

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.015.3:547.295

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Ариповский А. В.<sup>2</sup>, Дмитриев Л.Ф.<sup>1</sup>, Медведев О.С.<sup>3</sup>

### СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ТРЁХ ПУЛОВ КЛЕТОК С ВЫРАЖЕННО РАЗНЫМ ПОГЛОЩЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЗМОМ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. ИНСУЛИН И СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Госсанэпиднадзора РФ, 142279, Оболенск Московской области;

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва

*Соматические клетки на ранних ступенях филогенеза реализовали метаболизм длинноцепочечных жирных кислот (ЖК), в первую очередь пальмитиновой насыщенной ЖК. Она доминировала в построении бислойной мембраны клеток и как субстрат для окисления в митохондриях при наработке энергии. Позднее полиеновые ЖК включились в построение клеточной мембраны, мембран внутриклеточных органелл и стали субстратом для синтеза биологически активных эйкозаноидов. На более поздних ступенях филогенеза активированы метаболизм среднецепочечных ЖК и образование кетоновых тел как субстрата, который доступен для окисления митохондриями формируемых клеток нервной ткани при отсутствии глюкозы. На поздних ступенях филогенеза инсулин инициировал: а) превращение плотоядных предков вида *Homo sapiens* в океане в травоядный вид при жизни на суше; б) становление биологической функции локомоции и в) доминирование олеинового варианта метаболизма длинноцепочечных ЖК с более высокими кинетическими параметрами окисления. Метаболиты среднецепочечных ЖК стали гуморальными медиаторами метаболизма ЖК и формирования механизмов обратной связи в биологической функции трофологии и когнитивной биологической функции. Формирование при действии инсулина олеинового варианта метаболизма ЖК привело к совершенствованию обеспечения клеток энергией и высоким кинетическим параметрам многих видов травоядных млекопитающих, в том числе и *Homo sapiens*. Вид *Homo sapiens* не был всеядным (Omnivores); регуляторное действие инсулина при жизни на суше превратило его в травоядный вид (Herbivore), но с плотоядным (Carnivore; рыбоядным) прошлым. Семь метаболических пандемий (атеросклероз и атероматоз; метаболическая артериальная гипертензия; метаболический синдром; синдром резистентности к инсулину; ожирение; неалкогольная жировая болезнь печени и эндогенная гиперурикемия) являются нарушениями только функциональными и могут быть в большинстве случаев устранены. С позиций филогенетической теории общей патологии атеросклероз и атероматоз артерий большого будущего не имеют. Как только большинство особей вида *Homo sapiens* осознают, что в филогенезе они сформировались как травоядные и перестанут поедать избыточное количество мясной пищи, экзогенной пальмитиновой НЖК, частота заболевания в популяции начнёт снижаться. Пациенты все-таки обязаны оправдывать бинарное, биологическое наименование вида – Человек разумный. Профилактику и остальных метаболических пандемий, болезней цивилизации, можно обсуждать. Требуется время, понимание врачами того, что происходит, усердие и желание пациентов быть здоровыми.*

**Ключевые слова:** метаболические пандемии; жирные кислоты; глюкоза; кетоновые тела; атеросклероз.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Ариповский А. В., Дмитриев Л.Ф., Медведев О.С. Становление в филогенезе трёх пулов клеток с выражено разным поглощением и метаболизмом жирных кислот. Инсулин и среднецепочечные жирные кислоты. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(12): 732-740. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-732-740>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Aripovskiy A.V.<sup>2</sup>, Dmitriev L.F.<sup>1</sup>, Medvedev O.S.<sup>3</sup>

FORMATION IN THE PHYLOGENESIS OF THREE PULLS OF CELLS WITH EXPRESSED DIFFERENT ABSORPTION AND METABOLISM OF FATTY ACIDS. INSULIN AND MEDIUM CHAINS FATTY ACIDS

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, 121552, Moscow;

<sup>2</sup>State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Gossanepidnadsor of the Russian Federation, 142279, Obolensk, Moscow Region Russia;

<sup>3</sup>Moscow State University M.V. Lomonosov, 119991, Moscow

*Somatic cells at the early stages of phylogenesis realized the metabolism of long-chain fatty acids (FA), primarily palmitic saturated FA. It dominated the construction of a bilayer cell membrane and as a substrate for oxidation in mitochondria during energy production. Later, polyene FAs became involved in the construction of the cell membrane, the membranes of intracellular organelles, and became the substrate for the synthesis of biologically active eicosanoids. At later stages of phylogenesis, the metabolism of medium-chain FAs is activated and the formation of ketone bodies as a substrate, which is available for oxidation by the mitochondria of the formed cells of the nervous tissue in the absence of first substrate glucose. In the later stages of phylogenesis, insulin initiated: a) the transformation of carnivorous ancestors of the species *Homo sapiens* in the ocean into a herbivorous species*

while living on land; b) the formation of the new biological function of locomotion and c) the dominance of the oleic variant of the metabolism of long-chain fatty acids with higher kinetic parameters of mitochondria oxidation. Metabolites of medium chain FA have become humoral mediators of metabolism and the formation of feedback mechanisms in the function of trophology and cognitive biological function. The formation of an oleic variant of the metabolism of fatty acids under the action of insulin led to the improvement of the energy supply of cells and the high kinetic parameters of many species of herbivorous mammals, including *Homo sapiens*. The species *Homo sapiens* was not omnivorous (Omnivores); the insulin's regulatory action during life on land has turned it into a herbivorous species (Herbivore), but with a carnivorous (Carnivore) (fish-eating) past. Seven metabolic pandemics (1. atherosclerosis and atheromatosis; 2. metabolic arterial hypertension; 3. metabolic syndrome; 4. insulin resistance syndrome; 5. obesity; 6. nonalcoholic fatty liver disease and 7. endogenous hyperuricemia) are only functional disorders and can be, in most cases, eliminated. From the standpoint of the phylogenetic theory of general pathology, atherosclerosis and atheromatosis of the arteries have no great future. As soon, as the majority of individuals of the *Homo sapiens* species realize that in phylogenesis they have formed as herbivores and stop eating excessive amounts of meat food, exogenous palmitic FA, the incidence in the population will begin to decrease. Patients are still obliged to justify the binary, biological name of the species - reasonable man. Prevention and other metabolic pandemics, diseases of civilization, can be discussed. It takes time, an understanding of what happens by the doctors, diligence and the desire of patients to be healthy.

**Key words:** metabolic pandemics; fatty acids; glucose; ketone bodies; atherosclerosis.

**For correspondence:** Titov V. N., doctor of medical sciences, professor; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**For citation:** Titov V.N., Aripovskiy A.V., Dmitriev L.F., Medvedev O.S. Formation in the phylogenesis of three pulls of cells with expressed different absorption and metabolism of fatty acids. *Insulin and medium chains fatty acids. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (12): 732-740 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-732-740>

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

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

Received 04.12.2018  
Accepted 20.12.2018

Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии [1], на ступенях филогенеза далеко не одновременно, с интервалом в миллионы лет, возможно в иной последовательности, произошло становление *in vivo* биологических функций. Мир, в котором мы живем, выраженно семеричен: семь цветов радуги, семь нот в музыке, семь дней в неделе, такова же длительность сотворения мира (6 дней + выходной), семь-Я – структурная единица социального общества вида *Homo sapiens*. Биологических функций мы насчитали тоже семь:

биологическая функция трофологии (питания);

биологическая функция гомеостаза;

биологическая функция эндэкологии («чистота» межклеточной среды);

биологическая функция адаптации;

биологическая функция продолжения вида (размножения);

биологическая функция локомоции и

когнитивная биологическая функция. Проявлением когнитивной функции в апогее её является интеллект.

