

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.13-004.6-092:612.123

Рожкова Т.А.<sup>1</sup>, Ариповский А.В.<sup>2</sup>, Яровая Е.Б.<sup>3</sup>, Каминная В.И.<sup>1</sup>, Кухарчук В.В.<sup>1</sup>, Титов В.Н.<sup>1</sup>

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СУБСТРАТОВ, ПАРАМЕТРЫ КОЛИЧЕСТВА И КАЧЕСТВА, ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И АТЕРОМАТОЗА

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Госсанэпиднадзора РФ, Оболенск Московской области, Россия;

<sup>3</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра теории вероятностей механико-математического факультета. Москва, Россия

*С позиций филогенетической теории общей патологии, атеросклероз и атероматоз, мы полагаем, — два разных по этиологии афизиологических процесса; объединяет их общность патогенеза. Атеросклероз — нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в ответ на дефицит в клетках  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 полиеновых жирных кислот (ПНЖК). При дефиците в клетках ПНЖК, при синтезе эйкозаноидов 1-й группы из ненасыщенной эндогенной  $\omega$ -6 C20: 3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ПНЖК, формируется атеросклероз, комплексное нарушение метаболизма in vivo. Атероматоз — нарушение биологической функции эндоэкологии, биологических реакций воспаления и врожденного иммунитета. Это неполная утилизация в интима артерий безлигандных, пальмитиновых липопротеинов очень низкой → низкой плотности (ЛПОНП → ЛПНП) при действии не полифункциональных оседлых макрофагов интимы, а моноцитов гематогенного происхождения, у которых не экспрессирована кислая гидролаза полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС). В интима, в месте сбора эндогенных флогенов (инициаторов воспаления) из пула внутрисосудистой среды, накапливаются ПНЖК, которые не поглощают клетки в составе лигандных ЛПНП путем apoB-100-эндоцитоза. Патогенетический фактор атеросклероза — нарушение биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии при алиментарном дефиците in vivo  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК при физиологических параметрах питания. Патогенетический фактор атероматоза — злоупотребление филогенетически травоядного (плодоядного) человека животной (мясной) пищей, пальмитиновой ПНЖК, формирование гепатоцитами большого количества пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Поздние в филогенезе инсулинозависимые ЛПОНП переносят к клеткам пальмитиновые ЛПОНП медленно, а клетки столь же медленно их поглощают. Накопление в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП конкурентно блокирует физиологичное поглощение клетками ПНЖК в составе физиологических ЛПНП. Атеросклероз происходит в кровотоке, атероматоз — в интима артерий эластического типа.*

**Ключевые слова:** атеросклероз; атероматоз; интима; полиеновые; насыщенные жирные кислоты.

**Для цитирования:** Рожкова Т.А., Ариповский А.В., Яровая Е.Б., Каминная В.И., Кухарчук В.В., Титов В.Н. Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(11): 655-665. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-655-665>

Rozhkova T.A.<sup>1</sup>, Aripovsky A.V.<sup>2</sup>, Yarovaya E.B.<sup>3</sup>, Kaminnaya V.I.<sup>1</sup>, Kukharchuk V.V.<sup>1</sup>, Titov V.N.<sup>1</sup>

THE INDIVIDUAL FATTY ACIDS OF BLOOD PLASMA: BIOLOGICAL ROLE OF SUBSTRATES, PARAMETERS OF QUANTITY AND QUALITY, DIAGNOSTIC OF ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMOTOSIS

<sup>1</sup>The Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex" of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

<sup>2</sup>The Federal Budget Institution of Science "The state research center of applied microbiology and biotechnology" of Gossanepidnadzor of Russia, Obolensk, Russia

<sup>3</sup>The Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia

*The atherosclerosis and atheromotosis are supposed to be, according to phylogenetic theory of general pathology, two etiologically different aphysiological processes, unified by community of pathogenesis. The atherosclerosis is a derangement of biological function of trophology (feeding), biological reaction of exotrophy (external feeding) and biological function of adaptation, biological reaction of compensation in response to deficiency of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 polyenoic fatty acids. In case of deficiency of polyenoic fatty acids in cells and during synthesis of eicosanoids of group I from unsaturated endogenous  $\omega$ -6 C20: 3 digomo- $\gamma$ -linoleic unsaturated fatty acid, atherosclerosis is developed, a complex metabolism disorder in vivo. The atheromotosis is a derangement of biological function of endoecology, biological reactions of inflammation and inherent immunity. This incomplete utilization in intima of arteries of non-ligand palmitic lipoproteins of very low → low density under effect not of polyfunctional resident macrophage but monocytes of hematogenic origin without expression of acid hydrolase of polyenoic ethers of cholesterol. In intima, in area of cumulation of endogenous phlogogens (initiator of inflammation) from the pool of intra-vascular medium, polyenoic unsaturated fatty acids are cumulated that were not absorbed by cells in structure of ligand low density palmitic lipoproteins using apoB-100- endocytosis. The pathogenic factor of atherosclerosis - derangement of biological function of trophology. biological function of exotrophy under alimentary deficiency of in vivo of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 polyenoic fatty acids with physiological parameters of feeding. The pathogenic factor of atheromotosis - phylogenetically herbivorous (carnivorous) human misusing of animal (meat) food, palmitic unsaturated fatty acids, development by hepatocytes of a large number of palmitic*

*triglycerides and lipoproteins of very low density of the same name. The late in phylogenesis insulin-dependent lipoproteins of very low density transfer palmitic lipoproteins of very low density to cells slowly. The cells absorb them also slowly. The cumulation of non-ligand palmitic lipoproteins of very low density → low density in blood competitively blocks physiological absorption of polyenoic unsaturated fatty acids by cells in structure of physiological palmitic lipoproteins of low density. The atherosclerosis occurs blood flow and atheromotosis in intima of arteries of elastic type.*

**Key words:** *atherosclerosis; atheromotosis; intima; polyenoic; saturated fatty acids.*

**For citation:** Rozhkova T.A., Aripovsky A.V., Yarovaya E.B., Kaminnaya V.I., Kukharchuk V.V., Titov V.N. *The individual fatty acids of blood plasma: biological role of substrates, parameters of quantity and quality, diagnostic of atherosclerosis and atheromotosis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (11): 655-665. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-11-655-665>*

**For correspondence:** Rozhkova T.A., candidate of medical sciences, researcher of the Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex". e-mail: [rozhkova.ta@mail.ru](mailto:rozhkova.ta@mail.ru)

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

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

Received 18.04.2017  
Accepted 11.05.2017

Новые времена, новые теории, иные воззрения специалистов разных профессий на медицину как на часть общей биологии, на этиологию и патогенез заболеваний, нередко сопровождают предложения использовать в диагностике новые методические способы, биохимические методы определения концентрации аналитов, активность новых энзимов, кинетические параметры реакций. В большей мере это относится к метаболическим пандемиям, болезням цивилизации, которые столь широко распространены в популяции развитых стран мира. Авторы предлагают выделять 7 метаболических пандемий: 1) атеросклероз и атероматоз; 2) метаболическая артериальная гипертензия; 3) резистентность к инсулину (ИР); 4) метаболический синдром [1]; 5) ожирение; 6) неалкогольная жировая болезнь печени [2] и 7) эндогенная гиперурикемия [3]. Принципиальные различия их определены спецификой этиологических факторов, которые сформировались на разных ступенях филогенеза при общности патогенеза афизиологических процессов.

Клиническая биохимия, как специальность клиническая, часто доминирует в диагностике, достоверно объективизируя процесс лечения, выздоровления; она достаточно консервативна. Если два органоспецифических диагностических теста между собой позитивно, высокозначимо коррелируют и методы определения их являются кинетическими, один из тестов в диагностике не нужен. Поэтому клинические биохимики нередко критично относятся к предложениям, которые обоснованно исходят от химиков, биохимиков и биофизиков.

Практика показывает, что не все большие ожидания прогресса в диагностике оказываются оправданными. Так произошло с определением генома, диагностическое значение которого не вышло за пределы врожденной патологии, а в соматической патологии — выражено зависимо от условий эпигенетического воздействия в онтогенезе [4]. То же произошло и с диагностическим значением полиморфизма генов; объективным методом диагностики соматической патологии они так и не стали. Сомнительно ожидать больших возможностей и от применения метода протеомики: такое определение трудноосуществимо, дорого и пока в диагностике неопределенно. В то же время выяснения биологической роли органоспецифических протеинов (субстратов, ферментов, транспортных белков) с позиций диагностики может быть реально значимыми.

