно синтезирована в клетках пула спинномозговой жидкости *in situ de novo* из ацетил-КоА, возможно, из С4 кетонных тел (КТ); для них гематоэнцефалический барьер свободно проникаем [9].

Несмотря на то, что все структуры головного и спинного

мозга состоят преимущественно из липидов, из производных ЖК, гематоэнцефалический барьер постоянно непроницаем даже для среднецепочечных ЖК. Это дает основание полагать, что клетки все липиды центральной нервной системы (ЦНС) синтезируют из С4 ЖК, из кетоновых тел, концентрация которых в общем пуле межклеточной среды *in vivo* и в пуле спинномозговой жидкости всегда одинакова. Не исключено, что определенную роль в биохимических взаимоотношениях ЖК и глюкозы имеют и С3-альдегиды, в частности метилглиоксаль [10].

Можно полагать, что пул циркулирующих КТ вначале в цитоплазме одноклеточных организмов симбионтов, а позже и в межклеточной среде в составе ацетоацетата, β -гидроксипутрата и ацетона *in vivo* стал единственным пулом субстратов, которые свободно преодолевает гематоэнцефалический барьер; он обеспечивает все потребности клеток ЦНС в субстратах для покрытия высоких затрат энергии всеми нейронами, используя в качестве субстрата только глюкозу. Расчеты показали, что нейроны ЦНС потребляют >20% всей экзогенной глюкозы, которая поступает *in vivo* при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. И астроциты, и нейроны ЦНС, поглощая КТ из спинномозговой жидкости, используют их как в синтезе ЖК, так же и в процессе синтеза глюкозы, когда в этом возникает острая необходимость.

Активация синтеза гепатоцитами КТ и формирование кетоацидоза служит диагностическим тестом выраженного нарушения метаболизма в клетках ЦНС, которые располагаются в пуле ликвора в рамках гематоэнцефалического барьера. Диабетический кетоацидоз при СД 1-го типа, мы полагаем, специфично высвечивает выраженный дефицит субстрата — глюкозы в спинномозговой жидкости и почти полную остановку синтеза АТФ. Диабетический кетоацидоз — острый дефицит энергии (АТФ) во всех клетках ЦНС, которые произошли от автотрофов. И астроциты (звездчатые клетки), и нейроны синтезируют АТФ из глюкозы по пути: глюкоза → реакции гликолиза → лактат → пируват → ацетил-КоА → митохондрии → цикл Кребса → реакции дыхательной цепи → АТФ [11].

Компенсаторная же регуляция *in vivo* с уровня организма в клетках ЦНС реализована таким образом, как будто необходимо компенсировать дефицит субстратов в тканях, которые являются производными от архей и в качестве субстрата для наработки АТФ используют С4 кетоновые тела. Но в астроцитах и нейронах субстратом синтеза АТФ служит все-таки ацетил-КоА, образованный из глюкозы, а не из КТ. И положения общей биологии о том, что клетки не начнут поглощать из межклеточной среды глюкозу, пока есть возможность поглощать ЖК, никто не отменял. Напомним, что условия для пассивного поглощения клетками глюкозы даже при действии GLUT4 менее благоприятны, чем для активированного поглощения клетками ЖК при действии CD36 транслоказы [12].

Кетоновые тела — пул субстратов синтеза ЖК клетками в локальном пуле спинномозговой жидкости. В еще большей мере нарушение метаболизма глюкозы в нервной ткани утяжеляет компенсаторное повышение синтеза гепатоцитами КТ. Стремясь обеспечить органы ЦНС субстратом, который пригоден для всех локальных пулов межклеточной среды *in vivo*, за исключением пула спинномозговой жидкости, гепатоциты в еще большей мере нарушают поглощение нейронами глюкозы для образования АТФ. Отсутствие в органах ЦНС субстратов для синтеза АТФ формирует выраженный дефицит энергии во всех клетках. Результатом этого становится выраженная гипогликемия (гипогликемия цитоплазмы клеток), гиперкетонемия, метаболический ацидоз и синдром патологической компенсации путем активации респираторного алкалоза (гипервентиляции) с развитием гипогликемического коматозного состояния, выраженной гипоксии при полном

отсутствии образования АТФ и дыхания типа Кусмауля. Повышение давления спинномозговой жидкости вносит вклад в трагический финал критического состояния, инициируя протрузию продолговатого мозга в заднее черепное отверстие с нарушением функции дыхательного центра, выраженной гипоксией и остановкой дыхания.

В критической ситуации ацидотической комы, когда *in vivo* нет субстрата для синтеза АТФ, интуитивно у автора как эндокринолога-хирурга появляется желание инъецировать в вену в комплексе оптимальное количество ацетил-КоА. Это позволит: а) ацетил-КоА быстро достичь клеток ЦНС по пути: пул внутрисосудистой среды → пул ликвора → плазматическая мембрана астроцита и нейрона → цитоплазма → митохондрии → цикл Кребса → физико-химические реакции дыхательной цепи → наработать оптимальное количество АТФ и прервать летальную последовательность событий. Предварительное, *a priori* осмысление процесса не находит препятствий на пути продвижения *in vivo* экзогенного ацетил-КоА; вот если бы так было и после клинического применения — *a posteriori*. Вместе с тем трудно сказать, какая доза ацетил-КоА будет оптимальной и какова может быть стоимость такого лечебного препарата, а главное — сколь клинически эффективной окажется эта процедура. Идея же интуитивно диктует свое; она всегда первична. Первичен в афизиологических процессах *in vivo* феномен недостатка энергии и развивается он, мы полагаем, существенно чаще, чем в клинике это привлекает наше внимание.

Перенос экзогенных ЖК в ЛПВП только у плотоядных животных. При жизни в глубинах морового океана все животные были гетеротрофами; все необходимые для жизни субстраты они получали извне, в первую очередь в форме ЖК. В течение миллионов лет ЖК для архей были экзогенными и все одноклеточные животные (а позже и многоклеточные) были плотоядными; миллионы лет водорослей в океане тоже не было. В наследство от столь древнего (раннего) периода филогенеза в глубинах океана нам досталось то, что и в настоящее время все млекопитающие, как плотоядные (*Carnivore*), так и травоядные (*Herbivore*) сразу после рождения кормят новорожденных плотоядной, животной пищей, молоком матери. В результате самоорганизации функционально разных клеток *in vivo* и формирования специализированных паракринно регулируемых сообществ (ПС) клеток — структурных и функциональных единиц каждого органа и систем органов произошло формирование, в частности, ПС энтероцитов.

