

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.13-004.6-092

Рожкова Т.А., Титов В.Н., Каминная В.И.

АТЕРОСКЛЕРОЗ И АТЕРОМАТОЗ — ДВА ЭТИОЛОГИЧЕСКИ РАЗНЫХ АФИЗИОЛОГИЧНЫХ ПРОЦЕССА ПРИ ЕДИНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ. АТЕРОМАТОЗ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Москва

На ступенях филогенеза сформировались, мы полагаем, 7 биологических функций: 1) биологическая функция трофологии; 2) гомеостаза; 3) эндоэкологии; 4) адаптации; 5) продолжения вида; 6) локомоции и 7) когнитивная, включая интеллект. Функцию трофологии (питания) реализуют две биологические реакции: экзотрофии — внешнего и эндотрофии — внутреннего питания. Функция эндоэкологии не допускает превышения верхнего предела физиологического интервала ни одним из субстратов, катаболитов и эндогенных флогенов. Реализуют её две биологические реакции — экскреции и воспаления. Этиологические факторы атеросклероза следующие.

*Олеиновая мононенасыщенная жирная кислота (МЖК) в химических реакциях намного активнее, чем пальмитиновая. В океане все животные были плотоядными (рыбоядными); через миллионы лет жизни на суше вид *Homo sapiens* вынужденно стал травоядным. Основная роль в формировании травоядных животных принадлежит инсулину; гормон, регулируя в первую очередь метаболизм ЖК, экспрессирует превращение всей эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) в олеиновую МЖК. Поздний в филогенезе инсулин не может инициировать превращение экзогенной пальмитиновой НЖК пищи в олеиновую МЖК. При действии инсулина *in vivo* формируется активный олеиновый вариант метаболизма ЖК; вне действия инсулина — пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. В океане синтез активных эйкозаноидов происходит из ω -3 полиеновых ЖК (ПНЖК); на суше её нет. Основа патогенеза атеросклероза — поедание филогенетически травоядным *Homo sapiens* большого количества плотоядной (мясной) пищи. Это формирует дефицит в клетках ПНЖК, блокируя их биодоступность. В инициированном инсулином переносе к клеткам олеиновых триглицеридов (ТГ) в олеиновых апоЕ/В-100 липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и поглощении их клетками липопротеины низкой плотности (ЛПНП) не образуются. Перенос же пальмитиновых ТГ в ЛПОНП блокирован при медленных процессах превращения пальмитиновых ЛПОНП в ЛПНП, ретенционном накоплении в крови ЛПНП, ХС-ЛПНП. Только частичная утилизация моноцитами безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, которая происходит в интима артерий эластического типа, формирует атероматоз. Атероматозные массы интимы — это в первую очередь промежуточные катаболиты ПНЖК; их клетки не смогли поглотить путем апоВ-100-эндоцитоза в составе ЛПНП. Атеросклероз, гиперлипотеинемия, высокое содержание в крови ЛПНП (ХС-ЛПНП) и дефицит в клетках ПНЖК — нарушение функции трофологии; атероматоз интимы артерий — только частичная реализация функции эндоэкологии.*

Ключевые слова: атеросклероз; атероматоз; инсулин; биологические функции; ХС-ЛПНП; интима артерий.

Для цитирования: Рожкова Т.А., Титов В.Н., Каминная В.И. Атеросклероз и атероматоз — два этиологически разных афизиологических процесса при едином патогенезе. Атероматоз и патогенетическая роль инсулина. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(12): 708-718. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-708-718>

Rozhkova T.A., Titov V.N., Kaminnaya V.I.

THE ATHEROSCLEROSIS AND ATHEROMOTOSIS AS TWO ETIOLOGICALLY DIFFERENT APHYSIOLOGICAL PROCESSES AT SINGLE PATHOGENESIS. ATHEROMOTOSIS AND PATHOGENETIC ROLE OF INSULIN

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

It is supposed that at stages of phylogenesis seven biological functions was developed: 1) biological function of trophology; 2) homeostasis; 3) endoecology; 4) adaptation; 5) continuation of species; 6) locomotion; 7) cognitive function, including intellect. The function of trophology (feeding) is implemented by two biological reactions: exophilia - external feeding and endophilia - internal feeding. The function of endoecology prevents exceeding of upper limit of physiological interval by no substrate, catabolites and endogenous phlogogens. It is implemented by two biological functions: excretion and inflammation. The etiological factors of atherosclerosis are the following ones.

*The oleic mono-saturated fatty acid in chemical reactions is by far more active than palmitic fatty acid. In the ocean, all animals were carnivorous (piscivorous); species *Homo Sapiens*, in millions of years of life on dry land, forcedly became a herbivorous one. The main role in development of herbivorous animals belongs to insulin; the hormone regulating in the first-place metabolism of fatty acids, expresses transmutation of all endogenously synthesized from glucose palmitic saturated fatty acid in oleic mono-saturated fatty acid. The late in phylogenesis insulin can't initiate transmutation of exogenous palmitic saturated fatty acid of food*

into oleic mono-saturated fatty acid. Under effect of insulin in vivo an active oleic type of metabolism of fatty acids is developed; and outside if effect of insulin palmitic type of metabolism of fatty acids is developed. In the ocean, synthesis of active eicosanoids occurs from ω -3 polyene fatty acids; there is no such fatty acids in dry land. The basis of pathogenesis of atherosclerosis is feeding of large amount of carnivorous (meat) food by phylogenetically herbivorous Homo Sapiens. This way a deficiency of palmitic saturated fatty acids in cells if developed blocking their bio-accessibility. The lipoproteins of low density are not developed in the initiated by insulin transfer of oleic triglycerides to cells in oleic apoE/B-100 lipoproteins of very low density and their absorption by cells. The transfer of triglycerides into lipoproteins of very low density is blocked under slow processes of transmutation of palmitic lipoproteins of very low density into lipoproteins of low density, retention cumulation of lipoproteins of low density in blood. Only because of partial utilization by monocytes of non-ligand palmitic lipoproteins of very low density \rightarrow lipoproteins of low density that occurs in the intima of arteries of elastic type, atheromatosis is developed. The atheromatosis masses of intima are first of all interim catabolites of polyene fatty acids; the cells could not to absorb them by apoB-100-endocytosis in the content of lipoproteins of low density. The atherosclerosis, hyperlipoproteinemia, high content of lipoproteins of low density in blood and deficiency of polyene fatty acids in cells are a result of disorder of trophology function; the atheromatosis of arteries is only partial implementation of endoecology function.

Key words: atherosclerosis; atheromatosis; insulin; biological functions; lipoproteins of low density; intima of arteries

For citation: Rozhkova T.A., Titov V.N., Kaminaya V.I. The atherosclerosis and atheromatosis as two etiologically different aphysiological processes at single pathogenesis. Atheromatosis and pathogenetic role of insulin. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (12): 708-718. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-708-718>*

For correspondence: Rozhkova T.A., candidate of medical sciences, researcher. e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 01.06.2017
Accepted 15.06.2017

Новые времена, новые специалисты, теории, иные воззрения на медицину, единение её с общей биологией, на этиологию и патогенез заболеваний, порождают мысли о необходимости формирования после клеточной теории Р. Вирхова новой теории общей патологии. Наиболее часто эти мысли возникают при рассмотрении в филогенезе различия этиологических факторов и единения патогенеза метаболических пандемий, болезней «цивилизации»; они широко распространены в популяциях развитых стран мира. Мы выделяем [1] 7 метаболических пандемий, это: 1) атеросклероз и атероматоз; 2) метаболическая, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ); 3) синдром резистентности к инсулину (ИР); 4) метаболический синдром; 5) ожирение; 6) неалкогольная жировая болезнь печени и 7) эндогенная гиперурикемия. Различия их определены специфичностью этиологических факторов, которые сформировались на ступенях филогенеза при единении патогенеза этих афизиологичных процессов. Специалисты ВОЗ не все метаболические пандемии рассматривают как нозологические формы заболевания, а только системные, этиологически специфичные, широко распространенные нарушения метаболизма *in vivo*.

