

БИОХИМИЯ

© В.Н. ТИТОВ, 2018

УДК 612.014.1:577.1

О БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ (ЧИСТОТА МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ), КОТОРУЮ РЕАЛИЗУЮТ ДВЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ: РЕАКЦИЯ ЭКСКРЕЦИИ И РЕАКЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ – УТИЛИЗАЦИЯ *IN VIVO*, *IN SITU* КАТАБОЛИТОВ БОЛЬШОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия

Третье место за биологическими функциями трофологии (питания) и гомеостаза, мы полагаем, занимает функция эндоэкологии: в едином пуле межклеточной среды *in vivo* должно быть «чисто». Биологическую функцию эндоэкологии реализуют две биологические реакции: реакция экскреции и реакция воспаления. Биологическая реакция экскреции – фильтрация флогогенов малой молекулярной (мол.) массы через базальную мембрану клубочков нефрона и выведение с окончательной мочой. Флогогены большой мол. массы (более 70 кДа), катаболиты биологических реакций апоптоза, аутофагии приходится утилизировать *in situ*, на месте. На ступенях филогенеза клетки сформировали структуры сбора и утилизации флогогенов большой мол. массы и экзогенных патогенов в тканях. Последовательность биохимических реакций, биологических приёмов сбора *in vivo* и утилизации *in situ* флогогенов большой мол. массы и реализует биологическая функция эндоэкологии, биологическая реакция воспаления. Она функционирует постоянно, ежеминутно, как и биологическая реакция экскреции. Воспаление – реакция поддержания «чистоты» «кусочка» океана, который приватизировала каждая особь, перед началом жизни на суше. Реакция воспаления включает врождённый, приобретённый иммунитет, системы гуморальных медиаторов, цитокины и эйкозаноиды. При формировании замкнутой системы кровообращения пул сбора и утилизации *in situ* биологических катаболитов из кровотока расположился в поздней в филогенезе интима артерий эластического (мышечно-эластического) типа. Злоупотребление травоядного вида *Homo sapiens* плотоядной (мясной) пищей, блокада поглощения клетками полиеновых жирных кислот – эфиров спирта холестерина у моноцитов → макрофагов является причиной формирования атероматоза интимы артерий эластического типа. Атеросклероз – патология биологической функции трофологии, атероматоз интимы – патология биологической функции эндоэкологии. Назначение пациентам статинов в целях первичной профилактики атеросклероза, атероматоза и ишемической болезни сердца, мы окончательно «проехали».

Ключевые слова: экскреция; воспаление; атеросклероз; атероматоз; интима; функция эндоэкологии.

Для цитирования: Титов В.Н. О биологической функции эндоэкологии (чистота межклеточной среды), которую реализуют две биологические реакции: реакция экскреции и реакция воспаления - утилизация *in vivo*, *in situ* катаболитов большой молекулярной массы. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (11): 668-676. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-668-676>

Titov V.N.

BIOLOGICAL FUNCTION OF ENDOECOLOGY (CLEANLINESS OF INTERCELLULAR ENVIRONMENT) REALIZE TWO BIOLOGICAL REACTIONS: EXCRETION REACTION AND INFLAMMATION REACTION - UTILIZATION *IN VIVO*, *IN SITU* CATABOLITES OF THE LARGE MOLECULAR MASS

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

For the biological functions of trophology (nutrition) and homeostasis, we believe that the third place is occupied by the function of endoecology: in a single pool of intercellular environment *in vivo* it must be "pure". The biological function of endoecology, realizes two biological reactions: the reaction of excretion and the reaction of inflammation. The biological reaction of excretion is the filtration of phlogogens of a small mol. mass through the basement membrane of the glomerulus of the nephron and excretion with the final urine. Flogogens are a great mol. mass (more than 70 kDa), catabolites of biological reactions of apoptosis, autophagy must be disposed of *in situ*, on site. At the stages of phylogenesis, the cells formed structures for the collection and utilization of phlogogens of large mol. mass and exogenous pathogens in tissues. The sequence of biochemical reactions, biological methods of *in vivo* collection and *in situ* utilization of phlogogens of large mol. mass and realizes the biological function of endoecology, the biological reaction of inflammation. It functions constantly, every minute, like the biological reaction of excretion. Inflammation is the reaction of maintaining the "cleanliness" of the "piece" of the ocean that every individual has privatized, before beginning to live on land. The inflammation reaction includes congenital, acquired immunity, humoral mediator systems, cytokines and eicosanoids. In the formation of a closed circulatory system, the pool for collecting and utilizing *in situ* biological catabolites from the bloodstream is located in the late phylogeny of the intima of the arteries of the elastic (muscular-elastic) type. Abuse of herbivorous species *Homo sapiens* carnivorous (meat) food; blockade of cellular absorption by polyene fatty acids in low density lipoproteins and the absence of acidic hydrolase expression of polyene fatty acids - cholesterol alcohol ethers in monocytes and macrophages - is the cause of the formation of atheroma of intima of the arteries of the elastic type. Atherosclerosis - the pathology of the biological function of trophology, atheromatosis - pathology of the biological function of endoecology. The appointment of patients statins for primary prevention of atherosclerosis, atheromatosis and coronary heart disease, we finally "passed".

Key words: *excretion; inflammation; atherosclerosis; atheromatosis; intima; endoecology function.*

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

For citation: *Titov V.N. Biological function of endoecology (cleanliness of intercellular environment) realize two biological reactions: excretion reaction and inflammation reaction - utilization in vivo, in situ catabolites of the large molecular mass. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (11): 668-676. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-668-676>*

Conflict of interest. *The author declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 01.10.2018
Accepted 15.10.2018

В последнее время мы провели анализ около ста работ, которые представлены в Pub Med, и название которых начинается со слова «воспаление». Второе и третье слова в названии статей включают чуть ли ни весь перечень нозологических форм заболеваний, охватывающая все разделы клинической медицины, в том числе и кардиологию. Названия статей включают многие афизиологичные процессы, такие как атеросклероз и атероматоз, ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром, синдром резистентности к инсулину, аритмии сердца, новообразования разной локализации, последствия травм, инфекционные, нейродегенеративные процессы и т. д. [1, 2].