Каждое ПС *in vivo* состоит из 3 пулов функционально разных клеток: 1) энтероциты — всасывают (биологическая реакция экзотрофии) из содержимого кишечника необходимые для жизни субстраты — ЖК, глюкозу и протеины, витамины и микроэлементы; 2) клетки локального перистальтического насоса — бислой эндотелий + гладкомышечные клетки — артериола мышечного типа дистального отдела филогенетически раннего артериального русла; он осуществляет перфузию всех клеток ПС, формируя пул межклеточной среды и 3) пул камбиальных клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ), которые реализуют несколько биологических функций: депонируют субстраты, реализуют биологическую функцию эндозологии — чистоту межклеточной среды *in vivo*, функцию адаптации, когнитивную биологическую функцию на уровне ПС и органов.

При формировании ПС, структурных и функциональных единиц органов, на 2-м уровне относительного биологического совершенства произошло образование пула межклеточной среды. В нем поглощенные энтероцитами ЖК в биологической реакции экзоцитоза в форме полярных липидов ко всем клеткам стали переносить апоА-I липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [13]; иных не было. ЛПВП слабо связывали гидрофобные липиды; содержание ЖК в ЛПВП в форме только полярных липидов (фосфолипидов и диглицеридов) и сейчас *in vivo* низко [14].

Липидами, мы полагаем, являются все ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. В океане у животных доминировал плотоядный тип питания; началом биологической функции трофологии стала биологическая реакция экзотрофии. Миллионы лет в водах 3 последовательных океанов все животные потребляли только животную пищу, экзогенный ацетат, С4 кетоновые тела, позже более длинными, средне- (С10—С14) и длинноцепочечными (С16—С22) ЖК. Будучи гетеротрофами, археи метаболизировали те ЖК, которые поглощали извне, синтезируя из них более длинные эндогенные ЖК. Из этих ЖК они формировали клеточную мембрану и внутриклеточные органеллы [15].

Энтероциты синтезировали апоА-I; апо связывал ЖК в форме полярных липидов, формируя ЛПВП; синтез глюкозы археи так и не освоили. Все клетки поглощали ЖК из ЛПВП только пассивно; произошло это путем реакции переэтерификации ЖК между ФЛ в ЛПВП и ФЛ наружного монослоя плазматической мембраны клеток. Далее ЛПВП поглощали клетки РСТ в каждом из ПС, реализуя биологические функции гомеостаза и эндоэкологии. Со временем пассивного переноса ЖК в составе ЛПВП без возможности их депонировать стало явно недостаточно. И ПС энтероцитов стали депонировать ЖК, в первую очередь С16:0 пальмитиновую НЖК и мононенасыщенную (МЖК) ω -9 С18:1 олеиновую ЖК с одной двойной связью (ДС) в форме неполярных триглицеридов (ТГ) в канальцах эндоплазматического ретикула энтероцитов.

Ничего хорошего из этого не получилось; функция энтероцитов многообразна, необходимо всасывать многие ингредиенты с разными по физико-химическим свойствам параметрам. Да и ТГ много легче в клетке депонировать, чем потом из клеток освободить, ЖК извлечь. Депонировать ТГ можно в форме неполярных ТГ (*brutto*), освободить же из клетки можно только «поштучно» (*netto*) в форме неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Формирование ТГ в энтероцитах происходит в канальцах эндоплазматического ретикула при действии микросомального белка, переносащего триглицериды (МБПТ).

Биохимические сложности регуляции освобождения депонированных ТГ в форме полярных НЭЖК служат причиной: а) накопления в клетках избытка ТГ, ведущего к липоидозу; б) формирования афизиологического состояния эндоплазматического стресса [16] и в результате в) гибели энтероцитов по типу биологически запрограммированного апоптоза и биологической реакции аутофагии (самоуничтожения). Да и энтероциты, как функционально специализированные клетки, для реализации функции депонирования ЖК как субстратов не оптимальны. Депонирование в ПС — удел пула многофункциональных клеток РСТ, которые могут быть специализированы, и для депонирования выражено гидрофобного субстрата — ЖК в форме неполярных ТГ [17].

Микросомальный белок, переносящий триглицериды, эндоплазматический ретикулум, хиломикроны, формирование in vivo системы лимфотока. Каким же образом при отсутствии в ПС апо, которые могут связать и перенести гидрофобные, сформированные в энтероцитах ТГ через гидрофильную межклеточную среду в клетки РСТ, могут стать специализированными клетками для депонирования ЖК в форме ТГ, т. е. жировыми клетками. Эта биологическая реакция была все-таки реализована; произошло это путем соединения в рамках одного ПС канальцев эндоплазматической сети энтероцитов с такими же канальцами клеток РСТ. РСТ в результате стали функционально специализированными жировыми клетками; постепенно это происходило в каждом ПС *in vivo*. Соединение канальцев эндоплазматической сети из разных клеток позволило перенести между клетками ЖК в форме гидрофобных ТГ в составе первичных хиломикронов (ХМ), в полной мере минуя гидрофильную межклеточную

среду. Первичные ХМ в канальцах эндоплазматического ретикула энтероцитов формируют МБПТ [18].

Перенос первичных ХМ, сформированных в энтероцитах происходит, по сути, во внутриклеточных условиях; на этих ступенях филогенеза адекватной замены лимфотоку так и не создано. Сформированная первично система для переноса ЖК в форме ТГ в составе ХМ в рамках ПС энтероцитов, далее, в процессе функционального совершенствования *in vivo*, постепенно превратилась в систему лимфотока *in vivo* [19]. Со временем система стала переносить не только гидрофобные субстраты, но и клетки системы врожденного и приобретенного иммунитета, а также реализовать и иные биологические функции, которые реализует гетерогенный пул РСТ в каждом ПС, в органах и системе органов.

Когда первичные ХМ изливаются в большой круг кровообращения, с ними происходит связывание апоВ-48 и апоЕ; синтезируют их уже гепатоциты [20, 21]. Так, мы полагаем, сформировался конечный этап переноса экзогенных ЖК у всех плотоядных животных. Во внутрисосудистом пуле межклеточной среды плотоядные животные формируют вторичные апоЕ/В-48 ХМ; все их активно поглощают только гепатоциты и, вероятно, трофобласты плаценты путем апоЕ/В-48 эндоцитоза. Более подробно описание функции лимфотока, изначально сформированной для переноса через гидрофильную межклеточную среду экзогенных ЖК в форме ТГ в составе ХМ, а также происхождения гидродинамического усилия и энергии, которая инициирует поток лимфы, и функционального взаимодействия лимфатической системы с системой кровообращения, с кровотоком в венах, приведено ранее [22].