При всех метаболических пандемиях, исключая эндогенную гиперурикемию, *in vivo* происходит нарушение (на уровне организма) метаболизм жирных кислот (ЖК). Одновременно они затрагивают: а) функции клеточных структур; б) регуляторные и в) энергетические основы метаболизма ЖК в фило- и онтогенезе. Этиологические факторы метаболических пандемий сформировались последовательно на ступенях филогенеза. Если частота неинфекционного, афизиологичного процесса в популяции превышает 5—7%, этиологическую основу его, мы полагаем, составляет нарушение биологических функций и биологических реакций. Вероятно, следующей после целлюлярной (клеточной) теории Р. Вирхова биологи-

чески обоснованно станет филогенетическая теория общей патологии.

Нет ничего более сложного, чем менять сложившиеся представления людей, даже в том случае, если они неверны. Это же касается и терминологии; в научных работах, порой, термины начинают вести самостоятельную жизнь; часто это не соответствует тем смысловым представлениям, которые в них исследователи заложили изначально. Со времен У. Гарвея мы уже 400 лет говорим и будем говорить «сердечно-сосудистая система», однако как только мы начинаем обсуждать регуляцию кровообращения и его патологию *in vivo*, рационально сразу вспоминать, что на ступенях филогенеза сформировалась сосудисто-сердечная система. Такие же метаморфозы происходят и с терминами «атеросклероз» и «атероматоз». Можно одинаково часто прочесть об атеросклерозе коронарных артерий и атероматозе интимы артерий эластического типа. Каково же реальное различие смыслового, филогенетического, патофизиологичного значения понятий атеросклероз и атероматоз? В чем состоит формирование специфичных, разных этиологических факторов атеросклероза и атероматоза на ступенях филогенеза, в каких тканях локализованы эти афизиологичные (физиологичные?) процессы, какова их последовательность, чем обусловлена общность их патогенеза? И как более обоснованно говорить: атеросклероз или атероматоз интимы артерий?

При внимательном рассмотрении этиологических факторов метаболических пандемий, включая: а) фенотипы гиперлиппротеинемии (ГЛП); б) концентрацию в плазме крови неэтерифицированных жирных кислот (ЖК, НЭЖК); в) особенности клинической картины ишемической болезни сердца (ИБС); г) варианты нарушения метаболизма липопротеинов (ЛП); д) различия топологических вариантов коронаросклероза, формируется обоснованное мнение, что устоявшиеся термины «атеросклероз» и «атероматоз»

реально отражают два разных по этиологии и единых в патогенезе нарушения метаболизма ЖК. Понять же различие этиологических факторов атеросклероза и атероматоза можно, если рассмотреть их с позиций предложенной нами ранее филогенетической теории общей патологии [2].

Мы полагаем, что основу патогенеза атеросклероза составляет нарушение регуляторной активности инсулина; атеросклероз — это афизиологичная реакция становления ГЛП, нарушение метаболизма ЖК, липидов, в первую очередь триглицеридов (ТГ) — эфиров трехатомного спирта глицерина и инсулин-независимых, поздних в филогенезе апоЕ/В-100 ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Они при экспрессии инсулином поздно в филогенезе начали переносить к клеткам преимущественно ω -9 С18: 1 олеиновую, эндогенно синтезированную в гепатоцитах из экзогенной глюкозы мононенасыщенную ЖК (МЖК) в форме олеиновых ТГ.

Когда же апоЕ/В-100 ЛП при нарушении биологической функции трофологии (питания) вынуждают переносить к клеткам большое количество экзогенной С16: 0 пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) пищи, она блокирует биодоступность и поглощение клетками полиеновых ЖК (ПНЖК) в составе ЛП низкой плотности (ЛПНП). ПНЖК являются субстратом для синтеза биологически активных, ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов; они включают простаглицлины, простаглицландины, тромбоксаны и лейкотриены. Это и есть атеросклероз, и инициирует его нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) избыток в пище и *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК и нарушение биологической активности инсулина. С позиций филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина состоит в первую очередь в регуляции метаболизма ЖК и вторично, опосредованно в регуляции метаболизма глюкозы.

Атероматоз же — это физиологичный, в принципе, процесс компенсации нарушений метаболизма ЖК, в частности ГЛП, реализация биологической функции эндэкологии; к сожалению, *in vivo* он часто оказывается функционально не законченным. При этом формируется воспалительно-деструктивный афизиологичный процесс — атероматоз интимы артерий эластического (смешанного) типа в позднем в филогенезе проксимальном отделе артериального русла. Атероматозные массы в интиме артерий — это те пальмитиновые, безлигандные апоЕ/В-100 ЛПОНП→ЛПНП, которые избыток экзогенной пальмитиновой НЖК не позволил клеткам поглотить их путем апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Основа атероматозных масс в интиме — это ПНЖК в форме полиеновых эфиров спирта холестерина (поли-ЭХС), которые не смогли поглотить клетки в составе безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Филогенетическая теория общей патологии. Основные приёмы общей биологии и медицины: 1) единение структуры и функции; 2) единение основных этапов фило- и онтогенеза; 3) единая технология

становлении в филогенезе функциональных систем и 4) применение системного подхода общей биологии для объяснения происходящего *in vivo*. Мы предлагаем дополнить перечень методологических приемов биологии еще двумя: 5) преэминентность становления в филогенезе биологических функций, биологических реакций и 6) методологический приём биологической субординации.

Становление биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза происходило не по пути формирования чего-то принципиально нового, это более характерно для мутаций, значимых, малозначимых или нейтральных на данный момент. Согласно же биологической «субординации», сформированный гуморальный (гормональный) медиатор *in vivo* органично надстраивается над более ранними, функционально с ними взаимодействует, но изменить регуляторное действие филогенетически более ранних гуморальных медиаторов более поздний, даже более совершенный, не может.

Если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5—7%, мы полагаем, что: а) основу этиологии этих метаболических пандемий составляет нарушение биологических функций, биологических реакций; б) для каждого афизиологичного процесса патогенез рационально выстраивать в аспекте филогенеза и в) фармакологическому воздействию подобные нарушения могут подлежать только в случаях развития осложнений. Мы предлагаем: всё, что происходило (и происходит) *in vivo*, рационально рассматривать с позиций биологических функций и биологических реакций.

За миллионы лет на ступенях филогенеза далеко не одновременно сформировались, мы полагаем, 7 биологических функций: 1) трофологии; 2) гомеостаза; 3) эндэкологии; 4) адаптации; 5) продолжения вида; 6) локомоции и 7) когнитивная биологическая функция; высшим проявлением её является интеллект.

Биологическая функция гомеостаза призвана, мы полагаем, реализовать положение: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза призвана не допускать снижения концентрации аналитов (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологичного интервала. Реализуют функцию гомеостаза многие десятки конкретных биологических реакций, согласно числу биохимических (физико-химических) аналитов в межклеточной среде.