Цель работы — у пациентов с ИБС, вне зависимо-

сти от пола, возраста, выраженности атеросклероза и атероматоза, проследить физико-химические, биологические коррелятивные взаимоотношения между индивидуальными ЖК в плазме крови в составе неполярных липидов, разных классов ЛП и в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). Прояснить: а) особенности превращений ЖК в процессах их метаболизма; б) диагностические аспекты количественного содержания в плазме крови; в) коррелятивные взаимоотношения между количеством ЖК; г) диагностическую роль индивидуальных ЖК.

**Материал и методы.** Содержание спирта ХС, ТГ и спектр индивидуальных ЖК в плазме крови методом газовой хроматографии определены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), мужчин и женщин; ( $n = 871$ , возраст  $57,2 \pm 7,4$  года). При диагностике ИБС у пациентов придерживались критериев ВОЗ. В исследование включены пациенты со стенокардией функционального класса 1-2. Определение ЖК провели на аналитическом газовом хроматографе Varian, модель 3900 (фирма Varian, США) с кварцевой капиллярной колонкой ( $15 \text{ м} \times 0,25 \text{ мм} \times 0,3 \text{ мкм}$ ) и неподвижной фазой Supelcowax10, (фирма Supelco, США) [5]. Температурная программа анализа — от  $90^\circ\text{C}$  (0,5 мин) до  $240^\circ\text{C}$  (5 мин) со скоростью  $6^\circ\text{C}$  в мин. Детектор — пламенно-ионизационный ( $260^\circ\text{C}$ , регистрация сигнала компьютерная при использовании программы Мультихром-1,5х (ЗАО Амперсенд, РФ). Для количественного определения ЖК применён внутренний стандартный образец — С15: 0 пентадекановая насыщенная ЖК (НЖК). Построение калибровочного графика проводили для каждой ЖК по результатам газовой хроматографии официальной смеси стандартных образцов индивидуальных ЖК (фирма Supelco, США). Статистический анализ проведён для всех ЖК, которые содержал газохроматографический спектр; значимы для диагностики, естественно, не все ЖК плазмы крови.

**Результаты и обсуждение.** Химики, биофизики и часть клинических биохимиков разделяют ЖК плазмы крови на: а) НЖК — ДС не имеют (НЖК), моноеновые — имеют одну ДС в цепи атомов углерода (МЖК) и полиеновые ЖК (ПНЖК) — содержат более одной ДС. Мы же, согласно филогенетической теории общей патологии [6], классифицируем ЖК на основании их функциональных свойств и того, с какими целями клетки используют ЖК *in vivo*. Мы также выделяем НЖК и МЖК,

но ЖК с 2—3 ДС рассматриваем как ненасыщенные ЖК (ННЖК), а с 4—6 ДС — как ПНЖК. Это обусловлено функциональными различиями ННЖК и ПНЖК: из ННЖК, в отличие от ПНЖК, клетки не синтезируют биологически активные гуморальные медиаторы - эйкозаноиды; ННЖК, как правило, этерифицированы в фосфатидилхолинах; ПНЖК же — компоненты аминокислотных фосфолипидов. Короткоцепочечными считают ЖК, которые имеют длину равную С4—С8 атомам углерода; среднецепочечные — С10—С14; длинноцепочечные С16—С22 и очень длинноцепочечные — С22—С26 [7].

**Количественные различия содержания ЖК в плазме крови.** Обращает на себя внимание большое различие количества индивидуальных ЖК. Наибольшее диагностическое, прогностическое значение имеет содержание в плазме крови С16: 0 пальмитиновой и  $\omega$ -9 С18: 1 олеиновой МЖК; это основные субстраты *in vivo* для построения мембран, окисления в митохондриях и синтеза макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ) клетками *in vivo*. Если мы определяем концентрацию ЖК в плазме крови после химического гидролиза всех липидов, мы измеряем суммарное содержание ЖК в составе: а) полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) ассоциированных с белком переносчиком альбумином и б) в составе всех классов ЛП в форме эфиров с трехатомным спиртом глицерином (неполярные ТГ, полярные фосфолипиды, ФЛ, ди- и моноглицериды) и в) эфиров со спиртом ХС (моно- и полиеновые эфиры ХС, моно-ЭХС и поли-ЭХС).

**С16: 0 пальмитиновая НЖК.** Среди НЖК, которые не имеют ДС, в плазме крови доминирует С16: 0 пальмитиновая НЖК; содержание её может превысить 3000 мг/л, составляя в среднем более 700 мг/л (см. таблицу).

Пальмитиновую НЖК синтезирует *in situ de novo* каждая животная клетка; синтез пальмитиновой НЖК происходит *in situ de novo* из С2 уксусной кислоты (ацетата) без образования промежуточных по длине ЖК. Пальмитиновая НЖК первая на ступенях филогенеза стала исполнять структурную функцию; она при температуре первого мирового океана (36—42°C) сформировала раннюю, термостабильную клеточную мембрану. И в настоящее время в каждой молекуле фосфатидилхолинов (ФХ), из которых сформированы бислоиные мембраны, в позиции sn-1 этерифицирована пальмитиновая НЖК.

Когда мировой океан начал остывать и тугоплавкой С16: 0 пальмитиновой НЖК в мембране стало избыточно, а синтез продолжался в прежнем количестве, клетки принялись использовать НЖК и как субстрат для наработки энергии при окислении пальмитиновой НЖК в митохондриях. Однако при физико-химических параметрах, свойственных структурной пальмитиновой НЖК, она так и не стала оптимальным субстратом для митохондрий, для наработки энергии. В цикле Кноппа—Линена одномоментно происходит синтез С2 (ацетил-КоА)→С16: 0; образования промежуточных ЖК (С12 лауриновой НЖК и С14 миристиновой НЖК) при синтезе пальмитиновой НЖК не происходит. Эти НЖК образуются в ходе  $\beta$ -окисления, укорочения пальмитиновой НЖК на одну и две молекулы С2 ацетата; образуется они в количестве на порядок ниже, чем клетки синтезируют пальмитиновую НЖК. ЖК короче С16, в силу физико-химических условий ДС не имеют.

Особенность пальмитиновой, структурной НЖК: а) в составе пальмитиновых ЛПОНП постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) с низкой скоростью гидролизует ТГ, в которых этерифицированы две пальмити-

Статистические данные определения жирных кислот (среднее значение, медиана, квартили 25 и 75%, максимум и минимум) у пациентов с ИБС (n = 871)

Жирные кислоты	Значения показателей (мг/дл)					
	Среднее	Медиана	25%	75%	Минимум	Максимум
С14:0	32,3	28	18	40	1,1	253
С15:0	7,99	7,7	5,4	9,8	1,8	32
С16:0	728,3	690	538	885	29	3159
Сумма (ПНЖК): С14:0, С15:0, С16:0, С18:0	939,2	897,7	43	88	107	4533
С16:1	70,9	61	150	238	1	407
С18:0	202,9	193	478	721	5,2	1089
Сумма: С16:1, 18:1	701,3	662	697	1118	17	3229
С18:1	609,9	596	4,4	11	16	1084
С18:2 *	910,4	904	6,8	16	12	2815
С18:3 ( $\alpha$ ) **	9,1	7,85	22	48	0,62	56
С18:3 ( $\gamma$ ) **	11,6	10	122	239	0,6	84
С20:3 **	37,3	35	11	35	2,6	245
Сумма: С18:3, С20:3	61,6	60,5	9,9	19	6,3	219
С20:4 **	184,4	178	41,5	93	0,5	656
20:5	26,5	19			1,3	211
22:5*	15,6	14			1,6	76
22:6*	72,4	67			4,1	252

Примечание. ЖК: С14: 0 — миристиновая; С15: 0 — пентадекановая; С16: 0 — пальмитиновая; С16: 1 — пальмитолеиновая; С18: 0 — стеариновая; С18: 1 — олеиновая; С18: 2 — линолевая; С18: 3 —  $\alpha$ - и  $\gamma$ -линоленовая; С20: 3 — дигомо- $\gamma$ -линоленовая (эйкозатриеновая); С20: 4 — арахидоновая (эйкозатетраеновая); С20: 5 — эйкозопентаеновая; С22: 6 — докозагексаеновая. \* — омега-3; \*\* — омега-6.