Принципу семеричности соответствует и число метаболических пандемий, болезней «цивилизации», основу патогенеза которых составляет нарушение в первую очередь метаболизма жирных кислот (ЖК). Функциональные нарушения включают:

атеросклероз и атероматоз;

метаболическую артериальную гипертензию;

метаболический синдром;

синдром резистентности к инсулину;

ожирение;

неалкогольную жировую болезнь печени и

эндогенную гиперурикемию.

Если мы говорим о липидах, ими являются все ЖК и соединения, в состав которых ЖК входят [2]. ЖК в отличие от химиков мы подразделяем не на три, а на четыре группы: а) насыщенные ЖК (НЖК) двойных связей – ДС (C=C) не содержат; б) мононенасыщенные ЖК (МЖК) с одной ДС; в) ненасыщенные ЖК (ННЖК)

с двумя – тремя ДС и г) полиеновые ЖК (ПНЖК) с четырьмя – шестью ДС. Биохимические реакции липидов позволяют формировать процессы метаболизма; физико-химические свойства липидов с ранних ступеней филогенеза предопределили биохимические их превращения при формировании как бислойных клеточных, плазматических мембран *in vivo*, мембран митохондрий, так и монослойных мембран. Это мембрана ядра, лизосом, пероксисом, стенок канальцев эндоплазматического ретикулаума и монослойные мембраны «капель липидов».

В биологической функции трофологии (питания) различие биологических реакций экзо- и эндотрофии (внешнее и внутреннее питание) сформировано на ранних ступенях филогенеза, на аутокринном, клеточном уровне, первом уровне относительного «биологического совершенства». Большинство живущих на земле видов животных – экзотрофы; все субстраты, которые необходимы для реализации процессов жизнеобеспечения, они поглощают извне, из окружающей среды. Полными автотрофами, которые обеспечивают себя субстратами для формирования структур и потребностей клеток в энергии, являются только клетки растений. В биологической функции трофологии (функции питания) две биологические реакции экзо- и эндотрофии – два разных этапа биохимических превращений экзогенных субстратов, метаболизма ЖК и липидов, протеинов и углеводов [3].

*Биологическая функция трофологии, биологические реакции экзо- и эндотрофии.* В биологической функции трофологии первой реализована биологическая реакция экзотрофии, процесс пищеварения и метаболизм ЖК, усвоение экзогенных субстратов. Это деполимеризация (окисление) макромолекул пищи, липолиз неполярных молекул, гидролиз надмолекулярных комплексов при переносе полярных и неполярных липидов в межклеточной среде и при транспорте неполярных (полярных) липидов через плазматическую мембрану клеток. При переносе все ЖК и липиды в гидрофильной среде, физико-химически связывают липидпереносящие,

специфичные протеины: альбумин и семейство аполипопротеинов (апо).

Апо – семейство ранних, стационарных (апоА-I) на ступенях филогенеза функциональных протеинов и более поздних (апоС-48 и апоС-100) со специфичной первичной, вторичной структурой и конформационными изменениями третичной структуры [4]. АпоА связывают только полярные липиды; апоВ – неполярные липиды. В гидрофильной среде апо за счёт формирования β-складчатой структуры принимает дискообразную форму; одна сторона «диска» становится гидрофильной, другая – гидрофобной. На гидрофобной стороне α-спирали связывают липиды, преимущественно неполярные триглицериды (ТГ). На гидрофильной стороне диска формируется домен-лиганд; связывая его рецепторами на плазматической мембране, клетки активно поглощают ЖК в основном в форме неполярных липидов. Среди липидов доминируют: а) эфиры ЖК с трёхатомным спиртом глицерином – ТГ и б) эфиры ЖК с одноатомным спиртом холестерином (ХС): ЖК, этерифицированные ХС, моно- и полиеновые эфиры ХС (моно- и поли-ЭХС). Функционально все липопротеины (ЛП), липидпереносящие молекулы являются в принципе бислойной структурой белок:липид. В процессе переноса ЖК и липиды *in vivo* в гидрофильной межклеточной среде в составе ЛП подвержены биохимическим превращениям [5].

Клетки поглощают ЖК и липиды путём пассивного, активированного и активного (рецепторного) эндоцитоза в форме неполярных ТГ – эфиров трёх ЖК со спиртом глицерином и с одноатомным спиртом ХС в форме моно-ЭХС, поли-ЭХС. После переноса клетки депонируют ЖК в гидрофильной среде цитоплазмы в форме главным образом капель липидов. Состоят они из гидрофобных ТГ и отделены от цитоплазмы монослойной мембраной из фосфатидилхолина. Депонирование длинноцепочечных ЖК в функционально специализированных клетках рыхлой соединительной ткани (РСТ) происходит также во время реализации биологической реакции экзотрофии. На всём протяжении постпрандиальной гиперлипипротейнемии (ГЛП), в биологической реакции экзотрофии все потребности клеток в энергии обеспечивает метаболизм только экзогенных ЖК в форме незэтерифицированных ЖК (НЭЖК); в кровотоке их связывает липидпереносящий белок альбумин. В биологической же реакции эндотрофии клетки в митохондриях окисляют только эндогенно запасённые ЖК.

Согласно особенностям структуры альбумин функционально предназначен для переноса С16–С18 длинноцепочечных ЖК в двух гидрофобных каналах. Альбумин не может переносить более длинные С20–С22 ПНЖК в силу их специфичной конформации, пространственной, стерической формы молекулы, при наличии четырёх – шести ДС в цепи атомов углерода. Альбумин менее специфичными, лишь гидрофобными взаимодействиями может связывать ещё несколько НЭЖК. Основная масса ЖК в форме неполярных ТГ *in vivo* депонирована в клетках; лишь малая доля ТГ циркулирует в межклеточной среде. Альбумин переносит только полярные НЭЖК; неполярные же ТГ апо структурируют в ЛП. Большинство НЭЖК, которые альбумин переносит в крови в процессе реализации биологической реакции экзотрофии, являются экзогенными. При реализации биологической реакции экзотрофии:

а) большая часть экзогенных ЖК в форме неполярных липидов депонирована *in vivo* в двух функциональ-

но разных депо: висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника и инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА) [6];

б) меньшая часть экзогенных НЭЖК, которые в межклеточной среде переносит альбумин, покрывает потребности клеток в энергии путём окисления их в митохондриях. Важно понять, что потребности всех клеток в энергии в реализации биологической реакции экзотрофии покрыты за счёт окисления только экзогенных ЖК. На ступенях филогенеза в реакции экзотрофии у всех (от бактерий до млекопитающих) реализованы три варианта пищеварения: наиболее раннее – внеклеточное пищеварение; более позднее – внутриклеточное и специфичный процесс мембранного, органного пищеварения [7]. Эти варианты в биологической реакции экзотрофии реализованы у всех видов животных, в том числе и у *Homo sapiens*.