Биологическую функцию трофологии (питания) реализуют две биологические реакции: а) биологическая реакция экзотрофии — внешнее питание (гидролиз, всасывание экзогенных компонентов пищи, сложный процесс депонирования) и биологическая реакция эндотрофии — обеспечение клеток всеми необходимыми субстратами в период отсутствия приема пищи, в ночное время, при зимней спячке (гибернации) и в периоды вынужденного голодания. Освободить ЖК из жировых клеток существенно сложнее, чем ЖК депонировать. Трофология — наука о пище, питании, трофических связях *in vivo* и процессах ассимиляции пищи [3]. Привлекает внимание

исследователей то, что основу патогенеза физиологических процессов *in vivo* могут составлять и нарушения биологической функции трофологии, функции питания

Биологическая функция эндозекологии призвана в физиологических (афизиологических) условиях не допускать превышения верхнего предела нормального (физиологического) интервала ни одним из анализов, физико-химическим параметром. Биологическая функция эндозекологии оценивает превышение всех анализов как нарушение «чистоты» межклеточной среды, «замусоривание» её эндогенными флогогенами большой мол. массы, более 70 кДа (большие флогогены) — инициаторами биологической реакции воспаления. При этом флогогенами малой мол. массы (менее 70 кДа — малые флогогены) могут стать; глюкоза при гипергликемии, Na^+ при гипернатриемии. *In vivo* наиболее часто большими флогогенами становятся пальмитиновые ЛПОИП→ЛПИИ; они не формируют апоЕ/В-100-лиганд и их не могут поглотить все зависимые от инсулина клетки путём физиологического апоЕ/В-100-эндоцитоза.

Реализуют функцию эндозекологии две неспецифические биологические реакции: а) биологическая реакция экскреции и б) биологическая реакция воспаления. Если мол. масса малых эндогенных флогогенов в межклеточной среде не выше мол. массы альбумина, удаление их происходит при реализации биологической реакции экскреции в нефронах почек путём выведения с мочой. Если же эндогенные флогогены большие, как и экзогенные, инфекционные патогены (липополисахарид + специфичный связывающий белок) превышают размеры альбумина, сбор и утилизация их происходит *in vivo*, *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Основная функция биологической реакции воспаления — поддержание «чистоты» межклеточной среды *in vivo*, сбор и утилизация *in situ* больших эндогенных флогогенов и экзогенных патогенов. Предназначение биологической функции эндозекологии — «в межклеточной среде всегда должно быть чисто».

Основным условием активации *in vivo* биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления, является накопление в межклеточной среде больших, эндогенных флогогенов. Реализация биологической функции эндозекологии не зависит от этиологических факторов, от характера эндогенных флогогенов: тельца апоптоза, продукты аутофагии клеток, комплексы антиген: антитело, экзогенные инфекционные патогены как липополисахариды грамотрицательных бактерий [4]. Экскреция же определена размером «отверстий» в мембране клубочков нефрона между ножками подоцитов на базальной мембране.

Основные тесты, которые выявляют нарушения биологической функции эндозекологии: микроальбуминурия и С-реактивный белок (СРБ) — мономер и пентамер. Тест микроальбуминурия отражает: а) «замусоривание» межклеточной среды малыми флогогенами; б) превышение активной гломерулярной фильтрации над пассивной реабсорбцией в проксимальных канальцах нефрона и в) активацию секреции

ангиотензина-II клетками юкстагломерулярного кластера нефрона по механизму обратной связи и понижение фильтрации при компенсаторном спазмировании афферентной артериолы. Увеличение экскреции с мочой микроколичеств альбумина сопровождается повышением содержания в плазме крови: а) семейства про- и противовоспалительных интерлейкинов; б) усиление окисления белков активными формами O_2 (физиологический процесс денатурация протеинов) [5].

Повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) мономера, пентамера отражает «замусоривание» межклеточной среды эндогенными большими флогогенами, тельцами апоптоза, продуктами биологических реакций аутофагии и реакции воспаления [6]. Биологическая роль СРБ — формирование векторного, направленного переноса ЖК, снабжение субстратами для наработки энергии (ЖК в форме ТГ в составе ЛПОИП) только тех клеток, которые призваны реализовать биологическую реакцию воспаления.

Биологические реакции, которые также задействованы в реализации биологической функции эндозекологии: 1) реакция гидродинамического, артериального давления (АД); 2) физиологическая денатурация эндогенных протеинов активными формами O_2 ; 3) биологическая реакция транцитоза через монослой эндотелия; 4) гипертермии; 5) апоптоза; 6) реакция опсонизации компонентами комплемента; 7) биологическая реакция врождённого и 8) приобретённого иммунитета; 9) реакция системного воспалительного ответа и 10) биологическая реакция аутофагии.

Для активации биологической реакции экскреции необходимо увеличить гидродинамическое (гидравлическое) давление над базальной мембраной гломерул. Поэтому накопление в межклеточной среде малых эндогенных флогогенов, независимо от этиологии, инициирует повышение АД и усиление фильтрации в клубочках нефрона; длительно эти нарушения могут проходить в рамках физиологических величин. Тест микроальбуминурия указывает на афизиологическое увеличение гломерулярной фильтрации и «замусоривание» межклеточной среды катаболитами и малыми флогогенами.

При формировании замкнутой системы кровообращения клетки, как и миллионы лет ранее, продолжали выводить большие флогогены из цитоплазмы в кровоток в локальный пул внутрисосудистой межклеточной среды. При этом поздний в филогенезе пул сбора и утилизации больших флогогенов из внутрисосудистого пула межклеточной среды расположился сразу за монослоем эндотелия, в интима артерий эластического типа.

Для активации биологической реакции воспаления, для выведения больших флогогенов из локального пула внутрисосудистой межклеточной среды в интиму артерий эластического типа необходимо активировать биологическую реакцию транцитоза (пиноцитоза, эндо- + экзоцитоза) через монослой клеток эндотелия. Поскольку формирование замкнутой системы кровообращения на ступенях филогенеза произошло поздно, единственным способом

активации реакции трансцитоза является увеличение гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, в прекапиллярных артериолах мышечного типа. Для этого необходимо повысить АД в проксимальном отделе артериального русла. И если у пациента в плазме крови длительно повышено содержание С-реактивного белка (мономера или пентамера), ему всегда сопутствует повышение АД; более часто это происходит в пределах физиологичных величин АД, но длительно и постоянно. За этим следует нарушение биологической функции эндоекологии и медленное формирование эссенциальной, метаболической артериальной гипертензии (АГ).

Биологическую функцию адаптации реализуют: 1) биологическая реакция стресса; 2) реакция компенсации; 3) биологическая реакция компенсаторной противовоспалительной защиты и 4) реакция врождённого и приобретённого иммунитета. Биологическая реакция стресса в филогенезе ранняя; она реализована ещё на аутокринном уровне (в клетках) путём синтеза семейства белков-шаперонов [7]. Шапероны — белки теплового шока «скрепки»; синтезирует их каждая из клеток в реализации биологической реакции стресса с целью сохранить функциональную конформацию (третичную и четвертичную структуру) наиболее функционально важных белков путём физико-химического взаимодействия их с белками-шаперонами [8].

Биологические реакции компенсации *in vivo* многообразны и реализованы как на уровне клеток, так паракринно регулируемых сообществ клеток и организма. В реализации биологической функции адаптации задействован и синдром компенсаторной противовоспалительной защиты; он контролирует *in vivo* соответствие биологической реакции воспаления действию иницирующих факторов — эндогенных флогенов или экзогенных патогенов.

После каждой биологической реакции стресса, даже эмоционального, в межклеточной среде длительно остается шлейф белков-шаперонов, в том числе и большой мол. массы (65—130 кДа). Клетки рыхлой соединительной ткани (PCT) *in vivo* утилизируют белки-шапероны путём реализации биологической реакции воспаления; это — функция оседлых, резидентных макрофагов. За каждым эпизодом даже эмоционального стресса следует биологическая реакция воспаления: а) синтез семейства белков-шаперонов; б) сбор, удаление их из межклеточной среды и в) утилизация в интима артерий эластического типа путём реализации реакции воспаления. В силу этого даже эмоциональную АГ всегда сопровождают биологические реакции АД и воспаления.