новые НЖК; б) пальмитиновые ЛПОИП, длительно циркулируя в крови, не формируют лиганд; клетки же не могут поглотить безлигандные ЛПОИП→ЛПНП; в) при афизиологично длительной циркуляции в кровотоке ЛП обуславливают гиперлипопротеинемию (ГЛП) и высокое содержание ХС в полярном монослое липидов в пальмитиновых ЛПНП. Высокий уровень ХС-ЛПНП обусловлен присутствием в крови пальмитиновой НЖК, пальмитиновыми ТГ и одноименными ЛПОИП→ЛПНП; поступление происходит из: а) съеденной плотоядной пищи или синтезированной эндогенно НЖК в условиях синдрома ИР. При этом блокировано превращение пальмитиновой НЖК по позднему в филогенезе, наиболее эффективному пути метаболизма: пальмитиновая НЖК→стеариновая НЖК→олеиновая МЖК.

Пальмитиновую НЖК медленно поглощают митохондрии; при окислении её органеллы не могут реализовать все потенциальные возможности синтеза макроэргического АТФ. При доминировании в гепатоцитах пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОИП→ЛПНП *in vivo* формируется физиологичный, но неоптимальный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и обеспечения клеток АТФ. Он много ниже потенциально возможностей митохондрий нарабатывать АТФ из оптимального субстрата, из олеиновой МЖК.

**Омега-9 С18: 1 олеиновая МЖК.** В отличие от ранней в филогенезе первоначальной структурной по функции С16: 0 пальмитиновой НЖК, поздняя в филогенезе олеиновая МЖК изначально, при действии инсулина, синтезирована *in vivo* как: а) субстрат для депонирования в инсулинозависимых подкожных адипоцитах и для б) окисления в митохондриях с целью выработки энергии, синтеза АТФ. Для олеиновой МЖК характерно следующее: а) в олеиновых ЛПОИП постгепариновая ЛПЛ с высокой скоростью гидролизует олеиновые ТГ; б) все олеиновые ЛПОИП быстро формируют apoE/B-100-лиганд; далее их в) поглощают зависимые от инсулина клетки, не формируя г) ГЛП, сохраняя физиологичным уровень ХС-ЛПНП. Олеиновую МЖК активно поглощают митохондрии, формируя при этом олеиновый вариант обеспечения клеток энергией; митохондрии при этом нарабатывают максимальное количество АТФ.

Обращает на себя внимание большой разброс содержания в липидах плазмы крови как пальмитиновой НЖК, так и олеиновой МЖК; и всё-таки содержание пальмитиновой НЖК в плазме крови в мг/л выше, чем олеиновой. При этом концентрация в плазме крови пальмитиновой и олеиновой МЖК позитивно коррелируют. Вне сомнения, концентрация, отношение в плазме крови пальмитиновая НЖК/олеиновая МЖК, определены субъективными и объективными факторами; они действуют как *in vivo*, так и *in vitro*. Это: а) субъективный фактор — поступления НЖК с пищей, «с тарелки» при поедании пациентами преимущественно «мясной», С16: 0 пальмитиновой НЖК, ННЖК и олеиновой МЖК при преобладании растительной пищи и растительных масел; б) объективный фактор — синтез гепатоцитами из глюкозы только пальмитиновой НЖК вне действия инсулина и только олеиновой МЖК при действии гормона; при синдроме ИР не происходит физиологичное превращение ЖК по пути С16: 0 пальмитиновая НЖК→С18: 0 стеариновая НЖК→С18: 1 олеиновая МЖК; митохондрии клеток нарабатывают количество АТФ меньше оптимального; в) объективный фактор — эндогенный синтез гепатоцитами из глюкозы только

олеиновой НЖК при физиологичном действии инсулина, реализация олеинового варианта метаболизма ЖК и высокоэффективная выработка митохондриями всех клеток энергии — АТФ.

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина в первую очередь состоит в регуляции *in vivo* синтеза и метаболизма ЖК олеиновой С18: 1 и только во вторую очередь ЖК регулируют метаболизм глюкозы. Мы полагаем, что синдром ИР, во-первых, является патологией ЖК; проблемой при синдроме ИР служит постоянный дефицит *in vivo* энергии. Сниженная (неоптимальная) выработка митохондриями АТФ в условиях пальмитинового варианта метаболизма НЖК при синдроме ИР определена главным образом тем, что митохондрии вынуждены поглощать и окислять С16: 0 пальмитиновую НЖК вместо оптимальной С18: 1 олеиновой МЖК.

**С18: 0 стеариновая НЖК.** С концентрацией более чем в 3 раза ниже, чем С16: 0 пальмитиновая НЖК, циркулирует в плазме крови более длинноцепочечная С18: 0 стеариновая НЖК. Стеариновая НЖК может быть экзогенной и эндогенной; её много в бараньем жире; температура плавления +73°C. Вместе с тем уже энтероциты тонкого кишечника превращают экзогенную стеариновую НЖК в оптимальную *in vivo* олеиновую МЖК. Большая же часть стеариновой НЖК образуется из пальмитиновой НЖК при увеличении длины её при присоединении С2 ацетил-КоА. С15: 0 — афизиологичная ЖК; синтезирует её микробиота (анаэробные бактерии) толстого кишечника *in vivo* [8].

Среди МЖК в плазме крови высоко содержание С18: 1 олеиновой НЖК; оно выше концентрации стеариновой НЖК, но ниже содержания пальмитиновой НЖК. Заметим, что параметры метаболизма олеиновой МЖК много выше, чем стеариновой и пальмитиновой НЖК. Высокий уровень катаболизма постоянно сопровождается большим расходом олеиновой НЖК; митохондрии всех клеток окисляют МЖК наиболее эффективно, нарабатывая оптимальное количество АТФ.

**С18: 1 пальмитолеиновая МЖК.** Примерно 10% синтезированной клетками С16: 0 пальмитиновой НЖК превращается в ω-9 С16: 1 пальмитолеиновую МЖК; ω-9 означает, что ДС расположена в цепи у девятого атома С, считая от метильного конца молекулы. В обеспечении клеток *in vivo* энергией пальмитолеиновая МЖК участия не принимает [9]. Более вероятно, что синтез С16: 1 МЖК — это «следы времен, давно минувших» в филогенезе; возможно, это активность бактерий микробиоты *in vivo*. Метаболизм пальмитолеиновой МЖК, происходит при α-, β- и ω-окислении в пероксисомах всех клеток, в цитоплазме оседлых макрофагов интимы при реализации ими биологической функции эндозоологии, биологической реакции воспаления.

**С18: 2 линолевая ННЖК.** Все ННЖК, которые имеют в цепи атомов углерода 2—3 ДС, исполняют *in vivo* структурные функции; как субстраты для выработки энергии клетки их не используют. И если в фосфатидилхолинах, которые формируют бислоиные клеточные мембраны, в sn-1 всегда этерифицирована С16: 0 пальмитиновая НЖК, то в sn-2 наиболее часто располагается С18: 2 линолевая ННЖК. Это вторая ЖК, содержание которой может приближаться к 3000 мг/л. Ни одна клетка животных не синтезирует С16: 2 линолевую ННЖК; это удел только растений.

Для человека линолевая ННЖК является эссенци-

альной, незаменимой; поступает она с пищей; С18: 2 ННЖК доминирует во всех растительных маслах, за исключением оливкового и пальмового; это олеиновые масла. Правда, в пальмовом масле более высоко содержание пальмитиновой НЖК; поэтому его именуют «экваториальным» оливковым маслом. Однако во всех позиционных формах ТГ пальмового масла в sn-2 спирта глицерина всегда этерифицирована олеиновая НЖК; большое же количество (48%) пальмитиновой НЖК локализованы в sn-1 и в sn-3; всасывание её энтероцитами проходит в малой мере [10].

Линолевая ННЖК этерифицирована в sn-2 большинства полярных ФХ — глицерофосфолипидов, эфиров спирта глицерина: это глицерин + НЖК + ННЖК + основание холин. ФХ формируют все плазматические мембраны животных клеток. И только в симметричных ФЛ семян бобовых культур (сои) С18: 2 линолевая ННЖК занимает две позиции: sn-1 и sn-2 глицерина. В плазме крови линоленовую ННЖК в форме ФЛ от энтероцитов к клеткам переносят ЛП высокой плотности (ЛПВП). Высокая концентрация линолевой ННЖК может быть следствием и поедания большого количества мясной пищи; происходит это одновременно с повышением содержания в ЛПНП С16: 0 пальмитиновой НЖК. При всех современных вариантах кулинарной обработки мясной пищи в домашних условиях выраженных изменений в составе ЖК в рыбе, мясе, в растительных (животных) маслах не происходит [11].

Особенность С18: 2 линолевой НЖК — наличие «конъюгированных» ЖК. В структуре этих ЖК две ДС могут быть расположены при разных атомах углерода. Возможно с этим связаны особенности биологической активности конъюгированных ННЖК. Они являются субстратами в синтез *in vivo* более длинноцепочечных и более ненасыщенных ЖК [12].