У плотоядных животных за миллионы лет жизни в океане сформировался отдельный перенос к клеткам ЖК: в составе апоА-I ЛПВП и в составе ХМ. И апоА-I, и МБПТ синтезируют энтероциты; апоВ-48 и апоЕ синтезируются уже гепатоцитами. Основную массу экзогенных НЖК + МЖК (более 80% всех ЖК) к клеткам переносят ХМ; меньшее количество ненасыщенных ЖК с 2—3 ДС (ННЖК) и полиеновых ЖК с 4—6 ДС (ПНЖК) переносят к клеткам ЛПВП. Когда пассивного переноса ННЖК + ПНЖК в ЛПВП на ступенях филогенеза стало явно недостаточно, клетки сформировали более производительный апоЕ/А-I активный, рецепторный эндоцитоз ЛПВП клетками *in vivo*.

Можно заключить, что в крови плотоядных животных *in vivo*: а) основную массу экзогенных НЖК + МЖК в форме ТГ переносят ХМ; б) меньшее количество ННЖК + ПНЖК переносят ЛПВП; в) в сыворотке крови содержание α -ЛП всегда выше, чем β -ЛП; г) перенос экзогенных ЖК происходит от энтероцитов и д) основной переносимой, метаболизируемой *in vivo* ЖК служит животная пальмитиновая С16:0 НЖК [23].

Формирование на суше травоядных животных; перенос in vivo эндогенно синтезированной гепатоцитами олеиновой МЖК из глюкозы. После того как океан отступил, многие плотоядные животные оказались на суше; плотоядной (морской, рыбной) пищи на суше мало, но травы и деревья достаточны. И все-таки большинство не по своей воле оказавшихся на суше животных вымерли при отсутствии плотоядной пищи. Оставшиеся животные вымерли от патологии сердечно-сосудистой системы, от атеросклероза, атероматоза, от ишемической болезни сердца. В отличие от сине-зеленых и красных водорослей в океане растения на суше не синтезировали ни ω -3 С20:5 эйкозапентаеновую (эйкоза), ни ω -3 С22:6 докозагексаеновую (докоза) ПНЖК; не синтезируют растения на суше и ω -6 С20:4 арахидоновую (арахи) ПНЖК [24].

Животные на суше не имеют возможности получать с пищей ПНЖК — экзогенные субстраты для синтеза биологически активных гуморальных медиаторов — простаглиннов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и всего класса аминокислотных фосфолипидов. В наружном монослое плазма-

тической мембраны из гидрофобных фосфатидилхолинов аминокислот образуют менее гидрофобное микроокружение для каждого интегрального белка, обеспечивая его функциональную активность. Во внутреннем монослое клеточной мембраны аминокислот фосфолипидов всегда больше, чем в наружном.

С этого момента начался период в сотни миллионов лет — приспособления к питанию изначально плотоядных животных иной, растительной пищей. Это повлекло за собой столетиями выраженные анатомические изменения организма: биологической функции трофологии; гомеостаза; эндоэкологии, адаптации, локомоции и когнитивной биологической функции [25].

В результате изменения характера питания, прекращения поступления с пищей большого количества экзогенных ЖК: а) ЛПВП, ХМ и перенос ЖК от энтероцитов ко всем клеткам отступили на 2-й план; б) ЛПВП, α -ЛП и ХМ — остались только как атрибуты плотоядного питания. Энтероциты перестали быть отправной точкой переноса ЖК ко всем клеткам; к тому же среди ЖК перестала доминировать С16:0 животная пальмитиновая НЖК. Одновременно *in vivo* у травоядных животных она стала проявлять явно не физиологические свойства [26, 27]. У травоядных животных *in vivo* стала доминировать растительная ω -9 С18:1 олеиновая МЖК.

Плотоядные и травоядные особи на суше не одинаково преодолевают сложные этапы обеспечения *in vivo* реакций метаболизма. И если плотоядные животные, потребляя с пищей много ЖК, решают сложности синтеза из них, из ацетил-КоА оптимального количества глюкозы, то травоядные животные решают иную задачу — как из экзогенной глюкозы синтезировать количество олеиновой МЖК, которое достаточно для оптимальных потребностей клеток в ЖК. И если при плотоядном питании местом, от которого происходил центральный перенос ЖК ко всем клеткам *in vivo*, были энтероциты, у травоядных животных отправной точкой переноса ЖК, синтезированных *in situ de novo*, стали уже гепатоциты.

Это привело к тому, что все системы, которые ранее от энтероцитов переносили все ЖК, утратили ведущую роль; на 1-е место вышел перенос ЖК от печени ко всем клеткам *in vivo*. У травоядных животных и у *Homo sapiens* перенос МЖК + НЖК от гепатоцитов к клеткам стал проходить в составе иных ЛП — в апоВ-100 ЛП низкой плотности (ЛПНП). Все клетки при этом поглощают преимущественно МЖК в форме неполярных ТГ в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Последним *in vivo* сформировался векторный, направленный перенос преимущественно МЖК + НЖК от гепатоцитов к инсулинозависимым клеткам в составе ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) [28, 29].

Формирование ранних в филогенезе клеток, нечувствительных к инсулину, и поздних в филогенезе инсулинозависимых клеток. К инсулинозависимым клеткам *in vivo* обоснованно отнести: 1) скелетные поперечнополосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) адипоциты подкожной жировой ткани; 4) перипортальные гепатоциты и 5) поздние в филогенезе высоко специализированные оседлые (резидентные) макрофаги в печени — клетки Купфера [30].

Инсулинонезависимы висцеральные жировые клетки сальника, все нейроны и астроциты, монослой эндотелия большого и малого круга кровообращения, клетки хрусталика глаза. Они не синтезируют рецепторы к инсулину и на плазматическую мембрану не выставляют. Поглощение глюкозы нейронами и астроцитами из пула спинномозговой жидкости происходит только по градиенту концентрации ликвор → цитоплазма в зависимости от выраженности гликопении в клетке. К тому же рано сформированный гематоэнцефалический барьер в филогенезе для позднего инсулина оказывается непроницаемым. И если даже методами иммуохимии удается идентифицировать на мембране астроцитов и нейронов «ре-

цепторы к инсулину», они, как правило, функционально оказываются неактивными.

Все инсулинозависимые клетки *in vivo* стали поглощать ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. В результате: а) миллионы лет анатомической перестройки системы пищеварения; б) изменения биологической функции трофологии; в) биологической реакции экзотрофии; г) доминирования среди ЖК олеиновой растительной МЖК взамен пальмитиновой НЖК животного происхождения — привело к формированию на суше большой популяции видов травоядных животных. У них система переноса экзогенных ЖК от энтероцитов в составе ЛПВП и ХМ фактически утратила функциональное значение, только номинально сохраняя их функцию [31].