Функционально интима артерий — единый пул сбора и утилизации *in vivo* многочисленных эндогенных флогенов, экзогенных инфекционных патогенов и разного рода ксенобиотиков, чужеродных для живых организмов химических веществ, которые при лечении могут оказаться в крови; интима реализует утилизацию — заключительный этап обобщенной биологической функции эндоекологии, реакции воспаления. Биологическая функция эндоекологии, реакция воспаления протекает *in vivo* ежеминутно, еже-

секундно, как и биологическая реакция экскреции в гломерулах нефрона.

Любое, независимо от этиологии заболевание, основано на нарушении биологических функций, которые изменёнными могут стать и изначально. Эффективная терапия — та, которая, преодолевая (устраняя) нежелательные эндогенные и экзогенные воздействия, возвращает процесс в физиологичное русло. Приспособление организма к афизиологичным условиям можно рассматривать как единение механизмов адаптации (формирование оптимальных изменений) и компенсации физиологичных процессов. Правда, компенсация может быть физиологичной и афизиологичной.

Биологическая функция локомоции. При реализации на ступенях филогенеза биологической функции локомоции — движение за счёт реципрокного сокращения поздних в филогенезе, скелетных миоцитов, сформировалась: а) замкнутая система кровообращения; б) сердце — начало функционировать как центральный насос в проксимальном отделе артериального русла; в) дифференцированная функция миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа, становление «периферического» сердца в дистальном отделе артериального русла. Сформирована система пулов инсулинозависимых клеток: поперечнополосатые миоциты; синцитий кардиомиоцитов; подкожные инсулинозависимые адипоциты; перипортальные гепатоциты, специализированные макрофаги Купфера в печени; β-клетки островков поджелудочной железы; д) векторный перенос синтезированной в гепатоцитах из глюкозы *in situ de novo* олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых апоЕ/В-100 ЛПОНП, которые в ЛПНП не превращаются. Поглощают их инсулинозависимые клетки путём векторного, апоЕ/В-100-эндоцитоза лигандных олеиновых ЛПОНП.

Когнитивная биологическая функция. Термин когнитивная функция происходит от латинского слова *cognitio* — познание; *cognoscere* — узнавать, оценивать обстановку, оглядываться. Таково же происхождение и термина рекогносцировка нарушений, оценка (метаболизма) и окружающего (внешнего) состояния [9]. Когнитивная функция, мы полагаем, включает: а) способность особи ориентироваться в регуляции метаболизма *in vivo*, сочетано регулировать функцию одновременно всего сообщества клеток *in vivo* на трёх разных уровнях относительного биологического «совершенства» [10]. Это относится к аутокринной регуляции каждой из клеток; ко всем паракринно регулируемым сообществам клеток, органам, системам органов; к организму в целом [11], *in vivo* и всегда сопутствующей человеку микробиоте [12]. Реализация когнитивной функции — это умение оптимально позиционировать себя во внешней среде, в пространстве и окружении иных особей, в условиях, часто меняющихся, жёстких, далеко не всегда позитивных, воздействий факторов внешней среды. Это относится и к представлениям о физиологии организма, которая является оптимальным сочетанием доминирующей многоклеточной системы и локальной бактериальной экосистемы факультативных анаэробов толстого кишечника [13].

Когнитивная биологическая функция, мы полагаем, — это сочетанная, единая, нервно-гуморальная вегетативная регуляция метаболизма на третьем уровне относительного биологического совершенства, на уровне организма при: а) сочетанной функции всех органов [14] и систем; б) динамичном формировании единения метаболизма *in vivo* с в) изменениями условий внешней среды [15]. По каким бы параметрам, сколь быстро не происходили бы воздействия факторов внешней среды, когнитивная биологическая функция подкорковых образований головного мозга призвана формировать оптимальные изменения метаболизма [16]. На ступенях филогенеза несовершенство когнитивной биологической функции формировало, порой, столь несовершенные условия *in vivo*, в том числе и для предков вида *Homo sapiens*, что большинство членов популяции просто погибали [17].

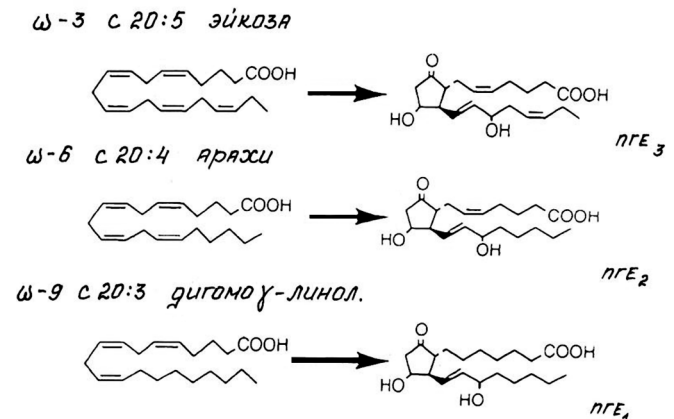
Нарушения когнитивной функции при формировании метаболических пандемий, патогенетически тесно связанных между собой, включает патологию биологических функций, функцию трофологии, гомеостаза, биологические функции эндоекологии и адаптации. В формировании патологии и локальных нарушений функций ПС, тканей и органов *in vivo* задействован, в частности, ограниченный в числе клеток пул, независимых от действия инсулина висцеральных жировых клеток сальника и неограниченный в отношении числа клеток пул инсулинозависимых подкожных адипоцитов [18].

В психологии словом «когниция» обозначают способность к обретению знаний и их реализации, восприятию, мышлению, речи, сознания и памяти [19]. Термином «когнитивные навыки, когнитивная способность» характеризуют обычно индивидуальные возможности, реализация которых человек воспринимает знания, информацию оптимально, быстро и результативно их реализует. Вместе с тем на ступенях филогенеза, действие лептина, адипонектина и ацетил-КоА [20], когнитивная биологическая функция всё-таки не сформировала *in vivo* систему [21], которая по механизму обратной связи информировала бы подкорковые ядра гипоталамической области головного мозга: физиологичный приём пищи завершён; дальнейшая трапеза нежелательна, она афизиологична [22].

Единение патогенеза атеросклероза, нарушений биологических функций трофологии и эндоекологии. Этиологические факторы атеросклероза, которые сформировались на ранних ступенях филогенеза: 1) олеиновая МЖК в химических реакциях значительно более активна, чем пальмитиновая [23]; 2) при жизни в океанах все животные были плотоядными (рыбоядными). После отступления океана, вынужденной жизни на суше в течение миллионов лет адаптация к новым условиям существования вынудила вид *Homo sapiens* стать травоядным [24]; 3) инсулин биологически призван обеспечить субстратами для наработки энергии биологическую функцию локомоции, обеспечить организм энергией (АТФ) при сочетанном использовании двух субстратов — ЖК и глюкозы. Инсулин экспрессирует превращение синтезированной эндогенно из глюкозы С16: 0 пальмитиновой НЖК в ω -9 С18: 1 олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК). Экс-

прессия инсулина повысила кинетические параметры *in vivo* [25]; 4) одновременно поздний в филогенезе инсулин не может инициировать превращение *in vivo* всей экзогенной пальмитиновой НЖК мясной (плотоядной пищи) в олеиновую МЖК. При действии инсулина у травоядных видов *in vivo* реализован олеиновый вариант метаболизма ЖК; при поедании мясной пищи — пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; 5) при жизни в океане все животные синтезировали биологически активные медиаторы — эйкозаноиды из рыбьего жира, из ω -3 С20: 5 эйкозапентаеновой НЖК [26]. На суше синтеза ПНДК не было.