Биологическая же реакция эндотрофии, внутреннего питания активна *in vivo* более длительно, в течение всего времени, кроме периода поедания пищи и постпрандиальной ГЛП. В это время происходит усвоение пищи: липолиз, всасывание, перенос в среде и депонирование ЖК в ВЖК сальника и ИПА. В реализации биологической реакции эндотрофии все потребности *in vivo* в энергии покрывает окисление в митохондриях тех ЖК, которые депонированы ранее, в биологической реакции экзотрофии. Активна биологическая реакция эндотрофии в условиях длительного голодания, а также в период гибернации (зимней спячки) животных.

Ранний в филогенезе пул ВЖК предназначен для обеспечения всех клеток энергией при реализации шести (из семи) биологических функций. И только обеспечение энергией биологической функции локомоции осуществляют ИПА. В формировании ИПА и реализации специфичной функции регуляторное действие осуществляет инсулин. На ступенях филогенеза пул ВЖК сформировался до начала становления *in vivo* регуляторной функции инсулина; ВЖК на плазматической мембране активных рецепторов к инсулину не имеют.

*Перенос, поглощение соматическими клетками ЖК в форме НЭЖК в биологических реакциях экзо- и эндотрофии.* Инсулин инициировал формирование биологической функции локомоции и систему поперечнополосатых, скелетных миоцитов, движение животных с высокими кинетическими параметрами [8]. В свою очередь биологическая функция локомоции оказала влияние на совершенствование иных функций *in vivo*. Биологическая роль инсулина состоит в том, что при жизни животных в океане, когда синтеза инсулина не было:

а) все потребности организма в энергии обеспечивал пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; С16:0 ЖК клетки окисляли в матриксе митохондрий, в цикле Кребса и физико-химической дыхательной цепи, покрывая все потребности в энергии. НЖК в цепи атомов углерода ДС не содержит;

б) при жизни на суше инсулин экспрессировал биохимические реакции, которые обеспечили превращение всей синтезированной клетками *in situ de novo* пальмитиновой НЖК в ω-9 С18:1 цис-олеиновую МЖК;

в) биологическое предназначение инсулина – превращение плотоядных (рыбоядных) видов (*Carnivore*) при жизни в океане в травоядные виды (*Herbivore*) при жизни на суше. *Homo sapiens* – не всеяден (*Omnivore*); биология таких видов не создала, это nonsense. Человек разумный в филогенезе травояден, но с плотоядным (рыбоядным)

прошлым; мясоедом человек никогда не был. При злоупотреблении пациентами мясной пищей, говядиной и жирными молочными продуктами с высоким содержанием пальмитиновой НЖК содержание её в гепатоцитах, ВЖК и ИПА выражено увеличивается и формируется пальмитиновый вариант метаболизма ЖК.

Инсулин физиологично превращает в олеиновую МЖК только эндогенно синтезированную пальмитиновую НЖК, но не экзогенную пальмитиновую НЖК пищи. У пациентов при избыточном поедании мясной и жирной молочной пищи можно наблюдать: а) пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и б) афизиологичное формирование гепатоцитами пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Химически неактивная пальмитиновая НЖК активирует *in vivo* биологическую функцию эндоэкологии, биологическую реакцию воспаления, экспрессию синтеза С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [9]. Такая пища является причиной повышения содержания в плазме крови ТГ, холестерина в составе ЛПНП (ХС-ЛПНП) и формирования выраженной ГЛП преимущественно Пб типа с развитием атеросклероза и атероматоза коронарных артерий. Мы полагаем, на ступенях филогенеза последовательно произошло формирование трёх пулов функционально разных клеток, перенос, депонирование и потребление которыми ЖК имеет существенные различия.

*Пул соматических клеток (производных архей) и метаболизм ЖК.* Наиболее ранним на ступенях филогенеза пулом клеток, которые сформировались в глубинах океана, при высокой температуре, в темноте являются потомки наиболее ранних одноклеточных, анаэробных архей; все они были гетеротрофами. Все что необходимо, они поглощали извне: из внешней среды и из межклеточной среды *in vivo*. Соматические клетки активно депонируют ЖК в каплях липидов цитоплазмы в форме неполярных ТГ. Археи – прародители соматических клеток и у вида *Homo sapiens*. Эти клетки окисляли (окисляют) в митохондриях ацетил-КоА, который образован при метаболизме экзогенных, длинноцепочечных С16–С18 ЖК. Соматические клетки поглощают ЖК в форме ТГ в составе главным образом пальмитиновых липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) путём активного апоВ-100 эндоцитоза. Метаболизм ЖК в клетках регулирован на клеточном, аутокринном уровне, на первом уровне относительного биологического совершенства. Каждая клетка запасает ЖК для себя, используя их в первую очередь как субстрат для наработки энергии (макроэргического АТФ) и построения структур.

ЖК, которые запасают соматические клетки в каплях липидов, являются преимущественно две: длинноцепочечная пальмитиновая НЖК и олеиновая МЖК. Среди ЖК, запасание и метаболизм которых активно реализуют соматические клетки, преобладают длинноцепочечные С16 НЖК, С18 МЖК и С20–С22 ПНЖК с четырьмя – шестью ДС [10]. Наиболее рано на ступенях филогенеза *in vivo* предшественники соматических клеток начали метаболизм длинноцепочечных НЖК, МЖК и ПНЖК. Гетеротрофы, анаэробы архей имели в цитоплазме митохондрии; органеллы имеют отдельный от архей геном и бислойную мембрану: она затрудняет поглощение митохондриями пальмитиновой НЖК. Будучи анаэробами, митохондрии в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) и в физико-химических реакциях дыхательной цепи активно окисляли ЖК, нарабатывая оптимальные количества макроэргического АТФ.

В филогенезе ни одна из клеток так и не отработала способ запасаения энергии, хотя бы в форме АТФ. Соматические клетки вынуждены депонировать субстраты для наработки энергии в форме гидрофобных ТГ в каплях липидов в цитоплазме. Нарбатывать же АТФ клеткам приходится *extempore (Cito!)*, в момент, когда потребность в энергии возрастает и порой существенно. И какие из клеток (одноклеточных) нарабатывают в митохондриях АТФ с более высокой константой скорости реакции более эффективно, те и доминируют на ступенях филогенеза. Происходит это и в паракринно регулируемых сообществах (ПС) функционально разных клеток, структурных и функциональных единиц каждого из органов *in vivo* на втором уровне относительного биологического совершенства.

Поглощение соматическими клетками *in vivo* ЖК в форме ТГ в составе ЛП, в биологической функции трофологии, в биологической реакции экзотрофии; депонирование их в каплях липидов и освобождение ЖК после липолиза ТГ является сложным, многоэтапным процессом. В реакциях *поглощение* → *депонирование* → *освобождение* задействованы многие ферментные системы. Это дало авторам основание сравнивать синтез биологически активных метаболитов в ВЖК и ИПА едва ли не с функцией эндокринных желез.

Липолиз активно происходит в небольших липидных каплях с большой поверхностью монослойной мембраны; в крупных каплях, особенно если капля занимает всю клетку, гидролиз ТГ практически не происходит. В таких жировых клетках формируется афизиологичный процесс – стресс эндоплазматического ретикулума. Такие жировые клетки погибают по типу апоптоза и их утилизируют *in situ* оседлые макрофаги, реализуя биологическую реакцию воспаления, биологическую функцию эндоэкологии. Освобождение из жировых клеток олеиновой МЖК происходит с более высокой константой скорости реакции, по сравнению с таковым у пальмитиновой НЖК.