При столь широком охвате этиологических и патогенетических факторов биологической реакции воспаления мы хотели видеть определение, которое приводят авторы, определяя суть биологической реакции воспаления. Что это – физиологичный или афизиологичный процесс, который реализован при столь многих заболеваниях. Ответа на вопрос мы не нашли; определение биологической реакции «воспаление», как правило, авторы не приводят. Не понят и тот факт, почему при нарушении биологической функции трофологии, питания, при формировании синдрома атеросклероза атероматоз поражает только интиму и только в артериях эластического, смешанного типов; интимы и атероматоза нет в артериолах мышечного типа. Мы полагаем, что суть биологической реакции воспаления следует изложить на основании обобщения информации, которая получена исследователями на протяжении длительного времени на ступенях филогенезе, однако основы определения должны быть новыми.

Филогенетическая теория общей патологии. Мы полагаем, что наиболее полным обобщением всего, что физическая химия, биохимия, физиология и медицина нарабатывали на протяжении времени, будет детальный анализ филогенеза, единого анамнеза всего живого на протяжении около четырех миллиардов лет. В то же время онтогенез – это анамнез особи; при этом каждая особь в онтогенезе своём повторяет все основные этапы филогенеза (постулат Э. Геккеля).

Через 160 лет после формирования клеточной теории Р. Вирхова мы предложили дополнить теорию общей патологии [3]. Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза в течение четырех миллиардов лет, мы полагаем, далеко не одновременно, с интервалом в миллион лет, возможно в иной последовательности, произошло становление *in vivo* биологических функций. Мир, как известно, семеричен; биологических функций мы насчитали тоже семь:

1. Биологическая функция трофологии (питания).
2. Биологическая функция гомеостаза.
3. Биологическая функция эндоэкологии («чистота» межклеточной среды).
4. Биологическая функция адаптации.
5. Биологическая функция продолжения вида (размножения).
6. Биологическая функция локомоции.
7. Когнитивная биологическая функция.

Проявлением когнитивной функции в апогее её является интеллект. Когнитивная биологическая функция – это позиционирование особи в логичном, облигатном единении: а) с реакциями метаболизма и физиологичными функциями *in vivo*; б) воздействия мипозитивных и неблагоприятных факторов внешней среды; в) это – позиционирование особи в стае, в рамках общественных отношений, в социуме и в обществе себе подобных специалистов.

Подавляющее число особей в мире животных, начиная с самых ранних на ступенях филогенеза одноклеточных архей, были (остались) гетеротрофами. Всё, что необходимо им для жизни, они потребляют из внешней среды. Для гетеротрофов функция питания – функция номер один; мы поставили её на первое место. Реализуют биологическую функцию трофологии две биологические реакции: биологическая реакция экзотрофии (внешнее питание) и биологическая реакция эндотрофии (внутреннее) питание. Нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии задествовано в патогенезе всех метаболических пандемий. Метаболических пандемий («болезней цивилизации») мы насчитали тоже семь:

1. Атеросклероз и атероматоз.
2. Метаболическая (эссенциальная) артериальная гипертензия.
3. Метаболический синдром.
4. Синдром резистентности к инсулину.
5. Ожирение.
6. Неалкогольная жировая болезнь печени.
7. Эндогенная гиперурикемия.

Второй, мы полагаем, явилась биологическая функция гомеостаза. Она означает, что для каждой из клеток многие физико-химические параметры единого пула межклеточной среды должны быть стабильными, как и концентрация всех биохимических аналитов. Для каждой из клеток в межклеточной среде всего и всегда должно быть достаточно. Биологическая функция гомеостаза в равной мере важна для реализации биологической функции трофологии. Это равнозначно как для биологической реакции экзотрофии, так и для биологи-

ческой реакции эндотрофии, несмотря на разные условия их реализации и регуляции [4].

Биологическую функцию гомеостаза реализуют многие сотни физико-химических и биохимических реакций, которые в первую очередь призваны поддерживать стабильность единого пула межклеточной среды *in vivo*. Это «кусочек» третьего океана, который, оказавшись не по своей воле на суше, облигатно «приватизировала» каждая особь, сформировав из него единый пул межклеточной среды. И если, в силу неблагоприятных воздействий внешней среды, животные вынуждены жить на суше, все клетки их, как и миллионами лет ранее, продолжают жить в водах третьего океана. Для большинства клеток *in vivo* на протяжении четырех миллиардов лет, даже при вынужденном выходе на сушу, ничего существенного не произошло.

В этом и состоит предназначение биологической функции гомеостаза. Можно полагать, первый океан на планете Земля был магниевый, второй – калиевый и третий океан был (есть) натриевый. В силу этого среди многочисленных аналитов, содержание которых можно определить в едином пуле межклеточной среды, биологическая функция гомеостаза в наиболее узких пределах поддерживает концентрацию ионов натрия (Na^+) и pH, логарифм концентрации ионов водорода (H^+). И несмотря на то что на ступенях филогенеза *in vivo* многие млекопитающие сформировали локальные пулы межклеточной среды с иным содержанием аналитов, концентрация ионов Na и величина pH во всех пулах, в том числе и в локальном пуле внутрисосудистой среды, меняются лишь в узких пределах. Все параметры третьего океана *in vivo*, на суше, равно как и у животных в океане, осуществляет и контролирует биологическая функция гомеостаза [5].

На третье место среди всех биологических функций, мы поставили биологическую функцию эндэкологии: в едином пуле межклеточной среды *in vivo* всегда должно быть «чисто». «Чистота» межклеточной среды означает наличие лишь оптимального количества биологических катаболитов - флогогенов малой и большой мол. массы. Биологическую функцию эндэкологии, мы полагаем, реализуют две биологические реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Биологическая реакция экскреции - фильтрация флогогенов малой мол. массы через базальную мембрану клубочков нефрона в почках и выведение их из организма с окончательной мочой.

И если флогогены малой мол. массы (менее 70 кДа, меньше мол. массы альбумина) можно просто вывести из организма, то с флогогенами мол. массы более 70 кДа сделать подобное не так просто. Флогогены большой мол. массы (более 70 кДа) вывести из организма невозможно; утилизировать катаболиты биологических реакций апоптоза и аутофагии приходится *in situ*, на месте. В силу этого за миллионы лет на ступенях филогенеза клетки *in vivo* сформировали специфичные структуры сбора и утилизации флогогенов большой мол. массы, как и экзогенных патогенов [6]. Последовательность биохимических реакций и биологических приёмов сбора *in vivo* и утилизации *in situ* флогогенов большой мол. массы и осуществляет биологическая функция эндэкологии, биологическая реакция воспаления.