**Омега-3 С18:3  $\alpha$ -линоленовая и  $\omega$ -6 С18:3  $\gamma$ -линоленовая ННЖК.** Эти ННЖК — минорные компоненты растительных масел из семян растений, которые вызревают в средней полосе России и более северных широтах. И  $\alpha$ - и  $\gamma$ -линоленовая ННЖК — компоненты, в частности, льняного масла. Однако  $\omega$ -3  $\alpha$ -линоленовая ННЖК, хотя это и  $\omega$ -3 ЖК, предшественником ПНЖК у человека не является. Для человека она не может быть предшественником синтеза биологически активных эйкозаноидов: простаглиндов, простандиндов, тромбоксанов, лейкотриенов и резольвинов. Одновременно синтезировать из  $\omega$ -3 С18:3  $\alpha$ -линоленовой ННЖК биологически активную арахидоновую ПНЖК могут плотоядные крысы; человеку это не дано [13].

**Омега-6 С20: 3 дигамма- $\gamma$ -линоленовая (мидовая) ННЖК.** Это эндогенно синтезированная ЖК; биологическая роль её состоит в том, что при дефиците (отсутствии в клетках эйкозопентаеновой и арахидоновой ПНЖК), при активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации мидовая

ННЖК становится субстратом (предшественником) для синтеза, к сожалению, только афизиологичных эйкозаноидов первой группы [14]. Блокада поглощения клетками эссенциальных ПНЖК, афизиологичное действие гуморальных медиаторов — эйкозаноидов 1-й группы и выраженное нарушение многих сторон метаболизма *in vivo*, в том числе и НЖК, формирует симптомокомплекс, который именуют атеросклерозом. Далее он инициирует формирование атероматоза — активацию биологической функции эндоекологии, поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*.

**Омега-6 С20: 4 арахидоновая ПНЖК.** Является у всех животных на суше физиологичным предшественником (субстратом) синтеза биологически активных эйкозаноидов 2-й группы. Синтез её в тканях произошёл поздно при жизни животных на суше; растения ни на суше, ни в океане не синтезируют С20: 4 арахидоновую кислоту; растительные масла содержат С20: 0 арахидоновую НЖК, но не  $\omega$ -6 С20: 4 арахидоновую ПНЖК. Арахидоновую ПНЖК из растительных и животных предшественников пищи синтезируют только клетки животных. Наиболее высоко содержание арахидоновой ПНЖК в яйцах птиц (яйцеклетках), в свином подкожном салате; *in vivo* у свиней сало является депо длинноцепочечных С16—С20 ЖК. Свиной жир сальника — это практически С14: 0 миристиновая НЖК. Концентрация в липидах плазмы крови арахидоновой ПНЖК много выше, чем эйкозопентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК [15].

Поскольку активность эйкозаноидов 3-й группы (из рыбьего жира) является существенно более высокой, чем гуморальных медиаторов 2-й группы, которые синтезируются из арахидоновой ПНЖК, предложено рассчитывать такой тест ЖК как омега-3 индекс [16]. Тестом недостаточности  $\omega$ -3 ПНЖК служит и  $\omega$ -3-индекс. Рассчитывают его как сумму процентного содержания С20: 5 эйкозопентаеновой + С22: 6 докозагексаеновой ПНЖК в мембране эритроцитов по отношению к общему содержанию ЖК в клетках. Физиологично для человека отношение  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 в пище и в плазме крови как 1: 4—6 [17] (рис. 1).

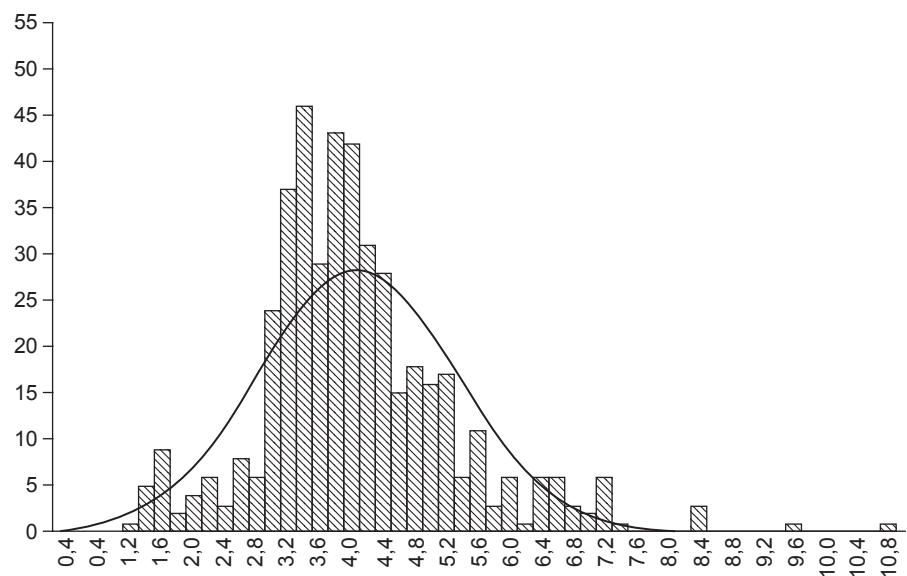


Рис. 1. Гистограмма величины отношения  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 у пациентов с ишемической болезнью сердца.

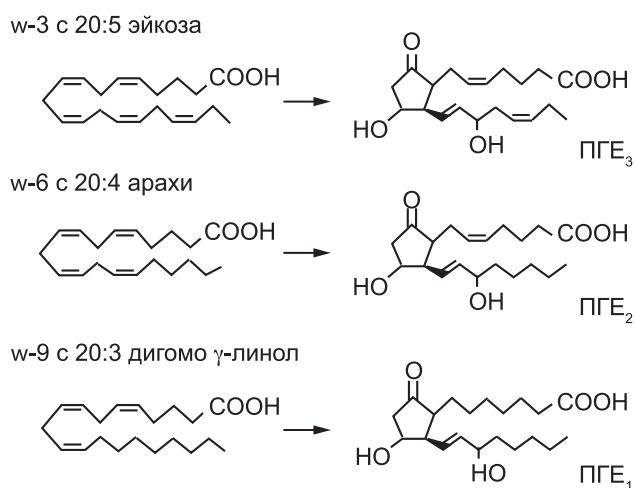


Рис. 2. Структурные формулы ЖК-субстратов и синтезированные из них высокоактивные простагландины PGE<sub>3</sub>, менее активные PGE<sub>2</sub> и в полной мере афизиологичные PGE<sub>1</sub>.

В клинических протоколах в США и Японии показано, что при проведении вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний, формировании стойкого, длительного отношения  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 в пище как 1: 4 приводит к 70% снижению уровня общей смертности. Доказано, что дефицит  $\omega$ -3 ПНЖК в рационе ассоциирован с повышенным риском сердечнососудистых заболеваний, в том числе внезапной сердечной смерти [18]. Снижение отношения  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 оказывает позитивное действие при увеличении массы тела и параметры развития детей в возрасте до года [19]. При высоком отношении  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 в молоке матери у ребенка при грудном вскармливании формируются симптомы ИР; происходит это вне зависимости от массы тела [20].

**Омега-3 C20: 5 эйкозапентаеновая и C22: 6 докозагексаеновая ПНЖК.** Биологически активными компонентами рыбьего жира, субстратами синтеза ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов у человека являются только эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК, их и «величают» — Омега-3. C22: 5 — метаболит ПНЖК биологической активностью не обладает. Концентрация в плазме крови докозагексаеновой НЖК в несколько раз больше, чем эйкозапентаеновой; первая из них — это форма ПНЖК; в которой они депонированы в ФЛ мембран внутриклеточных органелл [21]. Биологически активным предшественником синтеза эйкозаноидов группы 3 является только  $\omega$ -3 C20: 5 эйкозапентаеновая ПНЖК; по-гречески эйкоза — «двадцать» (рис. 2).

Диагностическая оценка количества в липидах плазмы крови ПНЖК затруднена: когда пациент потребляет с пищей количество  $\omega$ -3 ПНЖК больше физиологичного, содержание их в плазме крови возрастает. Когда же при атеросклерозе и избыточном содержании в гепатоцитах пальмитиновой НЖК пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП блокируют поглощение клетками ПНЖК, содержание их в плазме крови увеличивается. Мы полагаем, при повышении содержания в плазме крови ПНЖК рационально принимать во внимание содержание ХС-ЛПНП, ХС в составе пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП.