Когда соматические клетки начали синтез пальмитиновой НЖК *in situ de novo* из активированного ацетил-КоА, они использовали раннюю на ступенях филогенеза, специфичную синтетазу ЖК. Мультиферментный комплекс реализует синтез по принципу: один субстрат С2 ацетил-КоА → один продукт С16:0 пальмитиновая НЖК. Освобождение в синтезе среднецепочечных С8–С14 ЖК не происходит. Можно полагать, что на ранних ступенях филогенеза у соматических клеток при доминировании длинноцепочечных ЖК потребности в ЖК со средней длиной цепи не было, как, вероятно, и потребности в короткоцепочечных С4–С6 ЖК [11]. В глубинах океана единственным субстратом для наработки клетками энергии были ЖК; в темноте синтез глюкозы ещё не начал.

*Пул клеток нервной системы – производных от фотосинтезирующих автотрофов: глюкоза, кетоновые тела и среднецепочечные ЖК.* Через миллион лет, когда сформированный в глубинах океана «первичный бульон» из органических молекул достиг освещаемых солнцем участков на поверхности океана, более поздние на ступенях филогенеза клетки поверхностных вод сформировали иной пул бактерий автотрофов. В отличие от архей бактерии автотрофы, используя воду, углекислый газ и кванты энергии солнца отработали физико-химические реакции фотосинтеза и стали синтезировать глюкозу, используя её как субстрат для наработки энергии. Длительное время автотрофы синтезировали макроэргический АТФ в реакциях брожения. В процессе фотосинтеза глюкозы автотрофы одновременно выделяли атомарный О<sub>2</sub>.

Производными от автотрофов являются астроциты, нейроны, глиальные клетки нервной ткани. Несмотря на то что с позиций физической химии автотрофы в филогенезе являются более «продвинутыми», они на миллионы лет более поздние, чем гетеротрофы, и митохондрии в цитоплазме они не имели. Продуцируемый автотрофами кислород явно не способствовал функционирования анаэробных архей и аэробных автотрофов в единой среде решены «историческим» в филогенезе симбиотическим слиянием бактерий автотрофов и архей. В результате, в течение миллионов лет автотрофы симбиотически «приватизировали» митохондрии с их геномом. Далее для наработки энергии (макроэргического АТФ) автотрофы стали использовать не реакции брожения глюкозы (гликолиза), а реакции цикла трикарбоновых кислот и физико-химические реакции дыхательной цепи митохондрий. Последующие поколения соматических клеток, потомков архей, из анаэробов стали аэробами; они, как и прежде, нарабатывали в митохондриях макроэргический АТФ, но уже в аэробных условиях.

Казалось бы, имеющиеся различия в реакциях синтеза макроэргического АТФ в митохондриях потомков автотрофов (клетками нервной ткани) и потомков архей (соматических клеток) были устранены, однако не в полной мере. Несмотря на сходные условия для соматических клеток и клеток нервной ткани *in vivo* в едином пуле межклеточной среды, существенные различия в обеспечении клеток энергией остались. Несмотря на то, что функция митохондрий в соматических клетках и в клетках нервной системы является единой, обеспечение органелл субстратами для наработки АТФ осталось разным. Разными остались и физико-химические параметры межклеточной среды клеток: а) единый пул межклеточной среды соматических клеток и б) локальный пул спинномозговой жидкости для клеток нервной ткани.

Если митохондрии соматических клеток окисляют главным образом длинноцепочечные С16–С18 НЖК и МЖК в реакции, к примеру, С18:1 олеиновая МЖК → митохондрии → АТФ, то митохондрии астроцитов и нейронов окисляют ацетил-КоА, который образован из глюкозы. Происходит это в реакциях: глюкоза → гликолиз (9 реакций) → лактат → пируват → пируватдегидрогеназный комплекс цитоплазмы → ацетил-КоА → митохондрии → АТФ. В принципе соматические клетки, потомки архей, окисляют в митохондриях ЖК, а клетки нервной ткани, потомки автотрофов, окисляют по большому счету глюкозу.

Сколько миллионов лет соматические и нервные клетки сосуществовали *in vivo* в едином пуле межклеточной среды в приватизированном каждой особью кусочке третьего мирового океана при выходе на сушу, сказать трудно. Столь же проблематично назвать истинную причину того, какие несогласованные физико-химические параметры послужили основой формирования гематоэнцефалического барьера — бислойной структуры астроциты:эндотелий и отделила от единого пула межклеточной среды малый пул спинномозговой жидкости. По физико-химическим параметрам пул спинномозговой жидкости, в которой функционируют все нервные клетки, почти идентичен первичной моче, т. е. плазме крови, профильтрованной через базальную мембрану гломерул нефрона.

Вероятно, такая среда больше соответствовала (напоминала) поверхностным слоям океана, в которых произошло формирование первых автотрофов. Вероятно,

одноклеточные организмы – растения, пластиды с подобием хлорофилла – осуществили фотосинтез глюкозы и  $O_2$  из  $H_2O + CO_2 +$  фотоны солнечного света. Соматические же клетки с самых начальных ступеней филогенеза (филогенез – единый анамнез всего живого на планете Земля) пребывали в насыщенной органическими молекулами глубоководной среде океана при высоком содержании длинноцепочечных ЖК, преимущественно ПНЖК. Только из них в составе полярных липидов (глицеридов – фосфолипидов) можно сформировать бислойную клеточную мембрану.

Когда у травоядных видов, в том числе у *Homo sapiens*, глюкоза в биологической реакции экзотрофии (питания) является основным субстратом для наработки клетками энергии и синтеза ЖК, проблем с субстратом для наработки нервными клетками энергии нет. Однако в условиях голодания и реализации биологической реакции эндотрофии, во время биологической гибернации (зимняя спячка) запасы глюкозы нервными клетками не формируются; в этих условиях образование дефицита глюкозы и АТФ в пуле спинномозговой жидкости становится реальностью.

Если соматические клетки и запасают глюкозу, то делают они это, согласно аутокринной регуляции, «для себя»; депонированной глюкозой соматические клетки не делятся. Пул глюкозы, который в условиях гипогликемии при действии глюкагона может быть освобожден в кровоток, далеко не на ранних ступенях филогенеза, депонируют только перипортальные гепатоциты. Освобождение глюкозы в межклеточную среду регулирует гормон глюкагон [12], активируя реакции гликогенолиза – гидролиз гидрофильного полимера глюкозы гликогена. Синтезируют глюкагон  $\alpha$ -клетки островков поджелудочной железы; происходило это на миллионы лет раньше, чем  $\beta$ -клетки начали синтез инсулина.

Могут ли митохондрии клеток нервной системы окислять ЖК, сказать трудно; в спинномозговой жидкости ни средне-, ни длинноцепочечных ЖК нет. Можно прочесть, что гематоэнцефалический барьер является преградой для перехода ЖК из единого пула межклеточной среды, из локального внутрисосудистого пула в пул спинномозговой жидкости [13]. Реально же преградой для перехода ЖК в нервные клетки является, мы полагаем, сама спинномозговая жидкость. В столь гидрофильной среде стабильно растворимыми могут быть только С4 ЖК – полярные кетоновые тела (КТ). Надо признать, что всё количество даже очень длинноцепочечных ЖК (вплоть до С36 ЖК с двенадцатью ДС) нервные клетки синтезируют только из С4 кетоновых тел [14].