Гибель клеток in vivo, реакция резорбции (воспаления) и реакция репарации (регенерация, фиброз и гипертрофия). Ещё до новой эры римский философ и врач Цельс охарак-

теризовал локальные проявления биологической реакции воспаления словами: *rubor, tumor, calor, dolor and function leasa*. Последние два слова много позже добавил уже Гален. Это покраснение, припухлость, локальное повышение температуры, болезненность и нарушение функции. И.И. Мечников полагал, что воспаление - реакция адаптации, отработанная на ступенях филогенеза. Самое важное проявление её - фагоцитоз макрофагами и моноцитами → макрофагами патогенных агентов. В настоящее время полагают, что воспаление — защитная реакция организма в ответ на внедрение инфекционного агента, поступление антигенов или эндогенного повреждения клеток [7].

Со студенческих лет, на уровне «подкорковых образований» формируется реальное, физиологичное, но явно заузненное, представление о воспалении как биологической реакции, которая инициирована *in vivo* в ответ на действие экзогенных патогенов. Постепенно это приводит к причинно-следственным ассоциациям инфекция ↔ воспаление. Порой можно услышать, что нахождение бактерий в массе атероматозных липидов в интима артерий даёт основание говорить о бактериальном формировании атеросклероза и атероматоза [8]. Биологическая реакция воспаления функционирует *in vivo* постоянно, ежеминутно, как и биологическая реакция экскреции; вместе они реализуют биологическую реакцию эндэкологии – «чистоту» межклеточной среды многоклеточного организма.

Экзогенные токсины, бактерии и вирусы, как и эндогенные комплексы антиген – антитело, макромолекулы цитоплазмы, тельца апоптоза и продукты биологической реакции аутофагии, являются ординарными патогенами и флогогенами, составляя разнообразие катаболитов многочисленных *in vivo* биологических реакций [9]. В реализации биологической функции эндэкологии, биологической реакции воспаления все катаболиты призваны утилизировать *in situ*, в первую очередь оседлые макрофаги, используя для этого сквенджер-рецепторы (рецепторы – «мусорщики»). Все оседлые макрофаги *in vivo*, непрерывно реализуя биологическую реакцию фагоцитоза, осуществляют полную утилизацию в первую очередь всех эндогенных флогогенов (инициаторов воспаления) и всех экзогенных, инфекционных патогенов. Утилизация их оседлыми (резидентными) макрофагами является специфичной, методически разной, но на всех ступенях филогенеза эффективной [10].

Воспаление - биологическая реакция поддержания «чистоты» того фрагмента мирового океана, который «приватизировала» каждая особь, которая стала жить на суше. Биологические функции трофологии, гомеостаза и эндэкологии являются, мы полагаем, тремя функциями, становление которых на ступенях филогенеза произошло наиболее рано. Биологическая функция эндэкологии, биологическая реакция воспаления включает многочисленные биологические реакции врождённого, приобретённого иммунитета, многие системы гуморальных медиаторов, цитокины, эйкозаноиды. Они включают гормональную регуляцию, обеспечение клеток энергией, протеины клеточных взаимодействий, белки теплового шока. Функционируют они *in vivo* на трёх уровнях относительного «биологического совершенства»:

на первом аутокринном (клеточном) уровне;
на уровне паракринно регулируемых сообществ (ПС) клеток – структурных и функциональных единиц каждого из органов, систем органов
и на третьем уровне - уровне организма.

Гибель клеток *in vivo* наиболее часто происходит:

а) путём запрограммированной в геноме биологической, физиологической реакции апоптоза;

б) при активации биологической, физиологической реакции аутофагии в условиях, в частности, стресса эндоплазматического ретикулаума;

в) путем цитолиза, травмы, некроза (нарушение целостности плазматической мембраны клеток), истечения протеинов цитоплазмы в межклеточную среду, в локальный пул внутрисосудистой среды при действии бактерий, токсинов и вирусов.

Независимо от этиологии физиологического и афизиологического изменений формирование биологического процесса восстановления тканей, функции клеток и органов происходит в большинстве случаев по физиологическому пути: гибель клеток → резорбция всего погибшего → репарация (восстановление) функции клеток.

Окончательный процесс репарации *in vivo* может быть реализован по типу:

а) регенерации, образования функционально активных клеток взамен погибших;

б) замещения погибших клеток фибробластами (процесс рубцевания);

в) биологической реакции компенсаторной гипертрофии, если речь идёт о парных органах. Биологическая функция эндозеологии, биологическая реакция воспаления реализует в этой последовательности биологический процесс резорбции. Воспаление – активный процесс удаления (резорбции) повреждённых, функционально замещаемых клеток и формирование облигатных условий для реализации биологического процесса репарации, всегда желательного путём регенерации. И если процессы репарации *in vivo* начнутся ранее окончания резорбции (воспаления), возникают реальные условия для формирования хронического деструктивного, воспалительного процесса, заболеваний разной этиологии, патогенеза и локализации.

Формирование в филогенезе структур сбора и утилизации эндогенных флогогенов, инфекционных патогенов in situ. По достижении первого уровня относительного «биологического совершенства», когда возможности дальнейшего развития одноклеточных были в основном исчерпаны, клетки спонтанно, физиологично начали формировать ранние ПС клеток. Далее на ступенях филогенеза сформированные ПС стали структурными и функциональными единицами всех органов и систем органов. Классическим примером ПС, с позиций структуры и функции, является ПС нефрона и сформированные из тысяч нефронов парные органы экскреции – почки [11]. Каждое из первичных ПС формировали одновременно три разных типа клеток:

1. специализированные клетки, которые определяют функцию ПС;

2. клетки эндотелия и гладкомышечные клетки, которые сформировали систему перфузии – локальные перистальтические насосы; далее они заложили основы лимфо-, гемолимфообращения и позже системы кровообращения;

3. клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ) заложили основы реализации на ступенях филогенеза трёх биологических функций: функции трофологии; биологической функции гомеостаза и функции эндозеологии с биологическими реакциями экскреции и воспаления.

Эти же клетки РСТ в ПС стали: а) запасать субстраты для наработки митохондриями энергии (синтез ма-

кроэргического АТФ) и б) формировать прогениторные клетки – стволовые клетки, специализированные в направлении дифференцировки в определённые типы клеток [12]. Эти клетки РСТ, в отличие от плюрипотентных клеток, уже имеют биомаркёры, которые отличают их от клеток иных типов. Происходило это путём депонирования жирных кислот (ЖК) в форме неполярных липидов – триглицеридов (ТГ) в «каплях» липидов в цитоплазме клеток РСТ.