При длительном щелочном гидролизе в длинном тонком кишечнике, гидролизе полимеров углеводов (крахмала) и дисахаридов, энтероциты специфично всасывают моносахарид глюкозы и меньшее количество фруктозы, перенося их в потоке крови к гепатоцитам. Поглощение перипортальными гепатоцитами глюкозы происходит при действии инсулина, при выставлении на плазматическую мембрану большого числа инсулинозависимых ГЛЮТ4. Далее при действии глюкокиназы и молекулярного O_2 гепатоциты образуют глюкозо-6-фосфат; из него гепатоциты синтезируют гликоген и запасают его в цитоплазме. Это — адаптивный запас глюкозы для реализации биологических функций гомеостаза и адаптации.

Если эугликемический уровень глюкозы в крови и едином пуле межклеточной среды будет снижен, последует: а) активация ГЛЮТ2 на плазматической мембране α -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы; б) синтез и секреция гуморального медиатора глюкагона; в) активация гликогенолиза в биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации и г) нормализация биологической функции гомеостаза. В форме гидрофильного гликогена в цитоплазме перипортальных гепатоцитов, скелетных и кардиомиоцитов удается депонировать лишь небольшое количество глюкозы. Из всей оставшейся глюкозы гепатоциты синтезируют в цикле Кноппа—Линена без освобождения промежуточных продуктов С16:0 пальмитиновую НЖК; этот синтез реализуют все плотоядные животные в океане и на суше.

Все плотоядные животные основную массу экзогенной пальмитиновой, животной НЖК этерифицируют в состав пальмитиновых ТГ и запасают в висцеральных жировых клетках сальника. Все плотоядные животные физиологично реализуют пальмитиновый вариант метаболизма *in vivo* ЖК [32].

Гепатоциты всех травоядных животных основную массу экзогенной глюкозы используют в синтезе олеиновой МЖК; этерифицируют ее в олеиновые ТГ, включают в состав олеиновых ЛПОНП. Их быстро поглощают инсулинозависимые адипоциты в подкожной жировой ткани. Травоядные животные физиологично реализуют наиболее оптимальный, наиболее эффективный олеиновый вариант метаболизма *in vivo* ЖК.

Различия синтеза гепатоцитами ЖК у плотоядных и травоядных; роль инсулина в формировании травоядных животных. Каким же образом поздний в филогенезе гуморальный медиатор инсулин становится решающим фактором общей биологии, превращаясь миллионами лет плотоядных животных в травоядные? До синтеза инсулина все клетки *in vivo* из экзогенной глюкозы синтезировали только пальмитиновую НЖК; происходило это при действии синтазы ЖК — системы Кноппа—Линена, и все клетки плотоядных реализовали пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При действии *in vivo* инсулина инсулинозависимые клетки синтезируют из глюкозы, как и плотоядные животные, пальмитиновую НЖК, но тут же удлиняют ее на 2 атома углерода и вводят в цепь атомов углерода 1 ДС. Это превращает С16:0 пальмитиновую НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК; все клетки травоядных реализуют только олеиновый вариант метаболизма ЖК. Олеиновую НЖК и олеиновые ТГ, вклю-

чая оливковое и подсолнечное масло, синтезируют все клетки растений; в пальмовом масле доминируют растительные олеиновые ТГ.

Гормон в инсулинозависимых клетках экспрессирует 2 сопряженных фермента: пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу [33]. Пальмитоил-КоА-элонгаза активирует превращение лишь эндогенно синтезированной С16: 0 пальмитиновой НЖК в С18: 0 стеариновую НЖК. В сопряженной биохимической реакции стеарил-КоА-десатураза тут же превращает стеариновую НЖК в ω -9 С18: 1 олеиновую МЖК [34]. Проведенные нами много лет назад эксперименты *in vitro* при автоматическом титровании индивидуальных ЖК озонем (O_3) показали [35, 36], что константа окисления олеиновой МЖК существенно выше, чем пальмитиновой НЖК. Из этого можно заключить, что при окислении растительной олеиновой МЖК *in vivo* эффективность наработки митохондриями АТФ может быть в несколько раз выше, чем при окислении животной пальмитиновой НЖК. Таким образом, в травоядном организме основным субстратом, который окисляют митохондрии с более высокой эффективностью, синтезируя большее число АТФ в единицу времени, становится олеиновая МЖК.

Гепатоциты всех плотоядных животных используют из-лишки экзогенной глюкозы в синтезе пальмитиновой НЖК. Биологическое предназначение филогенетически позднего гуморального медиатора инсулина, мы полагаем, состоит в реализации биологической функции адаптации, жизни плотоядных животных на суше и превращении на ступенях филогенеза первично плотоядных животных из океана в травоядные виды при жизни на суше. Для этого гепатоциты травоядных животных из экзогенной глюкозы на суше синтезируют вместо наиболее распространенной у плотоядных пальмитиновой НЖК, иную ЖК, которая доминирует в растительном мире и у травоядных животных; это олеиновая МЖК. И если миллионы лет в филогенезе все животные до синтеза ими инсулина были плотоядными, то при действии инсулина они медленно на ступенях филогенеза стали травоядными.

Превращение плотоядных животных в травоядные завершилось, когда гепатоциты травоядных животных из экзогенной глюкозы стали синтезировать такие ТГ, молекулы которых содержали 2 олеиновые МЖК и 1 пальмитиновую НЖК. При этом образуются позиционные изоформы ТГ как олеил-олеил-пальмитат (ООП) и пальмитоил-олеил-олеат (ПОО). С позиций кинетических параметров гидролиза ТГ при действии липаз наиболее активны позиционные изоформы ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО) [37]. Такие (олеиновые ТГ, олеиновая МЖК — в позиции sn-2 трехатомного спирта глицерина) ЛПОНП быстро переносят в крови и олеиновые ЛПОНП после формирования лиганда, быстро поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [38]. При этом в сыворотке крови натошак физиологичным остается содержание ТГ (точнее спирта глицерина), спирта ХС и ХС-ЛПНП.