Митохондрии клеток нервной ткани эффективно поглощают и окисляют КТ, нарабатывая оптимальное количество АТФ. В условиях дефицита глюкозы опять-таки соматические клетки, выполняя биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации, активируют биохимические реакции глюконеогенеза из аминокислот (из аланина), из КТ, из среднецепочечных ЖК. Некоторые виды млекопитающих (не *Homo sapiens*) реализуют биохимические реакции глюконеогенеза из ЖК, из КТ [15]. Происходит это в гепатоцитах в последовательности реакций: ацетоацетат → ацетон → ацетол → метилглиоксаль → глиоксаль → D-глюкоза [16].

Если уровень глюкозы в спинномозговой жидкости становится низким, гуморальные медиаторы активируют компенсаторные реакции на втором уровне относительного биологического совершенства, на уровне функционального единения органов, систем и синтез КТ

[17]. Для этого соматические клетки активируют синтез *de novo* среднецепочечных ЖК; ранее эти ЖК не делали. Возможно, для синтеза среднецепочечных ЖК гепатоциты используют и избыточное количество ацетил-КоА, которые могут нарабатывать клетки в последовательности компенсаторных реакций ацетил-КоА → ацетоацетил-КоА → малонил-КоА → среднецепочечные ЖК. Оптимально, видимо, синтез большого количества КТ из длинноцепочечных ЖК *in vivo* не происходит. Не реально считать, что образование КТ из длинноцепочечных ЖК происходит путём β-окисления ЖК с карбоксильного конца молекулы по типу С16:0 ПНЖК → С14:0 миристиновая НЖК → С12:0 лауриновая НЖК и т. д.

Синтетазы ЖК *in vivo* представлены двумя функциональными вариантами: первый из них – полиферментный комплекс с мол. массой ≈ 500 кДа компактной структуры, из которого не удаётся фракционировать отдельные энзимы. Эту синтетазу и используют соматические клетки при синтезе ЖК как С2 ацетил-КоА → С16:0 ПНЖК [18]. Вторая группа включает синтетазы ЖК, в которых, при фракционировании протеинов можно выделить отдельные энзимы; все ферменты синтетазного комплекса ЖК функционируют в виде отдельных полипептидов. Можно полагать, что на ранних ступенях филогенеза все соматические клетки (производные от архей) в синтезе ацетил-КоА → С16:0 пальмитиновая НЖК использовали первую синтетазу ЖК. На более поздних ступенях филогенеза при синтезе среднецепочечных ЖК соматические и нервные клетки задействовали второй вариант синтетазы. Это соответствует в биологии методологическому принципу биологии – единая технология становления в филогенезе функциональных систем.

Субстратом для синтеза КТ при физиологичном уровне глюкозы в кровотоке является вновь синтезированный, далеко не ранний, пул среднецепочечных ЖК. Наиболее ранним субстратом для наработки энергии клетками этого пула является глюкоза, компенсаторным пулом для наработки нервными клетками энергии при окислении в митохондриях являются КТ; формируют их соматические клетки при метаболизме среднецепочечных ЖК. Для компенсации обеспечения энергией клеток нервной системы в соматических клетках *in vivo* образование КТ происходит при метаболизме сформированного на далеко не ранних ступенях филогенеза пула кетогенных ЖК. Это среднецепочечные ЖК: С8 каприловая ЖК, С10 каприновая ЖК, С12:0 лауриновая и С14:0 миристиновая ЖК.

В рамках биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, соматические клетки формируют субстраты и для наработки энергии нервными клетками; происходит это в процессе синтеза и метаболизма среднецепочечных ЖК. Реализуют эти реакции, вероятно, более поздние на ступенях филогенеза перипортальные гепатоциты и, возможно, оседлые макрофаги Купффера в печени [19]. Все нервные клетки *in vivo* регулированы на уровне полиорганной нервной системы; формирование её происходило в несколько этапов. На это указывают, мы полагаем, многие анатомические образования головного мозга. Наиболее ранним субстратом для наработки энергии нервными клетками является глюкоза, компенсаторным, дополнительным пулом для наработки нервными клетками энергии при окислении в митохондриях являются КТ; формируют кетоновые тела соматические клетки при метаболизме С8–С12 ЖК.

И хотя в полной мере действие среднецепочечных ЖК и одноимённых ТГ *in vivo* пока не понято, пища,

обогащённая ими, эффективна у пациентов с диабетом 1-го типа, при синдроме резистентности к инсулину и при нейродегенеративной патологии. Лауриновая С12:0 ЖК составляет половину всех ЖК в кокосовом масле. В популяции жителей юго-востока Азии, которые постоянно используют кокосовое масло в пищу, низка частота патологии сердечнососудистой системы. При регуляторном приёме с пищей лауриновой ЖК в организме формируется состояние умеренного ацидоза (пониженные величины рН межклеточной среды) и выраженное нейропротективное действие [20].

В отличие от длинноцепочечных ЖК, клетки не депонируют среднецепочечные ТГ ни в ВЖК сальника, ни в инсулинзависимых подкожных адипоцитах. Среднецепочечные ЖК быстро окисляют митохондрии; образование ацетил-КоА клетки используют для образования КТ, активируя и реакции термогенеза в оранжевых и бурых адипоцитах. Среднецепочечные ЖК и одноимённые ТГ не являются компонентами апоВ-100 ЛП и редко депонированы в ВЖК; вместе с тем в ВЖК свиней запасена в основном С14:0 миристиновая НЖК. Эксперименты с животными и наблюдения в клинике показали: приём с пищей среднецепочечных ТГ более физиологичен, чем приём длинноцепочечных ТГ, поскольку повышает содержание ХС-ЛПВП. Пища, обогащённая среднецепочечными ТГ, является оптимальной для повышения содержания КТ в крови, в спинномозговой жидкости независимо от содержания в пище глюкозы. Формирование КТ клетками можно реализовать при активации метаболизма среднецепочечных ЖК [21]. Кокосовое масло оказывает позитивное действие на функцию сердечно-сосудистой системы, предотвращая формирование атеросклероза и атероматоза артерий. Эффективным в профилактике патологии сердечно-сосудистой системы является снижение в пище количества пальмитиновой ЖК, увеличение олеиновой ЖК, полиеновых и среднецепочечных ЖК [22].

С8–С12 ЖК – более водорастворимы, чем ЖК с длинной цепью С16–С22; в гидрофильной среде содержимого кишечника, в среде с эндогенными детергентами (желчными кислотами) они не формируют мицелл; это обеспечивает быстрое всасывание их энтероцитами тонкой кишки [23]. Среднецепочечные ЖК являются слабыми электролитами; они, как правило, ионизированы при нейтральном значении рН; это увеличивает их растворимость. Среднецепочечные ТГ имеют общее число атомов углерода С24–С30; только несколько процентов ТГ в кокосовом масле имеют такую длину. Позиционные формы ТГ с лауриновой С12 ЖК имеют большее число атомов С, и метаболизм их в клетках происходит иначе. Более низкая молекулярная масса ТГ со средней длиной цепи ЖК является оптимальным субстратом для гидролиза панкреатической липазой. Эпидемиологические данные показали, что поедание кокосового масла позитивно сказывается на функции сердечно-сосудистой системы.

В последнее время полагают, что С14:0 миристиновую НЖК на поздних ступенях филогенеза млекопитающие, но не *Homo sapiens*, используют в реакциях элонгации при синтезе *in vivo* ПНЖК из субстратов [24], из растительных, экзогенных ω-6 С18:2 линолевой и ω-3 С18:3 α-линоленовой ННЖК [25]. Кроме того, полагают, что не только С16:0 пальмитиновая, но и С14:0 миристиновая НЖК может участвовать в реакции миристилирования протеинов для: а) увеличения их гидрофобности; б) эффективного связывания с липидами и в) формирования специфических липидов – гуморальных медиаторов [26].