Патогенетическим фактором атеросклероза наиболее часто служит афизиологично высокое поедание травоядными в филогенезе *Homo sapiens* плотоядной (мясной) пищи. Это формирует: а) алиментарный дефицит ПНЖК [27] по причине блокады биодоступности её и поглощения клетками в форме поли-ЭХС, активирует биологическую реакцию компенсации и синтез *in vivo* афизиологичных эйкозаноидов, нарушая регуляцию *in vivo* многих сторон метаболизма [28]; б) поздний в филогенезе инсулин не может превратить экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; при этом *in vivo* формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и нарушено снабжение всех клеток энергией, по сравнению с олеиновым вариантом; содержание в мясе пальмитиновой НЖК в несколько раз выше, чем в рыбе [29]; в) при инициированном инсулином векторном переносе олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых апоЕ/В-100 ЛПОНП, ЛПП низкой плотности не образуются; лигандные олеиновые ЛПОНП сразу поглощают зависимые от инсулина клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; г) поздний в филогенезе апоЕ/В-100 перенос ЖК не может переносить пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ в составе пальмитиновых ЛПОНП; блокада формируется на этапе образования безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП. Рецепторно поглощать безлигандные ЛПНП клетки не могут; все они становятся в крови большими эндогенными флогогенами, формируя ретенционную ГЛП и высокий уровень ХС-ЛПНП [30].



Структурные формулы ЖК — субстратов и синтезированных из них высокоактивных простагландинов ПГЕ₃, менее активные ПГЕ₂ и в полной мере афизиологичные ПГЕ₁.

Повышение ХС-ЛПНП происходит за счёт увеличения содержания неэтерифицированного ХС в полярном монослое пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Они блокируют поглощение клетками ПНЖК в составе физиологических линолевых и линоленовых ЛПНП в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. Вместо высокоэффективного олеинового варианта наработки клетками энергии блокада действия инсулина формирует неоптимальный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; характеризует его постоянный дефицит *in vivo* энергии в форме АТФ.

Атеросклероз, алиментарный дефицит в клетках ПНЖК и компенсаторный синтез афизиологических эйкозаноидов. Биологически активными компонентами рыбьего жира, субстратами синтеза ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов у человека являются эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК; только их, а не все ω -3 ЖК, «величают» — Омега-3 [31, 32]. Концентрация в плазме крови докозагексаеновой НЖК в несколько раз больше, чем эйкозапентаеновой; первая из них — это форма ПНЖК, в которой ПНЖК депонированы в составе ФЛ мембран внутриклеточных органелл. Биологически активным предшественником синтеза эйкозаноидов группы 3 (3 ДС в молекуле эйкозаноида) является только ω -3 С20: 5 эйкозапентаеновая ПНЖК; по-гречески эйкоза — «двадцать» (см. рисунок).

Когда животные оказались на суше и эйкозапентаеновой ПНЖК не было, клетки начали синтез менее активных эйкозаноидов второй группы из такого физиологического предшественника, как ω -6 С20: 4 арахидоновая ПНЖК. Из С20: 5 ПНЖК клетки ещё в океане начали синтез ранних в филогенезе высокоактивных простагландинов, простаглицлинов, тромбоксанов, лейкотриенов 3-й группы; в молекуле эйкозаноидов они имеют 3 ДС. При жизни на суше животные стали синтезировать менее активные гуморальные медиаторы из С20: 4 арахидоновой ПНЖК; в молекуле эти эйкозаноиды имеют 2 ДС. И если при атеросклерозе, при дефиците в клетках как С20: 5 эйкозапентаеновой, так и С20: 4 арахидоновой ПНЖК, клетки в порядке компенсации синтезируют эйкозаноиды не из ПНЖК, а из эндогенно синтезированной С20: 3 дигомо- ω -линоленовой ННЖК, из мидовой ННЖК; афизиологические, эти эйкозаноиды имеют в молекуле 1 ДС.

Синтез при атеросклерозе афизиологических эйкозаноидов 1-й группы — причина нарушения *in vivo* многих сторон метаболизма: а) афизиологическая роль простаглицлинов 1-й группы в регуляции биологических реакций эндотелийзависимой вазодилатации, в нарушении кровотока в дистальном отделе артериального русла, дисфункция биологической реакции метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция — всё это формирует условия для метаболической АД; б) отсутствие ПНЖК в структуре аминофосфолипидов становится причиной изменения функции всех интегральных протеинов плазматической мембраны клеток, включая глюкозные транспортеры, клеточную помпу — Na^+ , K^+ АТФ-азу, функцию рецепторов, ацилтрансфераз и биологической реакции эндо-экзоцитоза (транстицитоза) [33]; в) синтез из эндогенных предшественников тромбоксанов 1-й группы вместо ингибирования

in vivo активирует адгезию всех клеток, в том числе и тромбоцитов [34, 35]; г) синтез афизиологических лейкотриенов 1-й группы служит условием активации синтеза преимущественно провоспалительных цитокинов, которые усиливают *in vivo* биологическую реакцию воспаления [36], инициируя нарушение биологической реакции метаболизм \leftrightarrow микроциркуляция.

Атероматоз — нарушение биологической функции эндоэкологии, сбора из кровотока, утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима артерий. Этиологические факторами атероматоза: а) поздний в филогенезе пул сбора и утилизации больших эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) из кровотока при реализации биологической функции эндоэкологии локализовался сразу за монослоем эндотелия, в интима артерий эластического типа [37]; б) когда в интима артерий, в пуле сбора скапливается большое количество эндогенных флогогенов, утилизацию их осуществляют не ограниченное число полифункциональных оседлых макрофагов РСТ *in situ*, а многочисленные рекруты — моноциты гематогенного происхождения [38]; в) у моноцитов костного мозга, в отличие от резидентных макрофагов, в малой мере экспрессирована кислая гидролаза поли-ЭХС [39].

Атероматозные массы интимы артерий эластического типа — это частично катаболизированные физиологические ω -3, ω -6 и афизиологические ω -9 ННЖК в форме неполярных поли-ЭХС. Это те ПНЖК, которые из крови физиологично не смогли поглотить клетки в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путём апоВ-100-эндоцитоза. Чем более выражен в клетках дефицит ПНЖК и синтез физиологических эйкозаноидов, тем в более выражен атероматоз в интима филогенетически поздних артериол эластического и смешанного типа в проксимальном отделе артериального русла. Таким образом: а) атеросклероз — нарушение биологической функции трофографии, биологической реакции экзотрофии, патология переноса в составе ЛП и метаболизма ПНЖК и НЖК; б) атероматоз — это афизиологическая реализация компенсаторной функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления в пуле сбора и утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП из локального пула внутрисосудистой среды в интима артерий эластического типа.

Инсулин призван обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции. *In vivo* на ступенях филогенеза, последовательно сформировались системы переноса к клеткам ЖК в неполярных ТГ:

а) у плотоядных при животной пище это: энтероциты \rightarrow апоЕ/В-48 ХМ \rightarrow лимфоток, кровотоков \rightarrow гепатоциты \rightarrow апоВ-100 ЛПОНП \rightarrow апоВ-100 ЛПНП \rightarrow апоВ-100-рецепторный эндоцитоз; б) у травоядных животных, при растительной пище, при эндогенном синтезе олеиновой МЖК и действию инсулина, перенос много короче: гепатоциты \rightarrow лигандные олеиновые ЛПОНП — апоЕ/В-100-эндоцитоз инсулинозависимыми клетками; у травоядных животных при доминировании травоядной и рыбоядной пищи, в крови олеиновые ЛПНП не образуются; в) у травоядных животных при мясной пище и высоком содержании экзогенной пальмитиновой НЖК инсу-

лин не может превратить её в олеиновую МЖК; при переносе формируется много безлигандных, пальмитиновых ЛПНП→ЛПНП; клетки их не поглощают и они «замусоривают» внутрисосудистый пул межклеточной среды, формируя ГЛП.