Так на ступенях филогенеза в каждом из ПС, в каждой ткани, в органе и системе органов повсеместно сформировались кластеры клеток РСТ. Среди функционального разнообразия клеток наиболее ранними в филогенезе явились полифункциональные оседлые, резидентные макрофаги. Будучи в филогенезе наиболее ранними, макрофаги, утратили способность пролиферировать [13]. Они стали реализовать сбор и утилизировать *in situ* эндогенные флогогены большой мол. массы и экзогенные, инфекционные патогены. В сборе флогогенов и патогенов в рамках каждой из структур задействована система первично лимфо- обращения и далее гемолимфообращения.

Лимфатические сосуды на ступенях филогенеза сформировали клетки в ПС эритроцитов параллельно со становлением системы кровообращения для переноса неполярных ТГ. Происходило это с целью: а) реализации биологических функций трофологии, биологической функции гомеостаза, функции эндозеологии и б) формирования анатомических структур поздней в филогенезе системы врождённого и приобретённого иммунитета. Раннюю систему кровообращения на уровне ПС реализовали локальные перистальтические насосы (артериолы мышечного типа). Сердца – центрального насоса системы кровообращения, миллионы лет ещё не было, и система кровообращения в его отсутствие ещё миллионы лет оставалась незамкнутой.

Интимы артерий эластического типа – место сбора и утилизации in situ биологического «мусора» из внутрисосудистой среды. В процессе формирования одноклеточными ПС клеток, органов и систем органов клетки не изменили тех «привычек», которые они использовали ранее. Все клетки воспринимают единый пул межклеточной среды *in vivo* как внешнюю среду, выделяя в неё всё, что им перестаёт быть нужным. Далее лимфатическая система доносит все эндогенные флогогены и экзогенные патогены до пула клеток РСТ; во всех ПС клеток оседлые макрофаги утилизируют все эндогенные флогогены; экзогенные же патогены клетки РСТ проводят далее в лимфатические узлы. Это позднее в филогенезе структуры, которые реализуют биологические реакции врождённого и приобретённого иммунитета; это опять-таки биологическая функция эндозеологии, биологическая реакция воспаления, хотя можно это действие рассматривать и как реализацию биологической функции адаптации. Также поступает каждая из клеток и с локальным пулом миллионы лет незамкнутой системы кровообращения: все, что не нужно – в кровотоки.

Биологическая реакция воспаления – основная реакция и естественного (врождённого) иммунитета [14]. Уже во время проникновения в организм бактерии сталкиваются с первой линией обороны: это антимикробные пептиды (антибиотики млекопитающих) семейства дефензинов. Биологическую реакцию воспаления вызывают и продукты деградации бактерий: липополисахариды, липо-

пептиды, пептидогликаны, ДНК бактерий [15]. Продукты деградации эндогенных патогенов выявляет семейство toll-подобных рецепторов на плазматической мембране иммунокомпетентных клеток. Часть toll-подобных рецепторов (toll – погребальный звон) распознают изменения и в эпитопах эндогенных флогогенов [16]; реагируют они и на освобождение в плазму крови белков теплового шока [17], семейства шаперонов [18].

Клетки всех органов, всё, что перестало быть необходимым, все катаболиты, формируемые клетками эндосомы, а также содержимое цитоплазмы клеток при гибели их по типу некроза (цитоллиза) освобождается в локальный пул внутрисосудистой системы. Миллионы лет внутрисосудистая среда была замкнутой и сообразалась с единым пулом межклеточной среды. Миллионы лет в системе кровообращения функционировали только локальные перистальтические насосы. Они сформировали ранний в филогенезе дистальный отдел артериального русла: это артериолы мышечного типа, интимы в стенке артериол они не имеют. Миллионами лет позднее, на ступенях филогенеза сформировались артерии эластического типа; они сформировали проксимальный отдел современного артериального русла. Вместе с перистальтическими локальными насосами они осуществляли функцию замкнутой системы кровотока.

Образование сердца как центрального насоса и замкнутой системы кровообращения произошло, вероятно, на поздних ступенях филогенеза. Иницирующим фактором формирования замкнутого кровообращения, мы полагаем, явилось становление биологической функции локомоции, движения за счёт реципрокного сокращения поздних, поперечнополосатых, скелетных миоцитов и синцития кардиомиоцитов. На вопрос, всё ли на ступенях филогенеза происходило согласно принципу «изначальной целесообразности», можно ответить нет.

Не в полной мере обоснованным являются, порой, попытки авторов сопоставить функцию биологических организмов с машиной; общего между ними не столь уж много. При конструировании машины изначально изготавливают чертежи и определяют хотя бы то, для чего конструкция предназначена. В глубинах же океана, в «коацерватном бульоне», когда источником органических молекул являлись «черные курильщики – вулканы», в полной темноте трудно было определить, к построению чего же можно приступить. Реальными были только физико-химические параметры органических молекул, электролиты и возможность осзания молекулами друг друга в поисках локальных мест аффинности – будущего взаимодействия. Можно полагать, что на поздних ступенях филогенеза при формировании замкнутой системы кровообращения пул сбора и утилизации *in situ* биологических катаболитов расположился рядом, в поздней на ступенях филогенеза интиме артерий эластического и мышечно-эластического типа.

Так, *in vivo* на поздних ступенях филогенеза интиме артерий эластического типа стала местом сбора и утилизации *in situ* всего разнообразия эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов, выводимых из замкнутого пула кровотока. Казалось бы, излагаемое содержит элементы новизны; в то же время ещё в 1895 г. сотрудники лаборатории Р. Коха, желая получить генерализованное поражение органов туберкулёзом, вводили взвесь палочки Коха в вену экспериментальным животным. Общего инфицирования *in vivo* не получилось; все бактерии

оказались собраны в интиме артерий эластического типа, фиксированы на матриксе интимы и утилизированы клетками РСТ, полифункциональными, оседлыми макрофагами *in situ*.

Так же, за работами с холестерином, которые проведены Н.Н. Аничковым и соавт., мы с опозданием вспоминаем эксперименты А.И. Игнатовского [19]. В них кормление травоядных кроликов плотоядной пищей (мясом) формировало клиническую картину атеросклероза и атероматоз интимы артерий эластического типа. То же самое происходит и в клинике у травоядного в филогенезе вида *Homo sapiens*, но с плотоядным прошлым в океане, когда пациент начинает злоупотреблять мясной пищей [20]. Ведь плотоядным (*Carnivores*) Человек разумный является только в прошлом; в настоящем же филогенезе он травоядный (*Herbivores*), но никак не всеядный (*Omnivores*); таких видов природа не создавала. И сбор эндогенных флогогенов, экзогенных патогенов в интиме артерий эластического и смешанного типов является активным, векторным процессом [21]; представление о пассивной инфильтрации - это *nonsense*.