Грелин – пептидный гормон регуляции метаболизма, эндокринной регуляции функции желудочно-кишечного тракта [27]. Синтезируют его клетки слизистой оболочки фундального (fundus) отдела желудка. Содержание грелина в плазме крови возрастает перед приёмом пищи и уменьшается после еды. Возможно, имеет место функциональное единение действия грелина с лептином, гуморальным медиатором ВЖК и с адипонектином, который секретируют ИПА [28].

Мы полагаем, что в когнитивной биологической функции, они вместе регулируют позиционирование особи одновременно в окружающей, внешней среде и единение с внутренней средой организма. Гуморальные медиаторы из среднепечочных ЖК регулируют количество поглощаемой пищи, в том числе и чувство голода [29]. Вероятно, они являются компонентами единого, не до конца сформированного механизма обратной связи (feedback mechanism) в реализации биологической функции трофологии. Грелин секретирует и дугообразное ядро гипоталамической области головного мозга, исполняя, возможно, роль тропного гормона, который регулирует синтез соматотропного гормона (гормона роста) базофилами гипофиза [30]. Рецепторы к грелину расположены в вентромедиальном отделе гипоталамуса [21]. Они, полагают, реализуют действие гуморального медиатора, начиная с метаболизма субстратов обеспечения потребности клеток в энергии (ЖК, глюкоза и АТФ) и заканчивая регуляцией сокращения гладкомышечных клеток в органах желудочно-кишечного тракта [31]. Грелин характеризуют как гормон функционального состояния голода [32]. Ещё предстоит обобщить позитивное действие *in vivo* приёма экзогенных С8-С14 жирных кислот и ТГ [33], включая, возможно, функциональное различие действия каприловой, каприновой, лауриновой и миристиновой среднепечочных ЖК.

*Пул поперечнополосатых, скелетных миоцитов, действие инсулина, депонирование и метаболизм.* На поздних ступенях филогенеза произошло формирование третьего пула функционально специализированных клеток – скелетных миоцитов; реализуют они биологическую функцию локомоции, движения за счёт сокращения поперечнополосатых миоцитов. На поздних ступенях филогенеза биологическую функцию локомоции инициировал вновь экспрессированный гормон инсулин. Становление биологической функции инсулина, формирование биологической функции локомоции, мы полагаем, это существенное звено в превращении плотоядных (рыбоядных) видов океана в травоядные при жизни на суше [34].

Биохимическое предназначение инсулина – обеспечение энергией большого пула инсулинзависимых клеток; гормон призван реализовать биологическую функцию локомоции. Все зависимые от гормона клетки на плазматической мембране имеют активные рецепторы к инсулину. Инсулинзависимыми *in vivo* клетками стали: поперечнополосатые, скелетные миоциты; синцитий кардиомиоцитов; перипортальные гепатоциты; подкожные адипоциты; оседлые специализированные макрофаги Купффера в печени. Становление биологической функции локомоции повлекло совершенствование *in vivo* и иных биологических функций. Для всех зависимых от инсулина клеток гормон сформировал единую систему снабжения субстратами – длинноцепочечными ЖК. Основу совершенства инсулином метаболизма длинноцепочечных ЖК составляет замена *in vivo* менее эффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на высокоэффективный олеиновый вариант. При действии инсулина:

а) гепатоциты из экзогенной глюкозы, как и прежде, синтезируют *in situ de novo* пальмитиновую НЖК, но тут же превращают её в олеиновую МЖК;

б) апоВ-100 в гепатоцитах структурирует олеиновую МЖК в форме олеиновых ТГ в составе олеиновых ЛПОИП, секретируя их в кровотоки;

в) в крови постгепариновая липопопротеинлипаза гидролизует часть ТГ в составе олеиновых ЛПОИП, формируя апоЕ/В-100 лиганд;

г) зависимые от инсулина клетки, связывая лиганд своими апоЕ/В-100 рецепторами, поглощают лигандные, олеиновые ЛПОИП путём апоЕ/В-100 эндоцитоза. Напомним, что до действия инсулина пальмитиновые ЛПОИП поглощали клетки в форме одноимённых ЛПОИП путём апоВ-100 эндоцитоза. И если до инсулина перенос пальмитиновых ТГ проходил по пути *гепатоциты* → *пальмитиновые ЛПОИП* → *ЛПОИП* → *апоВ-100 эндоцитоз* → *клетка*, то при действии инсулина перенос олеиновых ТГ осуществлён по иному пути: *гепатоциты* → *олеиновые ЛПОИП* → *апоЕ/В-100 эндоцитоз* → *клетка*. Обеспечение субстратами клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции, осуществлено *in vivo* в два этапа.

Первый этап в реализации биологической реакции экзотрофии – перенос эндогенной олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ в составе одноимённых ЛПОИП и поглощение их в первую очередь инсулинзависимыми подкожными адипоцитами путём апоЕ/В-100 эндоцитоза. Поскольку вид *Homo sapiens* на ступенях филогенеза сформировался как травоядный с плотоядным прошлым, инсулинзависимые олеиновые ЛПОИП физиологично переносят к клеткам и оптимальное количество пальмитиновой НЖК. Позиционными формами ТГ в олеиновых ЛПОИП являются: олеил-олеил-олеат глицерол (ООО), олеил-олеил-пальмитат (ООП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП); суммировано это ООО–ООП–ПОО–ПОП. Так, первым этапом обеспечения субстратами энергии скелетных миоцитов, кардиомиоцитов является централизованное депонирование ЖК в форме преимущественно олеиновых ТГ в зависимых от инсулина подкожных адипоцитах.

Вторым этапом переноса к миоцитам ЖК является:

а) симпатическая, эфферентная активация липолиза преимущественно олеиновых ТГ в составе капель липидов в ИПА;

б) освобождение адипоцитами ЖК в форме НЭЖК и перенос их в кровотоке в ассоциации с альбумином к поперечнополосатым миоцитам;

в) поглощение ЖК скелетными, поперечнополосатыми миоцитами в форме полярных НЭЖК при действии CD36-транслоказы в условиях высокого градиента концентраций межклеточная среда: цитоплазма миоцитов [35]. Физиологично концентрация НЭЖК в цитоплазме миоцитов составляет лишь следовые количества. Активно поглощая лишь полярные НЭЖК, ни поперечнополосатые миоциты, ни кардиомиоциты не запасают ЖК в форме ТГ и не формируют капель липидов между сократительными мышечными волокнами [36].

Не запасая ЖК в форме капель липидов, все скелетные миоциты и синцитий кардиомиоцитов запасают большое количество гидрофильного гликогена – полимера глюкозы. При микроскопии более 40% площади цитоплазмы скелетных миоцитов заняты глобулами гидрофильного гликогена; после физической нагрузки содержание гликогена уменьшается на порядок. И даже при наличии генетически обусловленной патологии митохондрий, как и

у пациентов мясоедов при высоком содержании в крови экзогенной пальмитиновой НЖК [37], скелетные миоциты и кардиомиоциты формируют лишь микрокапли ТГ в форме опалесценции цитоплазмы при микроскопии [38]. Это так называемый эктопический жир [39]. На фоне такой опалесценции ЖК, если она становится постоянной, формируется дилатационная кардиомиопатия [40].