Когда филогенетически травоядный *Homo sapiens* злоупотребляет животной пищей и в гепатоцитах велико содержание экзогенной пальмитиновой НЖК из животной пищи, гепатоциты начинают синтез пальмитиновых ТГ, молекулы которых содержат 2 пальмитиновых НЖК и 1 олеиновую МЖК с образованием пальмитиновых ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО), олеил-пальмитоил-пальмитат и особо нежелательно — пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП) [39]. Пальмитиновые ТГ, ЛПОНП травоядных животных физиологично переносить не могут; пальмитиновые ЛПОНП не формируют лиганд и их не поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Заметим, что и олеиновые ЛПОНП физиологично в ЛПНП не превращаются. ЛПНП формируют только пальмитиновые ЛПОНП; они же определяют и величину ХС-ЛПНП. В сыворотке крови увеличивается накопление ТГ, ХС, ХС-ЛПНП, развивается гипертриглицеридемия; за этим последует атероматоз ин-

тимы артерий эластического типа, формирование бляшек и клинической картины ишемической болезни сердца [40, 41].

Выраженное различие кинетических параметров олеиновых и пальмитиновых ТГ служит основой того, что сформированная травоядными животными система ЛПОНП предназначена (по параметрам кинетики) только для переноса олеиновых ТГ, в которых обязательно содержатся 2 молекулы олеиновой МЖК. И если синтезированные гепатоцитами ТГ содержат 2 пальмитиновые НЖК, перенос пальмитиновых ТГ в составе ЛПОНП и далее ЛПНП оказывается невозможным. И вся патология ЖК у травоядных животных сосредоточена только на переносе пальмитиновых ТГ в составе ЛПОНП и поглощении их клетками. Именно на уровне пальмитиновых ЛПОНП расположена *locus minoris resistentia*, ключевое нарушение в развитии атеросклероза и атероматоза.

С позиций филогенетической теории патологии и всех биологических функций, травоядный в филогенезе человек не должен (физиологично не может) злоупотреблять плотоядной мясной и молочной животной пищей. В ней всегда количество пальмитиновой НЖК выше, чем содержание олеиновой МЖК и доминирует пальмитиновая НЖК [42, 43]. Одновременно ЛПОНП травоядных животных, согласно кинетическим параметрам биохимических реакции, не могут переносить, а клетки поглощать пальмитиновые ТГ. Система ЛПОНП сформирована травоядными только для переноса и поглощения инсулинозависимыми клетками физиологичных олеиновых ТГ, перенос пальмитиновых ТГ и поглощение клетками оказывается невозможным. Это определено и различием кинетических параметров гидролиза пальмитиновых и олеиновых ТГ в одноименных ЛПОНП при действии в крови постгепариновой липопротеинлипазы [44].

Поедание травоядным человеком избыточного количества животной пищи — основной этиологический фактор атеросклероза. Развитие ГЛП, формирование в клетках дефицита гуморальных медиаторов — ПНЖК (эйкоза, докоза и арахид) — основа нарушения многих сторон метаболизма на трех уровнях относительного биологического совершенства: аутокринно в клетках, на уровне ПС, органов и систем органов и на уровне организма.

Первой, менее значимой причиной дефицита во всех клетках *in vivo* ПНЖК служит алиментарный дефицит в пище при доминировании плотоядной, мясной, молочной, тоже животной, жирной пищи и пренебрежительное отношение к мюрепродуктам.

Второй причиной дефицита в клетках ПНЖК становится то, что большое количество образованных и секретированных гепатоцитами в кровоток пальмитиновых ЛПОНП инициирует низкую биодоступность ПНЖК в форме линолевых и линоленовых ТГ в составе одноименных ЛПНП. Клетки не могут поглощать их всеми клетками *in vivo* путем апоВ-100-эндоцитоза. Что такое ХС-ЛПНП? Это количество ПНЖК в сыворотке крови в форме эфиров со спиртом ХС в составе ЛПНП, которые не могут поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. Чем выше ХС-ЛПНП, тем больше в ЛП крови содержание ПНЖК, которых столь остро недостает в клетках для регуляции физиологичного метаболизма.

Именно высокое содержание в пище травоядных животных экзогенной пальмитиновой НЖК — причина синдрома резистентности к инсулину (синдрома ИР) [45, 46]. Развивается синдром ИР и при блокаде физиологичного действия инсулина: а) при высоком содержании в плазме крови полярных НЭЖК; и б) липолитическом действии гуморальных медиаторов (тиреоидные гормоны, катехоламины, глюкокортикоиды, соматотропный гормон), действие которых в висцеральных жировых клетках сальника не может блокировать поздний в филогенезе инсулин.

Далее кратко изложены наши представления об этиологических факторах формирования всех метаболических пандемий в популяции *Homo sapiens*. Каждый из этиоло-

гических факторов реализован на разных уровнях относительного биологического совершенства *in vivo*, обладает высокой степенью специфичности и эффективности при реализации в системе профилактики в популяции человека. Каждый из этиологических факторов, кроме атеросклероза и атероматоза, нуждается в более широком обсуждении, но уже в рамках иных статей. Единый алгоритм патогенеза тоже требует детального обсуждения, особенно в свете формирования программы эффективной профилактики. Только в понимании специфичности этиологических факторов, познании единого патогенеза и формировании эффективных программ профилактики заключено все будущее медицинской науки, медицинской практики и здоровье наших соотечественников.

Заключение. В настоящее время все отчетливее приходит понимание того, что в общей биологии, в медицине, в биологическом, филогенетическом анамнезе *Homo sapiens* существует единственная по значимости и пока нерешенная задача: выяснить историческую последовательность становления специфичных, этиологических факторов каждой из метаболических пандемий и понять становление единого, миллионы лет формирующегося патогенеза всех метаболических пандемий.

Плотоядное питание в океане; травоядное питание предков грызунов и *Homo sapiens* на суше; злоупотребление травоядного в филогенезе человека последние века плотоядной пищей, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, патология биологических функций адаптации и эндозологии, особенности когнитивной биологической функции сформировали этиологические факторы атеросклероза и атероматоза, [47].

Нарушение биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция; несоответствие механизмов регуляции биологической реакции на 2-м и 3-м уровне относительного биологического совершенства *in vivo*, нарушение биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации сформировали этиологические факторы метаболической артериальной гипертензии.

Синтез в филогенезе ЖК на миллионы лет ранее глюкозы, предпочтение клеток поглощать ЖК, а не глюкозу; раннее в филогенезе действие гипергликемии, глюкогона и поздняя функция инсулина сформировали главенство в энергетике организмов метаболизма ЖК и только затем — глюкозы.

Формирование в филогенезе методологического приема биологической субординации в действии гуморальных медиаторов, неспособность позднего в филогенезе инсулина блокировать адаптивное действие более ранних в филогенезе гуморальных медиаторов, особенно в висцеральной жировой ткани, формирует этиологические факторы ИР.