Активный сбор, утилизация в реакции воспаления флогогенов и патогенов в интиме. Эндогенными флогогенами являются и органоспецифические ферменты (АСТ, АЛТ, креатинкиназа, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза - γ -ГТ и ЛДГ). В условиях афизиологичного цитоллиза при вирусной инфекции, нарушения биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция и формирования гипоксии в клетках ферменты истекают в кровоток из цитоплазмы. Как эндогенные флогогены они далее активно перенесены в интиме артерий эластического типа, в пул сбора и утилизации эндогенных флогогенов *in situ* при реализации реакции воспаления. Кроме дипептидилкарбокисептидаз, в крови ферментов протеолиза нет; нет и физико-химических условий для их активности.

Все флогогены, которые в биологической реакции воспаления оказываются в интиме, являются эндогенными, «своими» молекулами и перед выведением из крови их подвергают физиологичной денатурации. Эту функцию в замкнутом пуле плазмы крови исполняют постоянно освобождаемые из костного мозга нейтрофилы; клетки реализуют свойственную им биологическую реакцию «респираторного взрыва» [22]. В реакции, которую катализирует миелопероксидаза, нейтрофилы усиливают образование активных форм кислорода (АФК); их предназначение – формирование патологических эпитопов на поверхности эндогенных флогогенов (макромолекул белка) в процессе физиологичной их денатурации. В составе липопротеинов (ЛП) АФК реализуют и перекисное окисление жирных кислот (ЖК) в форме липидов. Нейтрофилы, синтезируя АФК, формируют в эндогенных молекулах афизиологичные эпитопы, распознавая которые toll-подобные 4-рецепторы определяют как физиологично денатурированные молекулы, запуская активный процесс выведения их из плазмы крови в интиме артерий, в пул сбора и утилизации *in situ* эндогенных флогогенов и экзогенных, порой инфекционных патогенов. Денатурация в кровотоке макромолекул белка путём окисления АФК является первым этапом активированного сбора и далее утилизации их в интиме артерий путём биологической реакции воспаления.

Активированное удаление эндогенных флогогенов, экзогенных патогенов из замкнутого внутрисосудистого русла происходит в несколько этапов:

- физиологичная денатурация эндогенных флогогенов (формирование афизиологичных эпитопов) путём воздействия активных форм O_2 ;

- выявление денатурированных молекул при действии toll-подобных рецепторов иммунокомпетентных клеток;

- биологическая реакция опсонизации, действие компонентов комплемента в целях оптимизации активированного выведения флогогенов и патогенов [23];

- биологическая реакция клатринового (активированного) трансцитоза (эндо→ экзоцитоза) через молослой эндотелия в интиму артерий;

- активация реакции трансцитоза эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов в интиму путём повышения артериального давления (АД) в позднем в филогенезе проксимальном отделе артериального русла при активации биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации.

Система комплемента – комплекс протеинов, функционально единого каскада протеинов плазмы крови. Реализуют они биологическую функцию эндозеологии, биологическую реакцию воспаления как систему гуморальной защиты организма от экзогенных инфекционных протеинов, бактерий и вирусов. Система комплемента осуществляет комплекс реакций опсонизации в биологической реакции воспаления, в системе врождённого и приобретённого иммунитета, перед тем как вывести из кровотока в интиму и утилизировать *in situ* все эндогенные флогогены и экзогенные патогены, поддерживая «чистоту» внутрисосудистого и единого пулов межклеточной среды.

Образование и поддержание функции эндо- и экзоцитоза (трансцитоза) [24] обеспечивает синтез специфичного протеина кавеолина. Это интегральный протеин плазматической мембраны клеток, в том числе и монослой эндотелия с двумя глобулярными доменами. В мембране его сдерживают ассоциированные на С-конце белка молекулы пальмитиновой ЖК. Кавеолы задействованы в передаче клетками регуляторных сигналов в биологической реакции эндоцитоза; в онкогенезе; в инфицировании клеток патогенами. Кавеолярный трансцитоз задействован в реализации биологической функции эндозеологии, биологической реакции воспаления.

Особую роль в инициации, в регуляции биологической реакции воспаления играет система гуморальных медиаторов — цитокинов [25]; идентифицировано более 50 цитокинов, иницирующие факторы роста иммунокомпетентных клеток и РСТ [26]. Семейство цитокинов включает как про-, так и противовоспалительные гуморальные медиаторы цитокины: концентрация их в кровотоке быстро возрастает в десятки раз. Регуляторами биологической реакции воспаления являются также хемокины [27], молекулы адгезии клеток, белки острой фазы и семейство факторов роста [28]. Молекулы адгезии клеток включают семейства иммуноглобулинов, селектины, интегрины, аднексины и т.д.; все они являются активными участниками биологической реакции воспаления. Гуморальные медиаторы иницируют ассоциацию иммунокомпетентных клеток крови на поверхности монослой эндотелия артерий эластического типа, затем обеспечивают выход клеток в очаг воспаления путём *perdia pedesis*. Гуморальные медиаторы (протеазы) запускают систему свертывания крови, реакции фибринолиза, активируют систему комплемента, дегрануляцию лейкоцитов [29]. Ранними в филогенезе медиа-

торами биологической реакции воспаления являются и эйкозаноиды, синтез которых осуществляют клетки из экзогенных эссенциальных ЖК.

В клинике же и по настоящее время активированный сбор в интиму эндогенных флогогенов, инфекционных патогенов и выведение из крови в интиму, в очаг физиологичного воспаления многих видов иммунокомпетентных клеток определяют неподобающим словом – инфильтрация. Накопление в кровотоке как эндогенных флогогенов, так и экзогенных патогенов в физиологичном стремлении активировать позднюю в филогенезе биологическую реакцию трансцитоза с уровня сосудодвигательного центра инициирует повышение АД в проксимальном отделе артериального русла, нарушает гидродинамическое давление в дистальном отделе артериол мышечного типа биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция. Биологическая реакция воспаления реализует одновременно два разнонаправленных синдрома: а) синдром системного противовоспалительного ответа и б) синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [30].