Вне сомнения, ретроспективно в филогенезе трудно проследить последовательное преобладание метаболизма ЖК в зависимости от длины цепи и числа ДС [41]; в то же время филогенетическая теория общей патологии даёт основание полагать следующее.

1. Первым на ступенях филогенеза в глубинах океана при формировании мембран соматических клеток, потомки ранних гетеротрофов архей, сформировали метаболизм длинноцепочечных ЖК; доминировали пальмитиновая НЖК и пальмитиновый вариант метаболизма С16:0 НЖК и С18:0 МЖК [42]. Все клетки синтезировали пальмитиновую НЖК по пути С2 ацетил-КоА → С16:0 пальмитиновая НЖК, без освобождения и метаболизма среднецепочечных ЖК. Далее в темноте глубин океана первичные сине-зеленые растительные клетки и соматические клетки животных стали синтезировать С20-С22 ННЖК и выражено активные ПНЖК [43].

2. Через миллионы лет в поверхностных водах океана аэробные автотрофы, которые осуществили фотосинтез глюкозы, после исторического симбиотического слияния с анаэробами археями стали прародителями всех клеток нервной ткани. Все астроциты, глиальные клетки и нейроны окисляли в митохондриях ацетил-КоА, образованный только из глюкозы, в то время как депонирование глюкозы отработано не было. *In vivo*, в порядке реализации биологической функции алаптации, биологической реакции компенсации, соматические клетки начали синтез среднецепочечных ЖК и при липолизе формировать далее С4 КТ. Только КТ могут преодолеть гидрофильную среду спинномозговой жидкости.

3. Через следующие миллионы лет океан отступил, плотоядные (рыбоядные) животные оказались на суше при обилии растительной пищи как источнике глюкозы. Вновь экспрессированный инсулин инициировал синтез клетками из экзогенной глюкозы не пальмитиновой НЖК, как это ранее реализовали соматические клетки, а синтез олеиновой МЖК. Специфичное действие инсулина осуществлено в реакциях: С16:0 пальмитиновая НЖК → С18:0 стеариновая НЖК → ω-9 С18:1 цис- олеиновая МЖК [44]. Инсулин заменил малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на олеиновый высокоэффективный вариант. В экспериментах *in vitro* озон окисляет олеиновую НЖК с константой скорости реакции в 5 раз более высокой, чем пальмитиновую НЖК [45, 46].

Можно обоснованно полагать, что на самых ранних ступенях филогенеза клетки реализовали преимущественно метаболизм длинноцепочечных ЖК с преобладанием пальмитиновой НЖК. На более поздних ступенях филогенеза активирован метаболизм среднецепочечных ЖК и синтез кетонных тел как субстрата для окисления митохондриями клеток нервной ткани. На более поздних ступенях филогенеза инсулин инициировал: а) превращение плотоядных в океане предков вида *Homo sapiens* в травоядный вид на суше; б) регуляцию становления биологической функции локомоции и в) доминирование олеинового варианта метаболизма длинноцепочечных ЖК с выраженным повышением кинетических параметров организмов.

В биохимических реакциях *in vivo* на ранних ступенях филогенеза длинноцепочечная пальмитиновая НЖК доминировала в построении бислоиных мембран клеток и в качестве субстрата для окисления в митохондриях при наработке энергии. Позднее ПНЖК стали элементом построения мембран внутриклеточных органелл [47] и субстратом для синтеза биологически активных гуморальных медиаторов – эйкозаноидов. На более поздних ступенях филогенеза начат синтез среднецепочечных ЖК; это субстрат для формирования кетонных тел, единственного С4 липида, который доступен для митохондрий клеток нервной ткани; только кетонные тела могут преодолеть гидрофильную среду спинномозговой жидкости. Производные среднецепочечных ЖК стали гуморальными медиаторами метаболизма ЖК и формирования механизмов обратной связи (*feed back mechanism*) в биологической функции трофологии. Формирование при регуляторном действии инсулина олеинового варианта метаболизма ЖК привело к совершенству обеспечения клеток энергией и кинетических параметров многих видов травоядных млекопитающих, в том числе и *Homo sapiens*.

Приведённые выше семь метаболических пандемий, являются нарушениями только функциональными и могут быть, в значительной мере, устранены. С позиций филогенетической теории общей патологии мы полагаем, что ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и атероматоз артерий большого будущего не имеют. Как только большинству особей вида Человек разумный мы в плане профилактики поможем осознать, что на ступенях филогенеза они сформировались как травоядные с плотоядным прошлым и перестанут поедать избыточное количество мясной пищи, экзогенной пальмитиновой НЖК, частота ИБС в популяции начнёт быстро снижаться. Пациенты всё-таки обязаны оправдывать биологическое, бинарное наименование вида – Человек разумный. Более детально вопросы профилактики можно обсуждать и в отношении иных метаболических пандемий, болезней цивилизации. Требуется только время, понимание происходящего врачами и большое желание самих пациентов быть здоровыми [48].

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

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

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-6, 8-15, 17-33, 35-44, 47  
см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций.* М.:ИНФРА-М; 2017.
7. Уголев А.М. *Естественные технологии биологических систем.* Ленинград: Наука; 1987.
16. Дмитриев Л.Ф. С3-альдегиды и нарушение клеточного метаболизма: возможные способы нормализации углеводного обмена. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015; 2: 13 – 8.
34. Титов В.Н. *Эссенциальная метаболическая артериальная гипертония. Метаболическая АГ, патогенез и этиология.* Palmarum Academic publishing; 2016.
45. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2004; 138(11): 517 – 9.
46. Сажина Н.Н., Евтеева Н.М., Титов В.Н. Экспериментальная оценка констант скорости взаимодействия озона с индивидуальными жирными кислотами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018; 165(3): 331 – 5.
48. Медведев О.С., Почичкая И.М., Медведева Н.А. Трансизомеры жирных кислот и их влияние на здоровье человека. *Новости медико-биологических наук.* 2016; 14(4): 83 – 92.