Функциональное ограничение когнитивной биологической функции, сложности поддержания единения внутренней среды организма и действия афизиологичных факторов внешней среды, вызывают биологическую необходимость дополнять когнитивную биологическую функцию активацией биологических реакций апоптоза и аутофагии. Это формирует этиологические факторы метаболического синдрома — локальной патологии раннего, висцерального, ограниченного в числе клеток пула инсулиннезависимой висцеральной жировой ткани.

Несогласованности когнитивной же биологической функции, необходимость корректировать ее более эффективной биологической функцией интеллекта, роль инсулина в обеспечении энергией новой биологической функции — функции локомоции, формирование неограниченного по числу клеток, позднего в филогенезе пула инсулинозависимых подкожных адипоцитов сформировали этиологические факторы ожирения.

Биологическую функцию депонирования ЖК в филогенезе *in vivo* характеризует этиологическая зависимость: депонирование ЖК происходит в форме неполярных ТГ, освобождение же в межклеточную среду — только в форме полярных, неэтерифицированных ЖК.

Особенности индукции субстратом, формирование позиционных изоформ ТГ, невозможность гидролизовать их при действии гормонозависимой липазы вынуждает удалять афизиологичные ТГ из печени вместе с гепатоцитами, реализуя биологические реакции апоптоза и аутофагии. Они становятся этиологическими факторами неалкогольной жировой болезни печени; это такие афизиологичные, позиционные изоформы ТГ, как пальмитоил-пальмитол-пальмитат и стеарил-стеарил-стеарат.

Формирование в филогенезе эндогенной гиперурикемии инициировали 2 мутации. Первая — ген аскорбиновой кислоты «минус» лишила *Homo sapiens* синтеза гидрофильного акцептора активных форм кислорода. Вторая мутация — ген уриказы «минус» блокировала синтез аллантаина, но дала возможность реабсорбировать мочевую кислоту из пула первичной мочи и использовать ее *in vivo* как акцептор АФК вместо аскорбиновой кислоты при реализации биологической функции эндозологии [48, 49], биологической реакции воспаления.

Мы располагаем реальными возможностями сформировать и начать реализацию эффективной программы профилактики атеросклероза, коронарного атероматоза и инфаркта миокарда в надежде на когнитивный, интеллектуальный посыл и со стороны пациентов. Односторонние отношения врач → пациент всегда будут неэффективными.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2—3, 6, 9, 13—14, 16—19, 21, 23—24, 26—27, 29—31, 33—34, 38—44, 46, 49 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.
4. Мазунии И.О., Володько Н.В. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия. *Природа*. 2010; (10): 3—16.
5. Аладинский В.А., Никифоров Н.Г., Темченко А.В., Котьяшова С.Ю., Горлова О.Ю., Азарова И.Н. и др. Молекулярно-клеточные изменения при атеросклерозе. *Клиническая медицина*. 2015; 93(6): 14—8.
7. Титов В.Н., Пархимович Р.М. Филогенетическая теория общей патологии. Становление функции митохондрий при симбиозе бактериальных клеток и архей. Несостоятельность цикла Ренда, регуляция инсулином метаболизма жирных кислот и глюкозы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(7): 388—96.
8. Титов В.Н. *Метаболический синдром — переедание физиологичной пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты*. М.: ИНФРА-М; 2017.
10. Дмитриев Л.Ф. С3-альдегиды и нарушение клеточного метаболизма: возможные способы нормализации углеводного обмена. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(2): 13—8.
11. Митянина В.А., Купцов В.Н., Савельев С.В., Швец В.И., Селищева А.А. Липидный состав эритроцитов детей на разных стадиях заболевания диабетом 1-го типа. *Биомедицинская химия*. 2012; 58(1): 95—103.
12. Акмурзина В.А., Петрайкина Е.Е., Савельев С.В., Селищева А.А. Профиль неэтерифицированных жирных кислот плазмы детей с разными сроками сахарного диабета I типа. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(2): 206—11.
15. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологичного переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; (2): 68—79.
20. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н., Москаленко М.В., Дубина М.В. Полиморфизм гена apoE у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами. *Артериальная гипертензия*. 2012; 18(5): 421—8.
22. Титов В.Н. Жирные кислоты, триглицериды, хиломикроны, эндоплазматическая сеть, паракринно регулируемые сообщества клеток и становление в филогенезе системы лимфотока. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(6): 324—34.
25. Лизенко М.В., Ререград Т.И., Бахирев А.М., Лизенко Е.И. Сравнительно-биохимический анализ липидов липопротеинов сы-