Если сопоставить варианты переноса ЖК в филогенезе у плотоядных животных, у травоядных видов при травоядном питании и у травоядных при мясной пище получается следующее:

энтероциты → ХМ → гепатоциты → ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100-эндоцитоз;

гепатоциты — ЛПОНП → апоЕ/В-100 и гепатоциты — пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП → блокада апоВ-100

эндоцитоза → ГЛП → повышение ТГ и ХС-ЛПНП.

При таком рассмотрении становятся понятными все этапы формирования ГЛП при нарушении биологической функции трофологии. Можно наглядно видеть, почему сформированная инсулином система переноса олеиновой НЖК в олеиновых ЛПОНП не может переносить пальмитиновые ЛПОНП.

Это позволяет понять, что у травоядных животных при синтезе из глюкозы в гепатоцитах преимущественно олеиновой МЖК, олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП в кровотоке физиологично образуется минимальное количество пальмитиновых ЛПНП и низок ХС-ЛПНП. Чем больше травоядный в филогенезе *Homo sapiens* поедает мясную пищу, тем выше содержание в крови пальмитиновых ТГ, пальмитиновых ЛПОНП и афизиологичных ЛПОНП→ЛПНП. Основной причиной повышения ХС-ЛПНП является поедание избыточного, афизиологичного количества мясной пищи, избыток пальмитиновой НЖК [24].

Пальмитиновые безлигандные ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут поглотить клетки путём инсулинозависимого апоЕ/В-100-эндоцитоза, становятся субстратом атероматоза в интимае [40]. Именно пальмитиновые афизиологичные ЛПОНП→ЛПНП объединяют патогенез атеросклероза и атероматоза [41, 42]. При реализации атеросклероза как афизиологичного процесса образуются пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП: при атероматозе же происходит удаление безлигандных пальмитиновых ЛП из кровотока; к сожалению, проходит это не совсем физиологично [43] или совсем не физиологично [44]. Именно пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП индуцируют атероматоз в интимае артерий эластического типа [45]. Избыток в пище пальмитиновой НЖК — основная причина липоидоза во всех инсулинозависимых клетках: скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, макрофаги Купфера и β-клетки островков поджелудочной железы.

Филогенез и биологические основы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза. Решающим условием эволюции, превращения плотоядные → травоядные животные стало биологическое действие инсулина. Это экспрессия на ступенях филогенеза синтеза вначале инсулиноподобного фактора роста, позже глюкогона и в финале — гуморального медиатора инсулина. И если в филогенезе до инсулина каждая из клеток из ацетил-КоА синтезировала только пальмитиновую НЖК, при действии инсулина

синтез ЖК продлён на две биохимические реакции, на ацетил-КоА — С16: 0 пальмитиновая НЖК → С18: 0 стеариновая НЖК → ω-9 С18: 1 олеиновая МЖК. Так, на суше сформировались травоядные животные; травоядным, точнее плодоядным, при жизни на суше стал бывший в океане плотоядным *Homo sapiens*.

Инсулин инициировал образование *in vivo* функционально новых клеток. Ими стали: 1) поперечно-полосатые миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) пул подкожных адипоцитов; 4) перипортальные гепатоциты и 5) оседлые макрофаги печени — клетки Купфера и 6) β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы. Поскольку отправной точкой переноса *in vivo* ЖК у травоядных животных стали не энтероциты, а гепатоциты, инсулин сформировал поздний в филогенезе, самый короткий, векторный путь переноса, преимущественно олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОНП. Гепатоциты → олеиновые ЛПОНП → липолиз и лигандные олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100-эндоцитоз без образования олеиновых ЛПНП. В крови накапливаются только пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП; в них-то и повышается ХС-ЛПНП.

Нежелание пациентов поедать рыбную пищу афизиологично [46]. Миллионами лет при жизни в океанах прародители человека были плотоядными. В наследство от этого периода человеку досталось то, что: а) каждая животная клетка из ацетил-КоА синтезирует только пальмитиновую НЖК; б) биологические функции и реакции *in vivo* регулируют высокоактивные гуморальные медиаторы, которые клетки синтезируют из экзогенных, эссенциальных ПНЖК [47], из компонентов рыбьего жира; в) многие травоядные животные вскармливают новорождённых плотоядной пищей — материнским молоком. Жиры молока — это пальмитиновый, насыщенный, животный жир; называем мы его (без оснований) сливочным маслом. И, не имея оснований, врачи рекомендуют в пищу животное пальмитиновое сливочное масло и препятствуют потреблению пациентами растительного, олеинового пальмового масла [48]. С позиций профилактики атеросклероза, атероматоза растительные масла лучше любого животного жира, в том числе и сливочного масла [49].

Отказ от поедания рыбы, алиментарный дефицит в пище эссенциальных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК неотвратимо приведет к атеросклерозу; атероматоз при этом будет менее выражен [50]. Можно обоснованно полгать, что *in vivo* атеросклероз формируется в крови зависимо от дефицита в клетках ω-3 ПНЖК. Атероматоз же в интимае артерий *in vivo* происходит параллельно избытку в пище травоядных животных мяса с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, спирта ХС в пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП (ХС-ЛПНП).

Экзогенная гиперхолестеринемия в экспериментах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова — частный случай общебиологической закономерности: травоядное животное — кролик, избыток плотоядной пищи — экзогенный спирт ХС. Воспроизвести же на модели экзогенной гиперхолестеринемии атероматоз аорты у плотоядных крыс по-прежнему не получается [51]. При каждом злоупотреблении травоядным челове-

ком (животными) плотоядной пищей формируется *locus minoris resistentia*. Пальмитиновые апоЕ/В-100 ЛПОНП очень медленно формируют лиганд; в крови ретенционно накапливаются безлигандные, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП; они-то и повышают содержание ХС-ЛПНП.

Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, которые не поглощают клетки, эндотелий проксимального отдела артериального русла реализует биологическую реакцию трансцитоза и переносят все их в пул сбора и утилизации больших эндогенных флогоенов в интима артерий. Поскольку утилизацию пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима осуществляют не полифункциональные оседлые макрофаги интимы, а функционально зауженные моноциты гематогенного происхождения при реализации биологической реакции воспаления, формируется атероматоз интимы [52, 53]. Олеиновая МЖК предотвращает действие избытка пальмитиновой НЖК, нарушение функции митохондрий при синдроме ИР. Показано также, что и С16: 1 пальмитолеиновая МЖК может оказать влияние на функцию оседлых макрофагов [54].

Физико-химические свойства олеиновой МЖК, олеиновых ТГ, одноимённых ЛПОНП существенно отличаются от параметров пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП [55]. Этиологические факторы атеросклероза: а) избыточное, афизиологичное потребление травоядным видом *Homo sapiens* плотоядной (животной) пищи и б) более низкие параметры участия С16: 0 пальмитиновой НЖК во всех биохимических реакциях *in vivo*, по сравнению с высокими параметрами, 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 поли-ЭХС. Сбор и утилизация ПНЖК в составе ЛПНП проходит в интима артерий; только частичный катаболизм поли-ЭХС при действии моноцитов гематогенного происхождения [56] формирует атероматозные отложения липидов (бляшки), стенозирование артерий эластического типа, с клинической картиной ИБС и ишемии мозга. Если одновременно с высоким уровнем ХС-ЛПНП в плазме крови повышено содержание ТГ, в интима артерий одновременно происходит формирование и атеротромбоза; для него характерно образование «мягких» бляшек, которые содержат много ТГ и подвержены разрыву наиболее часто.