## REFERENCES

1. Titov V.N. *Clinical biochemistry [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektsiy]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
2. Kalinin A., Krashennnikov V., Sviridov A., Titov V. Chemometry of clinically important fatty acids in the blood serum using near infrared spectrometer. *Am. J. Chem. Appl.* 2018; 5(3): 45–50.
3. Kuipers R.S., de Craaf D.J., Luxwolda M.F., Muskiet M.H., Dijk-Brouwer D.A., Muskiet F.A. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth. J. Med.* 2011; 69(9): 372–8.
4. Choi H.Y., Hafiane A., Schwertani A., Genest J. High-density lipoproteins: biology, epidemiology, and clinical management. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33(3): 325–33.
5. Ferreri C., Masi A., Sansone A., Giacometti G., Larocca A.V., Menounou G. Fatty acids in membranes as homeostatic, metabolic and nutritional biomarkers: recent advancements in analytics and diagnostics. *Diagnostics* (Basel). 2016; 7(1). pii: E1.
6. Giralt M., Villroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013; 154(9): 2992–3000.
7. Ugolev A.M. *Natural technologies of biological systems. [Estestvennye tehnologii biologicheskikh sistem]*. Leningrad: Nauka; 1987. (in Russian)
8. Yang C., Aye C.C., Li X., Diaz Ramos A., Zorzano A., Mora S. Mitochondrial dysfunction in insulin resistance: differential contributions of chronic insulin and saturated fatty acid exposure in muscle cells. *Biosci. Rep.* 2012; 32(5): 465–78.
9. 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- $\alpha$ . *Int. J. Mol. Med.* 2014; 34(6): 1706–12.
10. Tillander V., Bjorndal B., Burri L., Bohov P., Skorve J., Berge R.K., Alexson S.E. Fish oil and krill oil supplementations differentially regulate lipid catabolic and synthetic pathways in mice. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2014; 11: 20–8.
11. Jonsson A.L., Backhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(2): 79–87.
12. Knop F.K. EJE PRIZE 2018: A gut feeling about glucagon. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178(6): R267–R280.
13. Toth C.C. Persistent cerebrospinal fluid abnormalities in the syndrome of headache, neurological deficit, and cerebrospinal fluid lymphocytosis despite resolution of clinical symptomatology. *Headache*. 2002; 42(10): 1038–43.
14. Misra S., Oliver N.S. Utility of ketone measurement in the prevention, diagnosis and management of diabetic ketoacidosis. *Diabet. Med.* 2015; 32(1): 14–23.
15. Newman J.C., Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2014; 25(1): 42–52.
16. Dmitriev L.F. C3-aldehydes and impaired cellular metabolism: possible ways to normalize carbohydrate metabolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 2: 13–8. (in Russian)
17. Zhang Y., Kuang Y., LaManna J.C., Puchowicz M.A. Contribution of brain glucose and ketone bodies to oxidative metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 765: 365–70.
18. Calder P.C. Long chain fatty acids and gene expression in inflammation and immunity. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013; 16(4): 425–33.
19. Huang W., Metlakunta A., Dedousis N., Zhang P., Sipula I., Dube J.J. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes*. 2010; 59(2): 347–357.
20. Le Fool C., Levin B.E. Fatty acid-induced astrocyte ketone production and the control of food intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 310(11): R1186–R1192.
21. Moulle V.S., Picard A., Le Foll C., Levin B.E., Magnan C. Lipid sensing in the brain and regulation of energy balance. *Diabetes. Metab.* 2014; 40(1): 29–33.
22. Migrenne S., Magnan C., Cruciani-Guglielmacci C. Fatty acid sensing and nervous control of energy homeostasis. *Diabetes. Metab.* 2007; 33(3): 177–82.
23. Thevenet J., De Marchi U., Domingo J.S., Christinat N., Bultot L. Medium-chain fatty acids inhibit mitochondrial metabolism in astrocytes promoting astrocyte-neuron lactate and ketone body shuttle systems. *FASEB J.* 2016; 30(5): 1913–26.
24. Martin D.D., Beauchamp E., Berthiaume L.G. Post-translational myristoylation: Fat matters in cellular life and death. *Biochimie*. 2011; 93(1): 18–31.
25. Rioux V., Pédrono F., Legrand P. Regulation of mammalian desaturases by myristic acid: N-terminal myristoylation and other modulations. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1811(1): 1–8.
26. Beauchamp E., Rioux V., Legrand P. New regulatory and signal functions for myristic acid. *Med. Sci. (Paris)*. 2009; 25(1): 57–63.
27. Lemarie F., Beauchamp E., Drouin G., Legrand P., Rioux V. Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field? *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids*. 2018; 135: 121–7.
28. Fukumori R., Sugino T., Shingu H., Moriya N., Kobayashi H., Hasegawa Y. Ingestion of medium chain fatty acids by lactating dairy cows increases concentrations of plasma ghrelin. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2013; 45(4): 216–23.
29. Magnan C., Luguët S. Role of fatty acids in the nervous control of energy balance. *Biol. Aujourd'hui*. 2015; 209(4): 309–15.
30. Picard A., Moullé V.S., Le Foll C., Cansell C., Véret J., Coant N. Physiological and pathophysiological implications of lipid sensing in the brain. *Diabetes. Obes. Metab.* 2014; 16 Suppl 1: 49–55.
31. Geelen M. J.H. Medium-chain fatty acids as short-term regulators of hepatic lipogenesis. *Biochem. J.* 1994; 302: 141–6.
32. Yin Y., Li Y., Zhang W. The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(3): 4837–55.
33. Nonaka Y., Takagi T., Inai M., Nishimura S., Urashima S. Lauric acid stimulates ketone body production in the KT-5 astrocyte cell line. *J. Oleo. Sci.* 2016; 65(8): 693–9.
34. Titov V.N. Essential metabolic arterial hypertension. Metabolic hypertension, pathogenesis and etiology [Essentsial'naya, metabolicheskaya arterial'naya gipertoniya. Berlin: Palmarum Academic publishing; 2016. (in Russian)
35. Bays H.E., González-Campoy J.M., Bray G.A., Kitabchi A.E., Bergman D.A. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008; 6(3): 343–68.
36. van Hees A.M.J., Saris W.H.M., Hul G.B., Schaper N.C., Timmerman B.E. Effects of dietary fat modification on skeletal muscle fatty acids handling in the metabolic syndrome. *Int. J. Obes.* 2010; 34: 859–70.
37. Yli-Jokipii K., Kallio H., Schwab U., Mykkänen H., Kurvinen J.P., Savolainen M.J., Tahvonen R. Effects of palm oil and transesterified palm oil on chylomicron and VLDL triacylglycerol structures and postprandial lipid response. *J. Lipid Res.* 2001; 42(10): 1618–25.
38. Daemen S., van Polanen N., Hesselink M.K.C. The effect of diet and exercise on lipid droplet dynamics in human muscle tissue. *Exp. Biol.* 2018; 221(Pt Suppl 1). pii: jeb167015.
39. Blaak E.E. Basic disturbances in skeletal muscle fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Proc. Nutr. Soc.* 2004; 63(2): 323–330.
40. Liu K., Czaja M.J. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell. Death. Differ.* 2013; 20(1): 3–11.
41. Thompson B.R., Lobo S., Bernlohr D.A. Fatty acid flux in adipocytes: the in's and out's of fat cell lipid trafficking. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 318(1–2): 24–33.
42. Lee J.Y., Sohn K.H., Rhee S.H., Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(20): 16683–9.
43. de Goede J., Geleijnse J.M., Boer J.M., Kromhout D., Verschuren W.M. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. *J. Nutr.* 2010; 140(5): 1023–8.
44. Mar-Heyming R., Miyazaki M., Weissglas-Volkov D., Kolaitis N.A., Sadaat N., Plaisier C. Association of stearoyl-CoA desaturase 1 activity with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(6): 1193–9.
45. Lisitsyn D.M., Razumovsky S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of ozone oxidation of individual fatty acids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517–9. (in Russian)
46. Sazhina N.N., Evteeva N.M., Titov V.N. Experimental evaluation of the rate constants of the interaction of ozone with individual fatty acids. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2018; 165(3): 331–5. (in Russian)
47. Beppu F., Yasuda K., Okada A., Hirosaki Y., Okazaki M., Gotoh N. Comparison of the distribution of unsaturated fatty acids at the sn-2 position of phospholipids and triacylglycerols in marine fishes and mammals. *J. Oleo. Sci.* 2017; 66(11): 1217–27.
48. Medvedev O.S., Pochitskaya I.M., Medvedev N.A. Transisomers of fatty acids and their effects on human health. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2016; 14(4): 83–92. (in Russian)

Поступила 10.11.18

Принята к печати 25.11.18