ХС-ЛПНП это: а) незатерифицированный ХС полярного монослоя ФХ + ХС в пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП

и б) ХС тех поли-ЭХС, которые переносят в составе ЛПНП физиологичные линолевые и линоленовые ЛПНП. Повышение ХС-ЛПНП происходит главным образом за счёт содержания незатерифицированного ХС в полярном монослое пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Только в неполярной форме поли-ЭХС, клетки активно поглощают ЛПНП при апоВ-100-эндоцитозе; блокирует эндоцитоз ПНЖК избыточный синтез и секреция гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП.

Из C20: 5 ПНЖК клетки ещё в океане начали синтез ранних в филогенезе, высокоактивных простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов, лейкотриенов 3-й группы; в молекуле они имеют 3 ДС. При жизни на суше животные стали синтезировать менее активные гуморальные медиаторы из C20: 4 арахидонової ПНЖК; в молекуле эти эйкозаноиды имеют 2 ДС. И если при атеросклерозе, при дефиците в клетках как C20: 5 эйкозапентаеновой, так и C20: 4 арахидонової ПНЖК, клетки в порядке компенсации синтезируют эйкозаноиды не из ПНЖК, а из эндогенно синтезированной C20: 3 дигомо-γ-линоленової ННЖК, из мидовой ННЖК; афизиологичные, эти эйкозаноиды имеют в молекуле одну ДС [22] (см. рис. 2).

**C14: 0 миристинової НЖК.** Она не является предшественником в синтезе пальмитиновой НЖК. В цикле Кноппа—Линена синтез происходит одновременно по пути C2 ацетил-КоА→C16: 0. Миристинової НЖК образуется в пероксисомах при метаболизме избыточного количества пальмитиновой НЖК, при действии активаторов рецепторов пролиферации пероксисом — глицеринов. И если для говядины характерно высокое содержание C16: 0 пальмитиновой НЖК и C16: 1 пальмитолеинової МЖК, баранина содержит повышенное количество C18: 0 стеаринової НЖК, то в свинине увеличено содержание C14: 0 миристинової НЖК. И если в свином сале длинноцепочечные ЖК содержат и C20: 4 арахидонової ПНЖК, то свиной жир сальника — почти чистая миристинової НЖК.

Мы приводим параметры содержания в плазме крови суммы: НЖК — 897,7 мг/л (среднее значение); всех МЖК — 701,7 мг/л; всех ННЖК с 2—3 ДС — 910,6 мг/л; арахидонової (эйкозатетраенової) ПНЖК — 184,4 мг/л и  $\omega$ -3 эйкозапентаенової и докозагексаенової ПНЖК — 96,9 мг/л.

**Коррелятивные связи между индивидуальными ЖК в липидах плазмы крови.** Казалось бы, у пациентов «мясоедов», которые потребляют с пищей много плотной пищи, в ТГ в составе ЛП в крови реально видеть более высокое содержание пальмитиновой НЖК. В то же время у пациентов, которые предпочитают растительную (травоядную) пищу, овощи и фрукты, логично выявить более высокое содержание олеинової МЖК. Нами же при статистическом анализе выявлена достоверная позитивная коррелятивная зависимость между содержанием в ЛП плазмы крови пальмитиновой НЖК и олеинової МЖК у пациентов с ИБС (рис. 3). Это указывает на то, что функциональная зависимость между ранней в филогенезе, структурной пальмитиновой НЖК и на миллионы лет более поздней, инсулинозависимой, энергетической (субстратной) олеинової МЖК, не столь проста.

Наличие позитивной коррелятивной зависимости между содержанием структурной пальмитиновой НЖК и энергетической олеинової МЖК сочетаются одновременно с тем, что их физико-химические свойства и

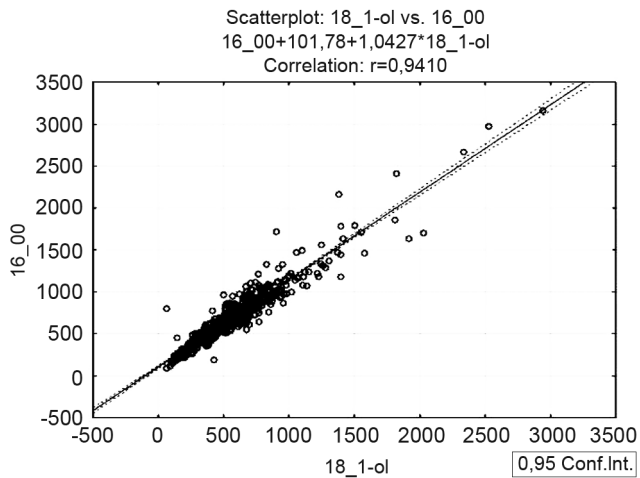


Рис. 3. Коррелятивная зависимость между содержанием в плазме крови С16: 0 пальмитиновой НЖК и  $\omega$ -9 С18: 1 олеиновой НЖК.

функция выражено разные; динамические взаимоотношения между НЖК и МЖК в филогенезе не столь однозначны.

В первом океане клеточные мембраны были тугоплавкими; температура в первом мировом океане была высока, 36—42°C; это соответствует изоволюметрическому температурному интервалу воды. Когда океан постепенно становился более холодным, клетки осваивали синтез менее тугоплавких НЖК, позже ННЖК и далее низкотемпературных ПНЖК. Митохондрии ни ННЖК, ни ПНЖК не поглощают и не окисляют; ННЖК являются в клетках структурными компонентами. ПНЖК — предшественники, субстраты синтеза гуморальных медиаторов эйкозаноидов.

Не с ранних ступеней филогенеза инсулин специфично экспрессирует эндогенный синтез С18: 1 олеиновой МЖК; она покрывает все потребности клеток в энергии. Олеиновую МЖК с более высокой скоростью реакции поглощают и окисляют митохондрии архей — самых ранних одноклеточных. Поглощение же пальмитиновой НЖК потребовало формирования в мембране митохондрий специфичного, филогенетически позднего транспортера — карнитинпальмитоил-ацилтрансферазы [23]. Освобождение НЭЖК из жировых клеток, из ТГ, в которых этерифицирована преимущественно олеиновая МЖК, с высокой скоростью осуществляет гормонозависимая липаза, освобождая ЖК в форме полярных НЭЖК в кровотоке, где их связывает и переносит липидпереносящий белок альбумин. Можно быть уверенным, что активация *in vivo* каждой из 7 биологических функций требует одновременно усиления метаболизма субстратов для построения структур и окисления энергетической олеиновой НЖК в митохондриях с целью обеспечения клеток энергией. Афизиологичной, неметаболизируемой *in vivo* формой  $\omega$ -9 С18: 1 МЖК является экзогенная транс-элаидиновая МЖК; содержание её в организме всегда низкое.

Пальмитиновая НЖК плотоядной (мясной) пищи поступает в гепатоциты от энтероцитов в форме пальмитиновых ТГ в составе хиломикронов по лимфатическим путям и с кровотоком. Если нет синтеза инсулина, при

синдроме ИР синтезировать из неё олеиновую МЖК гепатоциты не могут. Определено это тем, что биохимическое и физико-химическое окисление пальмитиновой НЖК в митохондриях сформировали на ступенях филогенеза на миллионы лет ранее, чем  $\beta$ -клетки островков стали синтезировать инсулин. Только инсулин экспрессирует синтез ферментов, используя которые гепатоциты всю эндогенно синтезированную из глюкозы пальмитиновую С16: 0 НЖК превращают в С18: 1 олеиновую МЖК.

Все клетки *in vivo* с ранних ступеней филогенеза из укусовой кислоты, из активированного ацетил-КоА синтезируют только пальмитиновую НЖК.

Большую часть глюкозы, которая образована при поедании травоядной пищи, гепатоциты превращают в пальмитиновую НЖК. Однако тут же поздний в филогенезе инсулин экспрессирует два фермента — пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу. Они *in situ* превращает всю *de novo* синтезированную гепатоцитами пальмитиновую НЖК по пути: С16: 0 пальмитиновая НЖК → С18: 0 стеариновая НЖК → С18: 1 олеиновая МЖК. Если действие инсулина *in vivo* активно, вся синтезированная из глюкозы пальмитиновая НЖК превращается в олеиновую МЖК. Так, травоядные животные формируют наиболее эффективный *in vivo* олеиновый вариант энергообеспечения всех клеток энергией.