Мы ничего не сказали относительно таких этиологических факторов атеросклероза и атероматоза, как врождённые нарушения метаболизма, семейные формы ГЛП [57], патология изоформ апоЕ и формирование ГЛП фенотипа III [58, 59]. При разных по этиологии нарушениях первичной структуры апо-белков формируется низкая аффинность связывания ими неполярных липидов. Нарушение активности гидролаз и эстераз эфиров спиртов глицерина и ХС, блокада переноса пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий способствует формированию атеросклероза. И в этих неблагоприятных

для метаболизма ситуациях соблюдение оптимальной диеты — наиболее эффективный способ предотвратить осложнения атероматоза и атероматоза артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла, формирования АГ, острого коронарного синдрома и ишемических нарушений кровообращения мозга. В филогенезе иного нам не дано; важно помнить — *Homo sapiens* в филогенезе травоядный.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4—8; 10—11; 14—18; 20—22; 26—29; 31—32; 35—40; 42; 44—50; 52—56; 58—59 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
2. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Уголев А.М. Трофология — новая междисциплинарная наука. *Вестник академии наук СССР*; 1980.
9. Трубникова Ю.А., Малева О.В., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Учасова Е.Г., Барбараш О.Л. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2015; 4: 49—56.
12. Шендеров Б.А. Микробиоценозы человека и функциональное питание. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001; 11(4): 78—90.
13. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни, современный взгляд на проблему их взаимосвязей. *Терапевтический архив*. 2004; 2: 67—71.
19. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Гарданова Ж.Р., Рунихина Н.К. Изменения когнитивного статуса у женщин в период постменопаузы при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2015; 1: 33—6.
23. Лисцын Д.М., Разумовский С.Д., Тишин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озонем индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(11): 517—9.
24. Титов В.Н., Эмануэль В.Л. Патогенез атеросклероза активирован, когда филогенетически травоядные животные начинают в избытке поедать мясную (плотоядную) пищу. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(9): 553.
25. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Издательство «Наука»; 1979.
30. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологичного переедания. *Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 2: 68—79.
33. Титов В.Н. Единая этиология, раздельный 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.
34. Соколов Е.И., Зыкова А.А., Сушик В.В., Гончаров И.Н. Значение жирных кислот в формировании тромботического статуса у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014; 5: 16—21.
41. Титов В.Н., Якименко А.В., Котловский М.Ю., Ариповский А.В., Смирнов Г.П., Малышев П.П. Позиционные изомеры пальмитиновых и олеиновых триглицеридов, липолиз, конформация апоВ-100, формирование апоЕ/В-100 лиганда и поглощение инсулинзависимыми клетками липопротеинов очень низкой плот-

ности при действии статинов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 736—43.

43. Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г. Морфологические изменения и апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий при атеросклерозе. *Кардиология*. 2014; 12: 44—6.
51. Титов В.Н., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдюк Е.В., Якимович И.Ю., Гришанова А.Ю., Аксютин 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.
57. Рожкова Т.А., Малышев П.П., Зубарева М.Ю., Кошечкин В.А., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия и раннее развитие атеросклероза коронарных артерий у пациентки 34 лет. *Кардиология*. 2015; 3: 115—20.

REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes*. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharniy diabet.] Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis*. [Filogeneticheskaya teoriya obschey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
3. Ugolev A.M. Trophology is a new interdisciplinary science. *Vestnik akademii nauk SSSR*. 1980; 1: 50—61. (in Russian)
4. Getz G.S., Reardon C.A. Natural killer T cells in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol*. 2017; 14(5): 304—14.
5. Moutachakir M., Lamrani Hanchi A., Baraou A., Boukhira A., Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2017; 75(2): 225—9.
6. Devaraj S., Singh U., Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin. Chem*. 2009; 55(2): 229—38.
7. Xie F., Zhan R., Yan L.C., Gong J.B., Zhao Y., Ma J., Qian L.J. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats. *Cell. Stress. Chaperones*. 2016; 21(5): 907—14.
8. Muller S. Autophagy, autoimmunity and autoimmune diseases. *Med. Sci. (Paris)*. 2017; 33(3): 319—27.
9. Trubnikova Yu.A., Maleva O.V., Tarasova I.V., Mamontova A.S., Uchasova E.G., Barbarash O.L. The effect of statins on the development of early postoperative cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya*. 2015; 4: 49—56. (in Russian)
10. Power S.E., O'Connor E.M., Ross R.P., Stanton C., O'Toole P.W., Fitzgerald G.F., Jeffery I.B. Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. *Eur. J. Nutr*. 2015; 54(4): 557—68.
11. Berendsen A.M., Kang J.H., van de Rest O., Feskens E.J.M., de Groot L., Grodstein F. The dietary approaches to stop hypertension diet, cognitive function, and cognitive decline in american older women. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2017; 18(5): 427—32.
12. Shenderov B.A. Human microbiocenosis and functional nutrition. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001; 11 (4): 78—90. (in Russian)
13. Tkachenko E.I. Nutrition, human endoecology, health, diseases, a modern view of the problem of their interrelationships. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 2: 67—71. (in Russian)
14. Samieri C., Okereke O.I., Devore E., Grodstein F. Long-term adherence to the Mediterranean diet is associated with overall cognitive status, but not cognitive decline, in women. *J. Nutr*. 2013; 143(4): 493—9.
15. Kim J.Y., Kang S.W. Relationships between dietary Intake and cognitive function in healthy korean children and adolescents. *J. Lifestyle. Med*. 2017; 7(1): 10—7.
16. Fu Z., Wu J., Nesil T., Li M.D., Aylor K.W., Liu Z. Long-term high-fat diet induces hippocampal microvascular insulin resistance and cognitive dysfunction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2017; 312(2): E89—97.
17. Nameni G., Farhangi M.A., Hajiluan G., Shahabi P., Abbasi M.M. Insulin deficiency: A possible link between obesity and cognitive function. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2017; 59: 15—20.
18. Zhao L., Fu Z., Wu J., Aylor K.W., Barrett E.J., Cao W., Liu Z. Globular adiponectin ameliorates metabolic insulin resistance via AMPK-mediated restoration of microvascular insulin responses. *J. Physiol*. 2015; 593(17): 4067—79.
19. Larina V.N., Bart B.Ya., Gardanova Zh.r., Runihina N.K. Changes in cognitive status in women in the postmenopausal period with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2015; 1: 33—6. (in Russian)
20. de Boer M.P., Meijer R.I., Richter E.A., van Nieuw Amerongen G.P., Sipkema P. Globular adiponectin controls insulin-mediated vasoreactivity in muscle through AMPK α 2. *Vascul. Pharmacol*. 2016; 78: 24—35.
21. Banks W.A. The source of cerebral insulin. *Eur. J. Pharmacol*. 2004; 490(1-3): 5—12.
22. Rush T.M., Kritiz-Silverstein D., Laughlin G.A., Fung T.T., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Association between dietary sodium intake and cognitive function in older adults. *J. Nutr. Health. Aging*. 2017; 21(3): 276—83.
23. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tischenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517—9. (in Russian)
24. Titov V.N., Emanuel' V.L. The pathogenesis of atherosclerosis is activated when phylogenetically herbivores start to eat meat in excess (carnivorous) food. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(9): 553. (in Russian)
25. Shnol S.E. *Physicochemical factors of biological evolution*. [Fiziko-khimicheskiye faktory biologicheskoy evolyutsii]. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1979. (in Russian)
26. Yurko-Mauro K., Kralovec J., Bailey-Hall E., Smeberg V., Stark J.G., Salem N Jr. Similar eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study. *Lipids. Health. Dis*. 2015; 14: 99—110.
27. Kimming L.M., Karalis D.G. Do omega-3 polyunsaturated Fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid. Insights*. 2013; 6: 13—20.
28. Siscovick D.S., Barringer T.A., Fretts A.M., Wu J.H., Lichtenstein A.H., Costello R.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the american heart association. *Circulation*. 2017; 135(15): e867—84.
29. Nakakuki M., Kawano H., Notsu T., Imada K. Eicosapentaenoic acid suppresses palmitate-induced cytokine production by modulating long-chain acyl-CoA synthetase 1 expression in human THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2013; 227(2): 289—96.
30. Titov V.N. Biological function of trophology (nutrition) and pathogenesis of metabolic syndrome — physiological overeating. *Phylogenetic theory of general pathology, leptin and adiponectin. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 2: 68—79. (in Russian)
31. Weldon S.M., Mullen A.C., Loscher C.E., Hurley L.A., Roche H.M. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J. Nutr. Biochem*. 2007; 18(4): 250—8.
32. Agh F., Mohammadzadeh Honarvar N., Djalali M., Nematipour E., Gholamhoseini S. Omega-3 fatty acid could increase one of myokines in male patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Iran. Med*. 2017; 20(1): 28—33.
33. 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. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*. 2016; 4(12): 26—43. (in Russian)