Реализация биологической реакции воспаления в интиму артерий. Поскольку биологическая реакция трансцитоза активна в обоих направлениях, выведенные флогогены (патогены) в матриксе необратимо связывают гликозаминогликаны интимы. Молекулы состоят из повторов кластеров, которые являются, в частности, остатками D-глюкуроновой кислоты и сульфатированных ацетилированных, ацилированных аминсахаров. *In vivo* глюкозаминогликаны ковалентно связаны с молекулами протеогликанов. Небольшое число ранних в филогенезе полифункциональных оседлых, резидентных макрофагов в интиму реализуют столь же ранний на ступенях филогенеза вариант внеклеточного пищеварения. Макрофаги выводят в матрикс интимы протеолитические ферменты – матричные металлопротеиназы-9.

Это семейство Zn-зависимых эндопептидаз; они призваны осуществлять деструкцию матрикса и освободить связанные флогогены и патогены. Далее путём биологической реакции эндоцитоза макрофаги поглощают все освобожденные флогогены, патогены и компоненты структуры матрикса [31]. В лизосомах оседлые макрофаги полностью утилизируют флогогены, патогены до олигопептидов, гидролизуют все липиды - эфиры ЖК, в том числе и холестериновые эфиры полиеновых ЖК (поли-ЭХС). Гладкомышечные клетки меди артерий эластического типа далее изменяют фенотип. Из сократительных, они становятся секреторными и, реализуя биологическую реакцию пролиферации, восстанавливают протеогликаны матрикса интимы и гладкомышечные клетки меди. Фактором, который физиологично активирует пролиферацию клеток *in vivo*, является аполипопротеин(а). Апо(а) в составе ЛП(а) (в ЛП низкой плотности) векторно доставляет ко всем клеткам, которые реализуют биологическую реакцию пролиферации, дополнительное количество экзогенных, эссенциальных ПНЖК. Без этого сформировать новые плазматические мембраны делящихся клеток невозможно.

Полифункциональные, резидентные макрофаги, эффективно реализуя биологическую функцию эндозеологии, биологическую реакцию воспаления, постоянно поддерживают «чистоту» межклеточной среды многоклеточного организма [32]. Полифункциональные макрофаги интимы немногочисленны, однако функции их достаточно для утилизации в интиму *in situ* всего

физиологического количества эндогенных флогенов и экзогенных патогенов. В ситуациях, когда катаболиты, которые при активации биологической реакции трансцитоза скапливаются в интимае, функциональных возможностей макрофагов становится явно недостаточно, макрофаги начинают синтез биологических медиаторов – хемоаттрактантов. Макрофаги по градиенту концентрации этих медиаторов иницируют активированное проникновение из кровотока в интиму моноцитов [33].

Освобожденные из костного мозга моноциты именуют «рекрутами»; в разных тканях и серозных полостях они призваны исполнять несколько разные функции [34]. В интимае артерий эластического типа, после нескольких дней активной специализации, моноциты становятся моноцитами → макрофагами и начинают утилизировать *in situ* биологические катаболиты – флогены и патогены [35]. Казалось бы, все проходит физиологично, но «дьявол кроется в мелочах» [36]. Моноциты → макрофаги, войдя в интиму, не экспрессируют синтез всего-то одного фермента; это кислая гидролаза полиеновых ЖК, которые этерифицированы спиртом холестерина (ХС) [37]. При анализе ЖК в атероматозной массе липидов в интимае артерий, можно идентифицировать массу ЖК с длиной не более С17 в форме эфиров со спиртом ХС. Если же проанализировать положение в катаболитах ЖК двойных связей, можно понять, что это частично катаболизированные ω -3 и ω -6 ПНЖК в форме поли-ЭХС. Получается, что столь необходимые клеткам с ранних ступеней филогенеза эссенциальные ПНЖК, которые являются облигатными для клеток как субстрат для синтеза биологически активных эйкозаноидов, утилизированы *in situ* в интимае артерий при реализации биологической реакции воспаления поздними на ступенях филогенеза моноцитами → макрофагами [38].

Участие в биологической реакции воспаления столь большого количества функционально разных клеток требует постоянного обеспечения их ЖК, субстратами для выработки митохондриями энергии. На ступенях филогенеза функция вектора направленного переноса ЖК к клеткам, которые реализуют биологическую функцию воспаления, исполняет специфичный С-реактивный белок (СРБ) в форме пентамера. Биологическая функция апо(а) и СРБ подробно описана нами ранее [39]. В нескольких словах: специфичным физико-химическим параметром СРБ является на порядки более высокая аффинность к одному из фосфолипидов – к лизофосфатидилхолину.

При действии ассоциированной с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфолипазы A_2 в полярном монослое олеиновых ЛПОНП фермент нарабатывает лизофосфатидилхолин. С последним связывается СРБ; перекрывая физиологичный апоЕ/В-100 лиганд в олеиновых ЛПОНП, СРБ сам становится лигандом. СРБ переадресует поток ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП в первую очередь к клеткам, которые реализуют биологическую реакцию воспаления. При этом все клетки, задействованные в реализации воспаления, выставляют на мембрану специфичные рецепторы к СРБ. При действии СРБ порой в интимае артерий перегруженные ТГ макрофаги становятся похожими на пенные (лаброциты), формируя в интимае «липидные пятна» [40]. Содержание СРБ пентамера в плазме крови при активации биологической реакции воспаления повышается порой на порядки.

Афизиологичное исполнение биологической функции эндоэкологии биологической реакции воспаления – основа атероматоза. Анализ биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления, процесса становления синдрома атероматоза даёт возможность понять, что атеросклероз – это патология, состоящая из нарушений физиологичных функций, атероматоз же – патология с ясно выраженной морфологической, деструктивной составляющей. Рассмотрим эти процессы схематично, по этапам.

1. Согласно филогенетической теории общей патологии, вид *Homo sapiens* является не всеядным (*Omnivores*), природа таких видов не создавала, а травоядным (*Herbivores*), но с плотоядным (*Carnivores*) прошлым. Травоядный вид *Человек разумный* может физиологично поедать мясную пищу; однако количество её ограничено особенностями переноса ЖК у травоядных видов в форме ТГ в составе ЛПОНП в кровотоке ко всем клеткам; *Homo sapiens* вид - плотоядный в прошлом и травоядный в настоящем.

2. Травоядные виды основное количество полученной с пищей глюкозы используют в синтезе гепатоцитами ω -9 С18:1 олеиновой ЖК; этерифицируют её в олеиновые ТГ, и апоВ-100 структурирует эти ТГ в состав олеиновых ЛПОНП, освобождая их в кровоток. Далее физиологичная постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) активно гидролизует часть олеиновых ТГ, иницируя формирование апоЕ/В-100 лиганда. Связываемая лигандные олеиновые ЛПОНП своими рецепторами, все клетки поглощают олеиновые ЛПОНП. У травоядных видов образования олеиновых ЛПОНП в крови не происходит.