Если синтез инсулина  $\beta$ -клетками и действие гормона поджелудочной железы нарушены, гепатоциты не могут всю синтезированную из глюкозы пальмитиновую НЖК превратить в олеиновую МЖК. При синдроме ИР формируется пальмитиновый, физиологичный, но неэффективный вариант наработки клетками АТФ. При пальмитиновом варианте метаболизма НЖК все клетки функционируют в условиях постоянного дефицита АТФ; энергии постоянно не хватает. Для митохондрий пальмитиновая НЖК оптимальным субстратом не является; митохондрии «предпочитают» окислять олеиновую МЖК.

Пока все животные в глубинах океана были плотоядными (рыбоядными), перенос экзогенных ЖК проходил по пути: тонкий кишечник → энтероциты, пальмитиновые ТГ → апоВ-48 ХМ, лимфоток → кровоток → апоЕ/В-48 эндоцитоз, гепатоциты → гидролиз ТГ, окисление афизиологичных ЖК → ресинтез пальмитиновых ТГ → апоВ-100 ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз → клетка.

Когда на суше плотоядные животные через миллионы лет стали травоядными, к ранее сформированным путям переноса ЖК у плотоядных, они добавили экспрессированные инсулином этапы. Они включают следующие этапы: гепатоциты синтезируют из глюкозы олеиновую МЖК → олеиновые ТГ → олеиновые ЛПОНП → формирование в крови лигандных, олеиновых ЛПОНП → апоВ-100-эндоцитоз и поглощение инсулинозависимыми клетками олеиновых ЛПОНП, без превращения в ЛПНП. Гидратированную плотность равную ЛПНП приобретают только пальмитиновые ЛПОНП. Отправной точкой переноса ЖК у травоядных животных являются гепатоциты; в плазме крови этих животных и вида *Homo sapiens* натошак преобладают более поздние в филогенезе  $\beta$ -ЛП. Физиологично это — линолевые и линоленовые ЛПНП; к клеткам они переносятся, а клетки рецепторно поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС.

Позитивную корреляционную зависимости между

C16: 0 пальмитиновой НЖК и ее метаболитом  $\dot{\varphi}$ -7 C16: 1 пальмитолеиновой МЖК можно объяснить как зависимость между субстратом и продуктом реакции, образование которого активирует фермент пальмитоил-КоА-десатураза и который медленно гидролизуют гидролазы позвоночных животных [24]. Какова же роль пальмитолеиновой МЖК, окончательно не ясно: а) возможно, на ранних ступенях филогенеза это стремление уменьшить содержание C16: 0 НЖК с высокой температурой плавления; б) возможно, это следы от незавершенных в филогенезе этапов метаболизма; в) она может быть и продуктом синтеза бактерий сообщества микробиоты в толстом кишечнике [25]. В говядине содержание пальмитолеиновой МЖК составляет  $\approx 8\%$  всего количества ЖК.

С позиций профилактики атеросклероза у травоядного человека желательнее, чтобы: а) из плотоядной (мясной) пищей поступало как можно меньше пальмитиновой НЖК; б) гепатоциты синтезировали из глюкозы оптимальное количество пальмитиновой НЖК; в) её гепатоциты при действии инсулина сразу превращали в олеиновую МЖК; г) синтезировали из неё олеиновые ТГ, которые бы гепатоциты быстро секретировали в кровоток в составе инсулинозависимых апоЕ/В-100 олеиновых ЛПОНП.

**Филогенез и биологические основы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза.** Согласно филогенетической теории общей патологии [26], в течение миллионов лет жизни животных в мировом океане: а) все они были плотоядными, питались себе подобными (морепродуктами, рыбной пищей); б) основной ЖК, которую клетки окисляли в митохондриях вначале в анаэробных условиях, была пальмитиновая НЖК и в) реализация пальмитинового варианта метаболизма ЖК при наработке клетками энергии. Миллионами лет в анаэробных условиях, в темноте глубин океана: а) клетки глюкозу не синтезировали, б) не было секреции ни глюкогона, ни инсулина. Океан был теплым, поперечнополосатых миоцитов ещё длительное время не было; клеткам требовалось не столь много энергии в форме АТФ; пальмитинового варианта метаболизма ЖК с целью наработки митохондриями энергии было достаточно.

Выраженные изменения метаболизма произошли в пермском и триасовом периодах; океан отступил, и многие животные оказались на суше; плотоядной, животной пищи стало мало, растительной же было много. Большинство животных погибли от голода, меньшая часть погибала от атеросклероза и атероматоза; растения на суше не синтезировали столь необходимые *in vivo* ПНЖК; остановился синтез гуморальных медиаторов — эйкозаноидов. При продолжении эволюции в новых условиях, при жизни на суше большинство животные в течение многих миллионов лет из плотоядных стали травоядными.

Решающим условием эволюции, превращения плотоядных  $\rightarrow$  травоядные явилась биологическое действие инсулина; экспрессия на ступенях филогенеза синтеза вначале инсулиноподобного фактора роста [27], позже глюкогона и в финале гуморального медиатора инсулина [28]. И если в филогенезе до инсулина каждая из клеток из ацетил-КоА синтезировала только пальмитиновую НЖК, при действии инсулина синтез ЖК продлен на две биохимические реакции, на два ацетил-КоА — C16: 0 пальмитиновая НЖК  $\rightarrow$  C18: 0 стеариновая НЖК  $\rightarrow$   $\dot{\varphi}$ -9 C18: 1 олеиновая МЖК [29]. Так, на суше и в океане сформировались травоядные животные; травоядным,

точнее плодоядным, при жизни на суше стал и *Homo sapiens*.

Инсулин инициировал образование *in vivo* функционально новых зависимых от инсулина клеток. Ими стали: 1) поперечнополосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) пул подкожных адипоцитов; 4) перипортальные гепатоциты и 5) высокоспециализированные оседлые макрофаги печени — клетки Купфера и 6) В-клетки островков Лангерганса в поджелудочной железе. Поскольку отправной точкой переноса *in vivo* ЖК у травоядных животных стали не энтероциты, а гепатоциты, инсулин сформировал поздний в филогенезе специализированный путь переноса, преимущественно олеиновой МЖК, в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОНП. Инсулинозависимые клетки стали поглощать лигандные, олеиновые ЛПОНП путем активного, апоЕ/В-100-эндоцитоза; образование олеиновых ЛПНП при этом не происходит.

Одновременно формируемые из экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновые ТГ гепатоциты структурируют в пальмитиновые ЛПОНП, секретировав их в кровоток. Выраженное различие физико-химических свойств олеиновой МЖК и пальмитиновой НЖК является основой того, что большинство сформированных и секретированных гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП в крови становятся одноименными ЛПНП. Пальмитиновые ЛПОНП в крови: а) медленно формируют апоЕ/В-100-лиганд; б) длительно циркулируют в кровотоке; в) инициируют гиперлиппротеинемию (ГЛП) и высокий уровень холестерина (ХС) в составе пальмитиновых ЛПОНП  $\rightarrow$  ЛПНП (ХС-ЛПНП). Они блокируют поглощение клетками эссенциальных ПНЖК в форме поли-ЭХС, формируя этиологическую основу как атеросклероза, так и атероматоза.

**Различия переноса ЖК к клеткам в составе ЛПОНП у плотоядных и травоядных животных.** У плотоядных животных ранний в филогенезе перенос *in vivo* к клеткам ЖК, в частности экзогенной пальмитиновой НЖК происходит по-разному; различие это инициирует поздний в филогенезе инсулин. Началом переноса экзогенных ЖК у плотоядных животных являются энтероциты тонкого кишечника; в переносе задействованы ранние в филогенезе ЛПВП для полярных липидов (ФЛ) и хиломикроны для переноса ТГ к печени, пальмитиновые ЛПОНП и одноименные апоВ-100 ЛПОНП  $\rightarrow$  ЛПНП для переноса после печени. В плазме крови плотоядных животных (мыши, крысы, собаки) натошак преобладают самые ранние в филогенезе ЛПВП и  $\dot{\varphi}$ -ЛП при электрофорезе.

У травоядных животных гепатоциты *in situ de novo* из глюкозы, как и миллионами лет ранее, синтезируют пальмитиновую НЖК и тут же превращают её в олеиновую МЖК. Клетки при активной функции инсулина синтезируют олеиновые ТГ и включают их в состав олеиновых ЛПОНП. Физиологично в крови олеиновые ЛПОНП быстро формируют апоЕ/В-100-лиганд. Все лигандные олеиновые ЛПОНП быстро поглощают зависимые от инсулина клетки. Олеиновые ЛПОНП в кровотоке олеиновыми ЛПНП не становятся. У всех травоядных животных при доминировании в крови  $\beta$ -ЛП, ХС-ЛПНП всегда низкий. У травоядных животных (кролики, морские свинки, человек) в плазме крови натошак преобладают инсулинозависимые  $\beta$ -ЛП.