34. Sokolov E.I., Zykova A.A., Sushchik V.V., Goncharov I.N. The importance of fatty acids in the formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2014; 5: 16—21. (in Russian)
35. Kataoka Y., Andrews J., Puri R., Psaltis P., Nicholls S.J. Lipid Lowering Therapy to Modify Plaque Microstructures. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24(4): 360—72.
36. Cichoń N., Lach D., Dziedzic A., Bijak M., Saluk J. The inflammatory processes in atherogenesis. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 42(249): 125—8.
37. Xue C., Gong J., Guo Y., Yin J., He X., Huang H., Zhou X., Zhao J. Oxygenized low density lipoprotein down-regulates the TRPV4 protein expression of macrophage through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Minerva. Med.* 2017; 108(1): 1—12.
38. Singla D.K., Wang J., Singla R. Primary human monocytes differentiate into M2 macrophages and involve Notch-1 pathway. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95(3): 288—94.
39. Patel K., Tarkin J., Serruys P.W., Tenekecioglu E., Foin N., Zhang Y.J. Invasive or non-invasive imaging for detecting high-risk coronary lesions? *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2017; 15(3): 165—79.
40. Jiang H., Liang C., Liu X., Jiang Q., He Z., Wu J., Pan X., Ren Y. Palmitic acid promotes endothelial progenitor cells apoptosis via p38 and JNK mitogen-activated protein kinase pathways. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 71—7.
41. Titov V.N., Yakimenko A.V., Kotlovskiy M.Y., Aripovskiy A.V., Smirnov G.P., Malyshev P.P. Positional isomers palmitic and oleic triglyceride lipolysis conformation of apoB-100, forming apoE/ligand-100 cells and insulin-dependent uptake of very low density lipoproteins in the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(11): 736—43. (in Russian)
42. Wu D., Liu J., Pang X., Wang S., Zhao J., Zhang X., Feng L. Palmitic acid exerts pro-inflammatory effects on vascular smooth muscle cells by inducing the expression of C-reactive protein, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α . *Int. J. Mol. Med.* 2014; 34(6): 1706—12.
43. Vladimirskaia T.E., Shved I.A., Krivorot S.G. Morphological changes and apoptosis of endothelial cells of the coronary arteries in atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2014; 12: 44—6. (in Russian)
44. Oliveira-Santos M., Castelo-Branco M., Silva R., Gomes A., Chichorro N., Abrunhosa A. Atherosclerotic plaque metabolism in high cardiovascular risk subjects - A subclinical atherosclerosis imaging study with 18F-NaF PET-CT. *Atherosclerosis*. 2017; 260: 41—6.
45. Tian D., Qiu Y., Zhan Y., Li X., Zhi X., Wang X., Yin L., Ning Y. Overexpression of steroidogenic acute regulatory protein in rat aortic endothelial cells attenuates palmitic acid-induced inflammation and reduction in nitric oxide bioavailability. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 144—50.
46. Handelsman Y., Shapiro M.D. Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr. Pract.* 2017; 23(1): 100—12.
47. Ishida T., Naoe S., Nakakuki M., Kawano H., Imada K. Eicosapentaenoic acid prevents saturated fatty acid-induced vascular endothelial dysfunction: involvement of long-chain acyl-CoA synthetase. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015; 22(11): 1172—85.
48. Marangoni F., Galli C., Ghiselli A., Lercker G., La Vecchia C., Maffeis C., Agostoni C. Palm oil and human health. Meeting report of NFI: Nutrition Foundation of Italy symposium. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 2017; 31: 1—13.
49. Yoo R.J., Kim M.H., Woo S.K., Kim K.I., Lee T.S., Choi Y.K. Monitoring of macrophage accumulation in statin-treated atherosclerotic mouse model using sodium iodide symporter imaging system. *Nucl. Med. Biol.* 2017; 48: 45—51.
50. Poledne R., Jurčiková-Novotná L. Experimental models of hyperlipoproteinemia and atherosclerosis. *Physiol. Res.* 2017; 66(Suppl. 1): S69—75.
51. Titov V.N., Kotlovskiy M.Yu., Yakimenko A.V., Kurdyak 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 terapiya*. 2017; 61(1): 28—36. (in Russian)
52. Sanadgol N., Mostafaie A., Mansouri K., Bahrami G. Effect of palmitic acid and linoleic acid on expression of ICAM-1 and VCAM-1 in human bone marrow endothelial cells (HBMECs). *Arch. Med. Sci.* 2012; 8(2): 192—8.
53. Harder-Lauridsen N.M., Rosenberg A., Benatti F.B., Damm J.A., Thomsen C., Mortensen E.L. Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition*. 2017; 37: 92—103.
54. Kruth H.S. Fluid-phase pinocytosis of LDL by macrophages: a novel target to reduce macrophage cholesterol accumulation in atherosclerotic lesions. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(33): 5865—72.
55. Boren J., Williams K.J. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016; 27(5): 473—83.
56. Anzinger J.J., Chang J., Xu Q., Buono C., Li Y., Leyva F.J., Park B.C. Native low-density lipoprotein uptake by macrophage colony-stimulating factor-differentiated human macrophages is mediated by macropinocytosis and micropinocytosis. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2010; 30(10): 2022—31.
57. Rozhkova T.A., Malyshev P.P., Zubareva M.Yu., Koshechkin V.A., Kukharchuk V.V. Family hypercholesterolemia and earlier development of coronary artery atherosclerosis in the patient is 34 years old. *Kardiologiya*. 2015; 3: 115—20. (in Russian)
58. Meyrelles S.S., Peotta V.A., Pereira T.M., Vasquez E.C. Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging. *Lipids. Health. Dis.* 2011; 10: 211—7.
59. Jawien J. The role of an experimental model of atherosclerosis: apoE-knockout mice in developing new drugs against atherogenesis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13(13): 2435—9.

Поступила 01.06.17

Принята к печати 15.06.17