- воротки крови человека и некоторых видов животных. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2008; 44(5): 492—501.
28. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация apoB-100 в филогенетически и функционально разных липопротеиновых низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(1): 27—36.
32. Титов В.Н. Физико-химические, биохимические, функциональные различия пальмитиновой и олеиновой жирных кислот. Патогенез атеросклероза, биологические основы профилактики и инсулин. *Кардиологический вестник*. 2015; 10(1): 68—76.
35. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тищенко М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(11): 517—9.
36. Котельников С.Н. Основные механизмы взаимодействия озона с живыми системами и особенности проблемы приземного озона для России. В кн.: *Труды института общей физики имени А.М. Прохорова*. М.: Наука; 2013; 71: 10—38.
37. Титов В.Н., Якименко А.В., Котловский М.Ю., Ариповский А.В., Смирнов Г.П., Малышев П.П. Позиционные изомеры пальмитиновых и олеиновых триглицеридов, липолиз, конформация apoB-100, формирования apoE/B-100 лиганда и поглощения инсулинзависимыми клетками липопротеинов очень низкой плотности при действии статинов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 736—43.
45. Титов В.Н. Резистентность к инсулину — различие регуляции метаболизма в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках сальника и поздних инсулинзависимых подкожных адипоцитах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(9): 554.
47. Титов В.Н., Эммануэль В.Л. Патогенез атеросклероза активирован, когда филогенетически травоядные животные начинают в избытке поедать мясную (плотоядную) пищу. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(9): 553.
48. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гущина О.В., Ширяева Ю.К., Яшин А.Я. Гиперурикемия — показатель нарушения биологических функций эндозологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (4): 3—14.
-
- ## REFERENCES
1. Titov V.N. *Clinical Biochemistry. Lecture course*. [Клиническая биохимия. Курс лекций]. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
2. Delou J.M., Biasoli D., Borges H.L. The Complex link between apoptosis and autophagy: a promising new role for RB. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2016; 88(4): 2257—75.
3. Zaragoza C., Gomez-Guerrero C., Martin-Ventura J.L., Blanco-Colio L., Lavín B., Mallavia B. et al. Animal models of cardiovascular diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 497841.
4. Mazunin I.O., Volod'ko N.V. Mitochondria: life in a cell and its consequences. *Priroda*. 2010; (10): 3—16. (in Russian)
5. Aladinskiy V.A., Nikiforov N.G., Temchenko A.V., Kotyashova S.Yu., Gorlova O.Yu., Azarova I.N. et al. Molecular and cellular changes in atherosclerosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93(6): 14—8. (in Russian)
6. Serra D., Mera P., Malandrino M.L., Mir J.F., Herrero L. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxid. Redox. Signal.* 2013; 19(3): 269—84.
7. Titov V.N., Parkhimovich R.M. Phylogenetic theory of general pathology. Formation of mitochondrial function in symbiosis bacterial cells and archaea. Insolvency Randle cycle, regulation of insulin fatty acid and glucose metabolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(7): 388—96. (in Russian)
8. Titov V.N. *Metabolic Syndrome — Overeating Physiological Food. Visceral Fat Cells, and Non-Esterified Free Fatty Acids* [Metabolicheskiy sindrom — pereedanie fiziologichnoy pishchi. Vistseral'nye zhirovye kletki, neeterifitsirovannye i svobodnye zhirnye kisloty]. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
9. Gano L.B., Patel M., Rho J.M. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J. Lipid. Res.* 2014; 55(11): 2211—28.
10. Dmitriev L.F. C3 aldehydes and violation of cellular metabolism: the possible ways of normalization of carbohydrate metabolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(2): 13—8. (in Russian)
11. Mityanina V.A., Kuptsov V.N., Savel'ev S.V., Shvets V.I., Selishcheva A.A. The lipid composition of red blood cells of children at different stages of the disease of type 1 diabetes. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2012; 58(1): 95—103. (in Russian)
12. Akmurzina V.A., Petryaykina E.E., Savel'ev S.V., Selishcheva A.A. Profile of plasma non-esterified fatty acids, children with different terms of type 1 diabetes. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(2): 206—11. (in Russian)
13. Oda M.N. Lipid-free apoA-I structure - Origins of model diversity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017; 1862(2): 221—33.
14. Annema W., von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ. J.* 2013; 77(10): 2432—48.
15. Titov V.N. The biological function of trophic ecology (food) and the pathogenesis of the metabolic syndrome — the physiological overeating. Phylogenetic Theory of General Pathology, leptin and adiponectin. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; (2): 68—79. (in Russian)
16. Ivanova E.A., Orekhov A.N. The role of Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(2). pii: E193.
17. Vazquez-Jimenez J., Chavez-Reyes J., Romero-Garcia T., Zarain-Herzberg A., Valdes-Flores J., Galindo-Rosales J.M. Palmitic acid but not palmitoleic acid induces insulin resistance in a human endothelial cell line by decreasing SERCA pump expression. *Cell. Signal.* 2016; 28(1): 53—9.
18. Suzuki T., Brown J.J., Swift L.L. Identification of a novel transcript and regulatory mechanism for microsomal triglyceride transfer protein. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147252.
19. Aspelund A., Robciuc M.R., Karaman S., Makinen T., Alitalo K. Lymphatic system in cardiovascular medicine. *Circ. Res.* 2016; 118(3): 515—30.
20. Zueva I.B., Ulitina A.S., Gorab D.N., Moskalenko M.V., Dubina M.V. ApoE gene polymorphism in patients with metabolic syndrome and cognitive disorders. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012; 18(5): 421—8. (in Russian)
21. Phillips M.C. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism. *IUBMB Life*. 2014; 66(9): 616—23.
22. Titov V.N. Fatty acids, triglycerides, chylomicrons, endoplasmic reticulum, cell paracrine regulated community and formation in phylogeny lymph system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(6): 324—34. (in Russian)
23. Xenoulis P.G., Cammarata P.J., Walzem R.L., Macfarlane R.D., Suchodolski J.S., Steiner J.M. Novel lipoprotein density profiling in healthy dogs of various breeds, healthy Miniature Schnauzers, and Miniature Schnauzers with hyperlipidemia. *BMC Vet. Res.* 2013; 9: 47—56.
24. Emken E. Human studies using isotope labeled fatty acids: answered and unanswered questions. *J. Oleo. Sci.* 2013; 62(5): 245—55.
25. Lizenko M.V., Reherand T.I., Bakhirev A.M., Lizenko E.I. Comparative lipoprotein lipid biochemical analysis of human serum and several animal species. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimi i fiziologii*. 2008; 44(5): 492—501. (in Russian)
26. Pillon N.J., Azizi P.M., Li Y.E., Liu J., Wang C., Chan K.L. et al. Palmitate-induced inflammatory pathways in human adipose microvascular endothelial cells promote monocyte adhesion and impair insulin transcytosis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 309(1): E35—44.
27. Knowles C.J., Cebova M., Pinz I.M. Palmitate diet-induced loss of cardiac caveolin-3: a novel mechanism for lipid-induced contractile dysfunction. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61369.
28. 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. The algorithm of formation of phenotypes hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(1): 27—36. (in Russian)
29. Suto A., Yamasaki M., Takasaki Y., Fujita Y., Abe R., Shimizu H. et al. LC-MS/MS analysis of canine lipoproteins fractionated using the ultracentrifugation-precipitation method. *J. Vet. Med. Sci.* 2013; 75(11): 1471—7.
30. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzko A. Kupffer cell metabolism and function. *J. Enzymol. Metab.* 2015; 1(1). pii: 101.
31. Bharadwaj K.G., Hiyama Y., Hu Y., Huggins L.A., Ramakrishnan R., Abumrad N.A. et al. Chylomicron- and VLDL-derived lipids enter the heart through different pathways: in vivo evidence for receptor- and non-receptor-mediated fatty acid uptake. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(49): 37976—86.
32. Titov V.N. The physico-chemical, biochemical and functional differences palmitic and oleic fatty acids. The pathogenesis of atherosclerosis, the biological basis of prevention and insulin. *Kardiologicheskij vestnik*. 2015; 10(1): 68—76. (in Russian)
33. Dobrzyn A., Dobrzyn P. Stearoyl-CoA desaturase — a new player in skeletal muscle metabolism regulation. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57 Suppl 10: 31—42.
34. Wang Y., Botolin D., Xu J., Christian B., Mitchell E., Jayaprakasam B. et al. Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity. *J. Lipid. Res.* 2006; 47(9): 2028—41.
35. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517—9. (in Russian)
36. Kotel'nikov S.N. Basic mechanisms of ozone interaction with living systems, and especially the problem of ground-level ozone for Russia. In: *Proceedings of the Institute of General Physics Named after A.M. Prokhorov* [Trudy instituta obshchey fiziki imeni A.M. Prokhorova]. Moscow: Nauka; 2013; 71: 10—38. (in Russian)
37. Titov V.N., Yakimenko A.V., Kotlovskiy M.Yu., Aripovskiy A.V., Smirnov G.P., Malyshev P.P. Positional isomers palmitic and oleic