Отказ пациентов от поедания плотоядной (рыбоядной пищи) афизиологичен. Миллионами лет при жизни в океане прародители человека были плотоядными. В



наследство от того времени человеку досталось то, что: а) каждая животная клетка из ацетил-КоА синтезирует пальмитиновую НЖК; б) биологические функции и реакции *in vivo* регулируют высокоактивные гуморальные медиаторы, которые клетки синтезируют только из эссенциальных ПНЖК, компонентов рыбьего жира; в) многие травоядные животные вскармливают новорожденных плотоядной пищей — материнским молоком, в котором преобладает пальмитиновый, насыщенный, животный жир; называем мы его без оснований сливочным маслом.

Отказ от поедания рыбы, алиментарный дефицит в пище эссенциальных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК неотвратимо приведёт к формированию атеросклероза при менее выраженном формировании атероматоза. Можно утверждать, что *in vivo* атеросклероз развивается независимо от дефицита в клетках  $\omega$ -3 ПНЖК. Атероматоз же *in vivo* формируется параллельно избыточному количеству в пище травоядных мяса с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, спирта ХС в пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП (ХС-ЛПНП) и пальмитиновых ТГ.

Экзогенная гиперхолестеринемия в экспериментах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова является частным случаем реализации общебиологической реакции: травоядное животное — кролик, избыток плотоядной пищи — экзогенный ХС. Воспроизвести на модели экзогенной гиперхолестеринемии атероматоз аорты у плотоядных крыс не удастся [30]. Травоядному (плодоядному) в филогенезе человеку можно посоветовать сверять свое питание с данными, которые исторически закреплены в Библии, в притче Святого Петра.

При каждом из инцидентов злоупотребления травоядным человеком (животными) плотоядной пищей и С16: 0 пальмитиновой НЖК, на уровне инсулинозависимых, поздних в филогенезе ЛПОИП формируется *locus minoris resistentia*. Пальмитиновые apoE/B-100 ЛПОИП не формируют одноименный лиганд; в крови ретенционным способом накапливаются безлигандные, пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП; в них-то и повышено содержание ХС-ЛПНП. Безлигандные пальмитиновые ЛПОИП → ЛПНП рецепторным путём не могут поглотить клетки, эндотелий проксимального отдела артериального русла реализует биологическую реакцию трансцитоза и переносит всё ЛП в пул сбора и утилизации «биологического мусора» — в интиму артерий. Поскольку утилизацию пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП в интиму осуществляют не полифункциональные оседлые макрофаги интимы, а функционально зауженные моноциты гематогенного происхождения, при реализации биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления формируется атероматоз интимы в проксимальном отделе артериального русла [31].

**Атеросклероз и атероматоз — патология двух биологических функций — трофологии и эндозекологии.** В проспективных клинических протоколах показано, что сумма насыщенных ЖК, в первую очередь пальмитиновая НЖК, но не ННЖК и не углеводы, определяют риск ИБС [32]. Олеиновая же МЖК предотвращает действие избытка пальмитиновой НЖК, нарушение функции митохондрий при формировании синдрома ИР [33]. Показано также, что и пальмитолеиновая МЖК может оказать влияние на функцию оседлых макрофагов и выраженность синдрома ИР [34].

Атеросклероз мы воспринимаем как функциональное нарушение — перенос в крови травоядных животных в

составе поздних в филогенезе ЛП — ЛПОИП не синтезированной из глюкозы олеиновой МЖК, а экзогенной пальмитиновой НЖК, что характерно для плотоядных животных, для мясоедов [35]. Физико-химические свойства эндогенной олеиновой МЖК, олеиновых ТГ, одноименных ЛПОИП существенно отличаются от параметров экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОИП. Этиологическими факторами атеросклероза являются: а) избыточное, афизиологичное потребление травоядным видом *Homo sapiens* плотоядной (животной) пищи и б) существенно более низкие кинетические параметры участия С16: 0 пальмитиновой НЖК во всех биохимических реакциях *in vivo*, по сравнению с высокими параметрами метаболизма, которыми обладает С18: 1 олеиновая МЖК.

Атероматоз — катаболизм (утилизация) *in vivo* тех ПНЖК, которые из крови не смогли поглотить клетки в составе пальмитиновых ЛПНП; это ПНЖК в неполярной форме эфиров с одноатомным, циклическим, вторичным спиртом ХС — поли-ЭХС. Сбор и утилизация ПНЖК в составе ЛПНП проходит в интиму артерий; неполный катаболизм поли-ЭХС при действии моноцитов гематогенного происхождения формирует атероматозные отложения липидов (бляшки), стенозирование артерий эластического типа, с клинической картиной ИБС и ишемией ткани мозга.

Этиологические факторы атероматоза: а) локализация в филогенезе пула сбора и утилизации эндогенных флогогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) из локального пула внутрисосудистой межклеточной среды в интиму филогенетически поздних артерий эластического типа и б) отсутствие у моноцитов гематогенного происхождения экспрессии кислых гидролаз поли-ЭХС; это и обуславливает формирование атероматозных масс (бляшек) — только частично гидролизованных поли-ЭХС, неполярных катаболитов ПНЖК. Сколь высоко количество в кровотоке пальмитиновых ЛПОИП → ЛПНП, сколь высок в плазме крови ХС-ЛПНП, сколь выражен дефицит в клетках ПНЖК, столь велико количество атероматозных масс, которые годами накапливаются в интиму.

С позиций филогенетической теории общей патологии, атеросклероз и атероматоз — это два разных этиологически обусловленных афизиологичных процесса; объединяет их только общность патогенеза и последовательное становление в онтогенезе. Выраженное различие этиологии двух патологических процессов обусловлено, в первую очередь тем, что это нарушение *in vivo* разных биологических функций.

Атеросклероз — это нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в ответ на выраженный дефицит в клетках  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК. При алиментарном дефиците в организме и в каждой из клеток  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, при синтезе эйкозаноидов 1-й группы из афизиологичного предшественника эндогенной С20: 3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ННЖК формируется выраженный атеросклероз, нарушение всех сторон метаболизма, включая и биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция. При этом атероматоз интимы артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла выражен в малой степени.

Атероматоз — нарушение биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления

и биологической реакции врожденного иммунитета. Атероматоз — процесс утилизации локально *in vivo* в интимах всей массы безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Они содержат все ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые не смогли поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза в составе физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП путём апоВ-100-эндоцитоза.

Патогенетический фактор атеросклероза — нарушение биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии — алиментарный дефицит в пище ω-3 и ω-6 ПНЖК при соблюдении физиологичных параметров питания травоядного (плодоядного) человека. При этом атероматоз в интимах артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла может быть выражен умеренно, в то время как многие стороны метаболизма *in vivo* нарушены.

Патогенетический фактор атероматоза — злоупотребление травоядного человека животной (мясной) пищей, большим количеством пальмитиновой НЖК, формированием в гепатоцитах большого количества пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Поздние в филогенезе инсулин-зависимые ЛПОНП переносить их к клеткам не могут, как и клетки не в состоянии их поглощать. Накопление в кровотоке безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП блокирует поглощение клетками ЛПНЖК в форме поли-ЭХС в составе физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

Пройдет время, мы разберемся в различии этиологии и патогенетической общности атеросклероза и атероматоза; однако уже пора формировать представление, что *in vivo* существуют два разных по этиологии, патогенетически связанных патологических процесса — атеросклероз и атероматоз. Мы уверены; эти представления, с позиций филогенетической теории общей патологии, помогут клиницистам разобраться в диагностике, профилактики и лечении, когда при выраженной ГЛП явления атероматоза выражены в малой мере и распространённое поражение коронарных артерий происходит в условиях почти что нормолипидемии. А вот филогенетически обоснованные пути профилактики афиологичных процессов атеросклероза и атероматоза будут во многом едиными.

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

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

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2—3; 7—23; 25: 28—29; 32—34 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Метаболический синдром — переядание физиологичной пищи. Висцеральные жировые клетки, неэтерифицированные и свободные жирные кислоты.* М.: ИНФРА-М; 2017.
4. Кэрри Н. *Эпигенетика: как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности.* Ростов-на-Дону: Феникс; 2012.
5. Титов В.Н., Ариповский А.В., Каба С.И., Колесник П.О., Веждел М.И., Ширяева Ю.К. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 7: 3—8.
6. Титов В.Н., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдожк Е.В., Якимович И.Ю., Гришанова А.Ю., Аксюткина И.В. Модель экзогенной гиперхолестеринемии у крыс и жирные кислоты плазмы крови; видовые особенности липопротеинов, статины и ω-3 полиеновые кислоты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 28—36.