3. Когда в пище травоядных в филогенезе пациентов с плотоядным прошлым количество мясной пищи превышает физиологичные возможности *in vivo*, гепатоциты всю экзогенную С16:0 пальмитиновую ЖК этерифицируют в пальмитиновые ТГ, далее апоВ-100 формирует пальмитиновые ЛПОНП и клетки секретируют их в кровоток. В крови:

а) постгепариновая ЛПЛ медленно гидролизует не оптимальные для нее субстрат - пальмитиновые ТГ в одноимённых ЛПОНП;

б) формирования апоЕ/В-100 лиганда в пальмитиновых ЛПОНП не происходит и

в) большинство пальмитиновых ЛПОНП превращаются в одноимённые ЛПОНП → ЛПНП. Именно пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП увеличивают в плазме крови содержание ХС-ЛПНП. Пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП столь же медленно формируют и апоВ-100 лиганд, блокируя поглощение клетками ЛПОНП → ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза со всеми переносимыми ими эссенциальными ПНЖК в форме поли-ЭХС.

4. В результате нарушения биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии формируется синдром атеросклероза. Он включает:

а) дефицит эссенциальных ω -6 и ω -3 ПНЖК и компенсаторный синтез клетками афизиологичных эйкозаноидов (простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены) с нарушением многих реакций метаболизма, биологических реакций метаболизм ↔ микроциркуляция;

б) нарушение функции интегральных протеинов плазматической мембраны при отсутствии ПНЖК и нарушении синтеза наименее гидрофобных, заряженных аминокислотных липидов;

в) нарушение функционального взаимодействия клеток *in vivo*, в частности агрегации тромбоцитов, системы свёртывания крови и

г) формирование выраженной гиперлипопротеинемии, чаще типа IIб.

5. Если избыточное потребление мясной пищи пациентами будет продолжаться, постепенно, вслед за повышением в плазме крови содержания ТГ и ХС-ЛПНП, последует компенсаторное увеличение содержания в плазме крови апоС-III кофермента и синтез гепатоцитами более оптимальной для гидролиза пальмитиновых ТГ печёночной триглицеролгидролазы. Если потребление мясной пищи станет выражено афизиологичным, в крови увеличится содержание апоВ-48 как тест подключения к переносу клеткам от энтероцитов больших количеств пальмитиновой ЖК в составе хиломикрон. Апогеем нарушения переноса ЖК при питании пациента-мясоеда станет формирование гиперлипопротеинемии (ГЛП) типа V, выявляемой при проведении электрофореза ЛП.

6. Формирование атеросклероза и выраженное «замусоривание» внутрисосудистого пула межклеточной среды безлигандными пальмитиновыми ЛПОНП+ЛПНП активирует биологическую функцию эндозеологии и биологическую реакцию воспаления. Все клетки, которые вовлечены в реализацию биологической функции эндозеологии, начинают сбор эндогенных флогогенов (безлигандных пальмитиновых ЛПОНП+ЛПНП) и утилизацию их *in situ* в интима артерий эластического типа. Пока количество эндогенных флогогенов не превышает способность оседлых макрофагов их утилизировать, всё происходит физиологично.

Когда же возможностей немногочисленных оседлых макрофагов, которые неспособны пролиферировать, оказывается недостаточно, макрофаги «засыпают» в интиму моноциты→макрофаги гематогенного происхождения. Именно они, неспособные экспрессировать синтез кислой гидролазы эфиров холестерина, начинают формировать атероматозные массы липидов в интима артерий, только частично исполняя катаболизм ПНЖК, этерифицированы ХС в форме поли-ЭХС. Роль одноатомного, вторичного, циклического спирта ХС при формировании атероматоза интимы артерий является явно пассивной [41].

Стремление клиницистов нормализовать реакции переноса, поглощения клетками и метаболизма ЖК, контролировать состояние ГЛП, предотвратить формирование атеросклероза, атероматоза и ишемической болезни сердца (ИБС) вполне объяснимо, но и сам пациент должен «участвовать» в сохранении своего здоровья. Клиницисты, определяя в динамике тесты клинической биохимии, такие как содержание ТГ→ХС-ЛПНП→апоС-III→апоВ-48→ГЛП типа V, могут объективно оценить характер питания пациента, не опираясь только на показания пациента - «мясоеда» [42].

Одновременно каждому пациенту важно прочувствовать, что в настоящем он травояден и только в прошлом, при жизни в океане, реально был, да и то не мясоедом, а рыбоедом; мясоедом вид *Homo sapiens* никогда не был [43]. Каковыми бы ни были врождённые нарушения, которые у отдельных пациентов способствуют формированию ИБС, нормализация биологической функции питания (трофологии), биологической реакции экзотрофии является основополагающим условием, которое понизит активность биологической функции эндозеоло-

гии, биологической реакции воспаления, предотвратит формирование атеросклероза и атероматоза интимы артерий эластического типа. Можно полагать, что длительный период назначения пациентам статинов в целях первичной профилактики атеросклероза, атероматоза и ИБС, мы уже окончательно «проехали».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 4-6, 8-18, 20-21, 23-24, 26-29, 31-34, 36-38, 40-41 см. REFERENCES)

3. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.
7. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления. *Биохимия*. 2007; 72(6): 733 – 46.
19. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. *Архив внутренней медицины*. 2017; 6: 407 – 12.
22. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Б.Б. *Окислительный стресс*. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика»; 2001.
25. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление – миф или реальность? *Вестник Российской академии наук*. 2004; 74(3): 219 – 27.
30. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(6): 557 – 68.
35. Нозадзе Д.Н., Рвачева А.В., Казначеева Е.И., Сергиенко И.В. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 3: 25 – 36.
39. Титов В.Н., Осипов С.Г. *Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот*. М.: Издательство Фонд «Клиника XXI века»; 2004.
42. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени переедания травоядным в филогенезе *Homo Sapiens* (пациентом) плотоядной, мясной пищи. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(6): 324 – 32.
43. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Роль избыточного количества мясной пищи в патогенезе атеросклероза и атероматоза у животных и человека. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6(2): 174 – 87.