- triglyceride lipolysis conformation of apoB-100, forming apoE/ligand-100 cells and insulin-dependent uptake of very low density lipoproteins in the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(11): 736—43. (in Russian)
38. Kuroda I., Nagai T., Mizobe H., Yoshimura N., Gotoh N., Wada S. HPLC separation of triacylglycerol positional isomers on a polymeric ODS column. *Anal. Sci.* 2008; 24(7): 865—9.
39. Herrera L.C., Potvin M.A., Melanson J.E. Quantitative analysis of positional isomers of triacylglycerols via electrospray ionization tandem mass spectrometry of sodiated adducts. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* 2010; 24(18): 2745—52.
40. Brereton M.F., Rohm M., Shimomura K., Holland C., Tornovsky-Babeay S., Dadon D. Hyperglycaemia induces metabolic dysfunction and glycogen accumulation in pancreatic β -cells. *Nat. Commun.* 2016; 7: 13496.
41. Shi W., Hu S., Wang W., Zhou X., Qiu W. Skeletal muscle-specific CPT1 deficiency elevates lipotoxic intermediates but preserves insulin sensitivity. *J. Diabetes. Res.* 2013; 2013: 163062.
42. Gao D., Nong S., Huang X., Lu Y., Zhao H., Lin Y. et al. The effects of palmitate on hepatic insulin resistance are mediated by NADPH Oxidase 3-derived reactive oxygen species through JNK and p38MAPK pathways. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(39): 29965—73.
43. Wiley A.S. Cow milk consumption, insulin-like growth factor-I, and human biology: a life history approach. *Am. J. Hum. Biol.* 2012; 24(2): 130—8.
44. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1841(7): 919—33.
45. Titov V.N. Insulin resistance — a difference in the regulation of metabolism phylogenetically earlier visceral fat cells omentum and subcutaneous adipocytes insulin-dependent later. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(9): 554. (in Russian)
46. Ipsen D.H., Tveden-Nyborg P., Rolin B., Rakipovski G., Beck M., Mortensen L.W. et al. High-fat but not sucrose intake is essential for induction of dyslipidemia and non-alcoholic steatohepatitis in guinea pigs. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2016; 13: 51—61.
47. Titov V.N., Emmanuel V.L. The pathogenesis of atherosclerosis is activated when phylogenetically herbivores start to eat meat in excess (carnivorous) food. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(9): 553. (in Russian)
48. Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Gushchina O.V., Shiryayeva Yu.K., Yashin A.Ya. Hyperuricemia — an indicator of impaired biological functions endoecology and adaptation of biological reactions excretion, blood pressure and inflammation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (4): 3—14. (in Russian)
49. Wu I.H., Wu J.S., Sun Z.J., Lu F.H., Chang C.S., Chang C.J. et al. Higher serum uric acid level increases risk of prehypertension in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2016; 30(8): 479—82.

Поступила 15.10.16
Принята к печати 29.11.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-002.2-06:616-002.5

Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Мидленко В.И., Гноевых В.В., Разин В.А., Гимаев Р.Х.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ ПРИ ЛЁГОЧНОМ, ВНЕЛЁГОЧНОМ И АБДОМИНАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», 432017, Ульяновск, Россия

Полиморбидность — актуальная проблема клинической медицины. Хронический гепатит и туберкулёз относятся к распространённым социально значимым заболеваниям, в то время как их взаимоотношения не изучены. Цель работы — изучение частоты встречаемости, структуры и клиники хронического гепатита, протекающего в коморбидности с туберкулёзом различных локализаций. Методом сплошной выборки проведено когортное рандомизированное одномоментное исследование по изучению частоты, структуры, клиники хронического гепатита у 1189 больных туберкулёзом, в том числе лёгочных ($n = 1125$), внелёгочных ($n = 24$), абдоминальных ($n = 40$) локализаций. Хронический гепатит диагностирован в 43% случаев и в половине из них — на стадии обострения (53,2%), когда он представлен вирусным (59,6), преимущественно гепатитом С, алкогольным (25,7), неалкогольным (9,8) и лекарственным (4,9%) стеатогепатитом. Хронический гепатит сопутствует лёгочному туберкулёзу в 3,4—1,7 раза чаще, чем внелёгочному и абдоминальному. Хронический гепатит характеризуют минимальная и умеренная активность воспаления. Хроническому гепатиту при абдоминальном туберкулёзе присущи более выраженные изменения всех лабораторных синдромов гепатита. Лекарственный гепатит встретился только при туберкулёзе легких.

Хронический гепатит С и В, протекающий коморбидно, характеризуется малосимптомностью, цитолизом с 2,3—2,8 нормами АЛТ, АСТ, минимальной паренхиматозной желтухой и холестазом с активностью ГГТП 2,86 норм, мезенхимальным воспалением в 3,1—3,4 раза чаще при его коморбидности с внелёгочным и абдоминальным туберкулёзом. Для алкогольного стеатогепатита характерны высокий цитолиз, преобладание активности АСТ над АЛТ, более яркие паренхиматозная желтуха и холестаза. Неалкогольному стеатогепатиту свойственны полиморбидность ещё и с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, кардиоваскулярной патологией, стеатозом печени, самые низкие параметры маркеров цитолиза, мезенхимального воспаления, желтухи, холестаза и нормальные значения маркеров печёчно-клеточной недостаточности. Лекарственный гепатит характеризуется нарастанием слабости, тошнотой, рвотой, развитием желтухи, кожного зуда, гепатомегалии, цитолиза, холестаза, гипербилирубинемии на фоне специфической полихимиотерапии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит; стеатогепатит; туберкулёз; особенности клиники.

Для цитирования: Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н., Рузов В.И., Мидленко В.И., Гноевых В.В., Разин В.А., Гимаев Р.Х. Хронический гепатит при лёгочном, внелёгочном и абдоминальном туберкулёзе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(8): 462-467. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-462-467>

Aryamkina O.L., Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Midlenko V.I., Gnoevy`kh V.V., Razin V.A., Gamaev R.Kh.

THE CHRONIC HEPATITIS UNDER PULMONARY, EXTRA-PULMONARY AND ABDOMINAL TUBERCULOSIS

The Ulyanovskii state university, 432017 Ulyanovsk, Russia

Для корреспонденции: Арямкина Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, проф.; e-mail: AOL56@yandex.ru