24. Титов В.Н., Рожкова Т.И., Самоходская Л.М. Нарушение единения сопряженных биохимических реакций в синтезе эндогенной ω-9 олеиновой кислоты. Резистентность к инсулину, Стеариновые триглицериды и патогенез эруптивных ксантом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(2): 68—77.
26. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз.* М.: ИНФРА-М; 2014.
27. Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения.* СПб: Наука; 2008.
30. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот — субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 1: 22—42.
31. Титов В.Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище — основная причина липоидоза инсулинзависимых клеток: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β-клеток поджелудочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(2): 68—77.
35. Титов В.Н. Единая этиология, отдельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016; 4(12): 26—43.

## REFERENCES

1. Titov V.N. *Metabolic syndrome - overeating of physiological food. Visceral fat cells, unesterified and free fatty acids [Metabolicheskiy sindrom - pereedanie fiziologicheskoy pishchi. Vistseral'nye zhirnyye kletki, neeterifitsirovannye i svobodnye zhirnye kisloty].* INFRA-M; 2017. (in Russian)
2. Serviddio G., Bellanti F., Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free. Radic. Biol. Med.* 2013; 65: 952—68.
3. Cardoso A.S., Gozaga N.C., Medeiros C.C., Carvalho D.F. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. *J. Pediatr. (Rio J).* 2013; 89(4): 412—8.
4. Kerri N. Epigenetics: how modern biology rewrites our ideas about genetics, diseases and heredity. [*Эпигенетика: как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности.*] Rostov-na-Donu: Feniks; 2012. (in Russian)
5. Titov V.N., Aripovskiy A.V., Kaba S.I., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Shiryayeva Yu.K. Individual fatty acids in blood plasma, erythrocytes and lipoproteins. Comparison of the results of patients with ischemic heart disease and volunteers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 7: 3—8. (in Russian)
6. Titov V.N., Kotlovskiy M.Yu., Yakimenko A.V., Kurdojok E.V., Yakimovich I.Yu., Grishanova A.Yu., Aksyutina I.V. Model of exogenous hypercholesterolemia in rats and fatty acids of blood plasma; Specific features of lipoproteins, statins and ω-3 polyenoic acids. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya fiziologiya.* 2017; 61(1): 28—36. (in Russian)
7. Turner N., Cooney G., Kraegen E.W., Bruce C.R. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *J. Endocrinol.* 2014; 220(2): T61—79.
8. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016; 535(7610): 56—64.
9. McZaffarian D., Cao H., King I.B., Lemaitre R.N., Song X., Siscovick D.S., Hotamisligil G.S. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92(6): 1350—8.
10. Beppu F., Kawamatsu T., Yamatani Y., Nagai T., Yoshinaga K., Mizobe H., Yoshida A. Comparison of catabolic rates of sn-1, sn-2,

- and sn-3 fatty acids in triacylglycerols using  $^{13}\text{C}_2$  breath test in mice. *J. Oleo. Sci.* 2017; 66(1): 85—91.
11. Moradi Y., Bakar J., Motalebi A.A., Muhamad S., Chen Man Y. A review of fish lipid: composition and changes during cooking methods. *J. Aquatic food product technology.* 2011; 20(4): 379—90.
  12. Smink W., Gerrits W.J., Gloaguen M., Ruiter A., van Baal J. Linoleic and  $\alpha$ -linolenic acid as precursor and inhibitor for the synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids in liver and brain of growing pigs. *Animal.* 2012; 6(2): 262—70.
  13. Holub D.J., Holub B.J. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 263(1—2): 217—25.
  14. Yary Yary T., Tolmunen T., Lehto S.M., Tuomainen T.P., Nurmi T., Kauhanen J., Voutilainen S., Ruusunen A. Serum dihomo- $\gamma$ -linolenic acid level is inversely associated with the risk of depression. A 21-year follow-up study in general population men. *J. Affect. Disord.* 2017; 213: 151—5.
  15. Bazinet R.P., Chu M. Omega-6 polyunsaturated fatty acids: is a broad cholesterol-lowering health claim appropriate? *CMAJ.* 2014; 186(6): 434—9.
  16. Harris W.S., von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.* 2004; 39(1): 212—20.
  17. El-Badry A.M., Grat R., Clavien P.A. Omega 3 — Omega 6: what is right for the liver? *J Hepatol.* 2007; 47(5): 718—25.
  18. Hagi A., Nakayama M., Shinzaki W., Haji S., Ohyanagi H. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2010; 34(3): 263—70.
  19. Much D., Brunner S., Vollhardt C., Schmid D., Sedlmeier E.M., Brüderl M. Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67(3): 282—8.
  20. Rudolph M.C., Young B.E., Lemas D.J., Palmer C.E., Hernandez T.L., Barbour L.A. Early infant adipose deposition is positively associated with the n-6 to n-3 fatty acid ratio in human milk independent of maternal BMI. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41(4): 510—7.
  21. Nyantika, Voutilainen S., Virtanen J.A.N., Tuomainen T.P., Kauhanen J.K. Serum long-chain omega-3 polyunsaturated Fatty acids and future blood pressure in an ageing population. *J. Nutr. Health\_Aging.* 2015; 19(5): 498—503.
  22. Umemoto N., Ishii H., Kamoi D., Aoyama T., Sakakibara T., Takahashi H., Tanaka A. Reverse association of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acids ratios with carotid atherosclerosis in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2016; 249: 65—9.
  23. Topku Y., Bayram M.Y., Bayram E., Karaoğlu P., Yiş U., Kurul S.H. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency in an adolescent presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Pediatr. Emerg. Care.* 2014; 30(5): 343—4.
  24. Titov V.N., Rozhkova T.A., Samokhodskaya L.M. Disturbance of the unification of conjugated biochemical reactions in the synthesis of endogenous  $\omega$ -9 oleic acid. Insulin resistance, Stearin triglycerides and pathogenesis of eruptive xanthomas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 62(2): 68—77. (in Russian)
  25. Cani C.P., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15(13): 1546—58.
  26. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Atheroscleroz.]* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
  27. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. *[Molekulyarnye i fiziologicheskiye mekhanizmy stareniya]*. Sankt-Petersburg: Nauka; 2008. (in Russian)
  28. Ma W., Wu J., Wang Q., Lemaitre R.N., Mukamal K.J., Djousse L., King I.B. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the cardiovascular health study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(1): 153—63.
  29. Cho J.S., Baek S.H., Kim J.Y., Lee J.H., Kim O.Y. Serum phospholipid monounsaturated fatty acid composition and  $\Delta$ -9-desaturase activity are associated with early alteration of fasting glycemic status. *Nutr. Res.* 2014; 34(9): 733—41.
  30. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers of triglycerides in oils, fats and apoB-100-lipoproteins. Palmitin and olein variants of the metabolism of fatty acids — substrates for energy production. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 22—42. (in Russian)
  31. Titov V.N. Excess palmitic fatty acid in food is the main cause of lipoidosis of insulin-dependent cells: skeletal myocytes, cardiomyocytes, periportal hepatocytes, macrophages of the Kupffer and  $\beta$ -cells of the pancreas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61(2): 68—77. (in Russian)
  32. Li Y., Hruby A., Bernstein A.M., Ley S.H., Wang D.D., Chiuve S.E. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: A Prospective Cohort Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(14): 1538—48.
  33. Know B., Lee H.K., Querfurth H.W. Oleate prevents palmitate-induced mitochondrial dysfunction, insulin resistance and inflammatory signaling in neuronal cells. *Biochim. Biophys Acta.* 2014; 1843(7): 1402—13.
  34. Talbot N.A., Wheeler-Jones C.P., Cleasby M.E. Palmitoleic acid prevents palmitic acid-induced macrophage activation and consequent p38 MAPK-mediated skeletal muscle insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 393(1—2): 129—42.
  35. Titov V.N. Unified etiology, separate pathogenesis and the basis for the prevention of atherosclerosis and atheromatosis. Expressed differences in the transfer of fatty acids in lipoproteins in the blood of herbivores and carnivores. *Meghdunarodny zhurnal serdca i sosudistyh zabolevaniy.* 2016; 4(12): 26—43. (in Russian)

Поступила 18.04.17

Принята к печати 11.05.17