REFERENCES

1. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit. Care Med.* 2010; 38(2): 26 – 34.
2. Marshal J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.* 2001; 29(7 Suppl): S99-106.
3. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektsiy]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
4. Novoseltsev V.N., Novosel'tseva Zh.A. Health, homeostasis and longevity. *Adv. Gerontol.* 2011; 24(4): 553 - 62.
5. Ramsay D.S., Woods S.C. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol. Rev.* 2014; 121(2): 225-47.
6. Tkachenko E.I. Nutrition, human endoecology, health, diseases. Current views on their relations. *Ter. Arkh.* 2004; 76(2): 67 - 71.
7. Kulinskiy V.I. Biochemical aspects of inflammation. *Biokhimiya*. 2007; 72(6): 733 – 46. (in Russian)
8. Campbell L.A., Rosenfeld M.E. Infection and atherosclerosis development. *Arch. Med. Res.* 2015; 46(5): 339 - 50.
9. Gluckman P.D., Hanson M.A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004; 305(5691): 1733 - 6.
10. Ellison P.T. Evolutionary perspectives on the fetal origins hypothesis. *Am. J. Hum. Biol.* 2005; 17(1): 113 - 8.
11. de Vivar Chevez A.R., Finke J., Bukowski R. The role of inflammation in kidney cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 816: 197 - 234.
12. Fujiwara N., Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr. Drug. Targets. Inflamm. Allergy*. 2005; 4(3): 281 - 6.

13. Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010; 327(5966): 656 - 61.
14. Esche C., Stellato C., Beck L.A. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(4): 615 - 28.
15. Soriani A., Stabile H., Gismondi A., Santoni A., Bernardini G. Chemokine regulation of innate lymphoid cell tissue distribution and function. *Cytokine. Growth. Factor. Rev.* 2018; 42: 47 - 55.
16. Lim K.H., Staudt L.M. Toll-like receptor signaling. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2013; 5(1): a011247.
17. Hoang M., Potter J.A., Gysler S.M., Han C.S., Guller S., Norwitz E.R., Abrahams V.M. Human fetal membranes generate distinct cytokine profiles in response to bacterial Toll-like receptor and nod-like receptor agonists. *Biol. Reprod.* 2014; 90(2): 39 - 46.
18. Sokol C.L., Luster A.D. The chemokine system in innate immunity. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2015; 7(5): a016303.
19. Gasanov M.Z., Batyushin M.M., Terentyev V.P. Professor A.I. Ignatovsky as the founder of the theory of atherosclerosis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2017; 6: 407 - 12. (in Russian)
20. Zhou Q., Jiang Z.K., Gui S.Y., Wang Y. Association of aorta intima permeability with myosin light chain kinase expression in hypercholesterolemic rabbits. *Mol. Cell. Biochem.* 2011; 347(1-2): 209-15.
21. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J.* 2010; 74(2): 213 - 20.
22. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova B.B. *Oxidative stress. [Okislitel'ny stress]*. Moscow: MAIK «Nauka/Interperiodika»; 2001. (in Russian)
23. Nonaka M. Evolution of the complement system. *Subcell. Biochem.* 2014; 80: 31 - 43.
24. Botham K.M., Wheeler-Jones C.P. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 52(4): 446-64.
25. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. Systemic inflammation - myth or reality? *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2004; 74(3): 219 - 27. (in Russian)
26. de Vries E.E., van den Munckhof B., Braun K.P., van Royen-Kerkhof A., de Jager W., Jansen F.E. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 63: 177 - 90.
27. Soriani A., Stabile H., Gismondi A., Santoni A., Bernardini G. Chemokine regulation of innate lymphoid cell tissue distribution and function. *Cytokine. Growth. Factor. Rev.* 2018; 42: 47 - 55.
28. Lambertsen K.L., Biber K., Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2012; 32(9): 1677 - 98.
29. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., di Sciacca R., Pinto A., Licata G. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Curr. Pharm. Des.* 2008; 14(33): 3574 - 89.
30. Chereshev V.A., Cheresheva M.V. Immunological mechanisms of local inflammation. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13(6): 557 - 68. (in Russian)
31. Wang L., Wei C., Deng L., Wang Z., Song M., Xiong Y., Liu M. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2018; 27(6): 1653 - 65.
32. Swirski F.K., Robbins C.S., Nahrendorf M. Development and function of arterial and cardiac macrophages. *Trends. Immunol.* 2016; 37(1): 32 - 40.
33. Kim D., Haynes C.I. Neutrophil chemotaxis within a competing gradient of chemoattractants. *Anal. Chem.* 2012; 84(14): 6070 - 8.
34. Chanput W., Mes J., Vreeburg RA, Savelkoul HF, Wichers HJ. Transcription profiles of LPS-stimulated THP-1 monocytes and macrophages: a tool to study inflammation modulating effects of food-derived compounds. *Food. Funct.* 2010; 1(3): 254 - 61.
35. Nozadze D.N., Rvacheva A.V., Kaznacheeva E.I., Sergienko I.V. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaque. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012; 3: 25 - 36. (in Russian)
36. Sekiya M., Osuga J., Igarashi M., Okazaki H., Ishibashi S. The role of neutral cholesterol ester hydrolysis in macrophage foam cells. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18(5): 359 - 64.
37. Fernandez-Ruiz I., Puchalska P., Narasimhulu C.A., Sengupta B., Parthasarathy S. Differential lipid metabolism in monocytes and macrophages: influence of cholesterol loading. *J. Lipid. Res.* 2016; 57(4): 574 - 86.
38. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 20(1): 17 - 28.
39. Titov V.N., Osipov S.G. Atherosclerosis. The role of endogenous inflammation, acute phase proteins and fatty acids. [*Ateroskleroz. Rol' endogennoy vospaleniya, belkov ostroy fazy i ghirmyh kislot*]. Moscow: Izdatel'stvo Fond «Klinika XXI veka»; 2004. (in Russian)
40. Bian F., Yang X., Zhou F., Wu P.H., Xing S., Xu G., Li W., Chi J. C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10): 2671 - 84.
41. Packard R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008; 54(1): 24-38.
42. Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminnaya V.I., Alchinova I.B. Methods of clinical biochemistry in an objective assessment of the degree of overeating of herbivorous in the phylogeny of Homo Sapiens (patients) carnivorous, meat food. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(6): 324 - 32. (in Russian)
43. Titov V.N., Rozhkova T.A., Kaminskaya V.I. The role of excessive amounts of meat in the pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis in animals and humans. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6(2): 174 - 87. (in Russian)

Поступила 01.10.18

Принята к печати 15.10.18