

УДК 616-008.9-036.21-02-092

РАЗЛИЧИЕ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЭТИОЛОГИИ И ЕДИНЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ – БОЛЕЗНЕЙ ЦИВИЛИЗАЦИИ

В. Н. Титов*Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва, Россия*

DIFFERENCES IN PHYLOGENETIC FACTORS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS UNITY OF METABOLIC PANDEMIAS – CIVILIZATION DISEASES

V. N. Titov*Russian Cardiological Scientific-Production Complex, Moscow, Russian Federation*

Регуляцию метаболизма *in vivo* можно понять при рассмотрении становления в филогенезе функции гуморальных, гормональных медиаторов, вегетативных регуляторов отдельно: а) на уровне клеток; б) в паракринно регулируемых сообществах клеток, органах и системах и в) на уровне организма. Каждый из уровней регуляции сформировался на разных ступенях филогенеза; завершение уровней происходило, мы полагаем, при достижении «относительного биологического совершенства». Образование органов и систем органов завершилось тоже, мы полагаем, на уровне этого совершенства. Когда три уровня, достигнутые последовательно, анализировали у *Homo sapiens* при использовании системного подхода, было выявлено, что сквозь «относительное биологическое совершенство» на уровне организма проглядывают регуляторные несоответствия метаболизма. Филогенетические несоответствия регуляции метаболизма на трех уровнях относительного биологического совершенства, мы полагаем, являются этиологическими факторами метаболических пандемий, каждой из болезней цивилизации. Все метаболические пандемии, включая атеросклероз, метаболическую артериальную гипертонию, состояние резистентности к инсулину, ожирение, метаболический синдром и неалкогольную жировую болезнь печени, являются нарушениями одной поздней в филогенезе биологической функции локомоции. Этиологической основой метаболической (эссенциальной) артериальной гипертонии является регуляторное несоответствие: локальная компенсация нарушений биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция в дистальном отделе артериального русла при действии эндотелийзависимой вазодилатации и только системная компенсация на уровне организма в проксимальном отделе. Миллионы лет функционально связано, филогенетически отдельно сосуществуют два пула жировых клеток: более ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) и более поздние подкожные адипоциты. Инсулин же блокирует гидролиз ТГ и освобождение НЭЖК в плазму крови только из адипоцитов; гормон не может блокировать липолиз в филогенетически ранних ВЖК и ингибировать действие на них филогенетически ранних гормонов. Повышение в плазме крови незатерифицированных жирных кислот при биологической реакции стресса *in vivo* не сопровождается пропорциональным возрастанием концентрации альбумина. Функция филогенетически ранних оседлых макрофагов и моноцитов → макрофагов, дифференцированных в интима артерий *in situ* и *ex tempore*, не является одинаковой.

© Титов В. Н., 2015

e-mail: vn_titov@mail.ru

тел. 8 (495) 414 63 10

[Титов В. Н. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов].

Биологическая реакция депонирования в адипоциты жирных кислот происходит в форме неполярных триглицеридов в составе липопротеинов, а освобождаются жирные кислоты – только в форме полярных НЭЖК.

Ключевые слова. Филогенез, артериальная гипертония, атеросклероз, резистентность к инсулину, метаболический синдром, жирные кислоты.

Regulation of metabolism *in vivo* can be understood when considering the formation in phylogenesis of the function of humoral, hormonal mediators, vegetative regulators separately: a) at the cell level; b) in paracrinally regulated cell communities (PC), organs and systems and c) at the body level. Each of regulation levels was formed at different stages of phylogenesis; the completion of levels occurred, we suppose, when reaching “relative biological perfection”. Formation of organs and organ systems was finished also, in our opinion, at the level of this perfection. When three levels reached sequentially were analyzed in *Homo sapiens*, it was revealed with systemic approach that through “relative biological perfection” at the level of the body, “regular mismatch” of metabolism is observed. Phylogenetic mismatch of the regulation of metabolism at three levels of “relative biological perfection” are etiological factors of “metabolic pandemics” of each of “civilization diseases”. All “metabolic pandemics” including atherosclerosis, metabolic arterial hypertension, IR status, obesity, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease are disorders of one, late in phylogenesis, biological function of locomotion. Etiological basis for metabolic (essential) arterial hypertension is a regular mismatch: a local compensation of disturbances of the biological response metabolism ↔ microcirculation in the distal arterial bed with endothelium-dependent vasodilatation and only systemic compensation at the level of the body in the proximal part. For millions of years, there coexist two functionally connected and phylogenetically separated pools of fatty cells: the earlier visceral fatty cells (VFC) and the later subcutaneous adipocytes. Insulin blocks TG hydrolysis and release of nonetherified fatty acids (NEFA) into the blood plasma only from adipocytes; hormone cannot block lipolysis in phylogenetically early VFC and inhibit the effect of phylogenetically early hormones on them. Increase in blood plasma NEFA in the course of biological response of stress *in vivo* does not accompany proportional growth in albumin concentration. The function of phylogenetically early resident macrophages and monocytes ↔ macrophages, differentiated in intima *in situ* and *ex tempore*, is not identical. Biological response of fatty cells deposit into adipocytes occurs in the form of nonpolar triglycerides in lipoprotein composition, but their release – only in the form of polar NEFA.

Key words. Phylogenesis, arterial hypertension, atherosclerosis, insulin resistance, fatty acids.

Филогенетическая теория общей патологии (2012 г.) – современное продолжение гуморальной теории К. Рокитанского (1826 г.) и клеточной теории патологии Р. Вирхова (1846 г.). Она позволяет сделать следующий шаг в желании (необходимости) познать этиологию и патогенез столь распространенных в популяции всех стран мира заболеваний, которые мы именуем «метаболические пандемии», «болезни цивилизации». Чем выше индустриальное развитие страны, тем больше в популяции частота распространения метаболических пандемий. К ним относят: атеросклероз, метаболическую (эссенциальную) артериальную гипертонию (АГ), синдром резистентности к инсулину (ИР), метаболический синдром (МС), ожи-

рение и неалкогольную жировую болезнь печени.

Согласно филогенетической теории общей патологии, если частота неинфекционного заболевания в популяции человека превышает 5–7 %:

а) основу этиологии и патогенеза составляет нарушение биологических функций и биологических реакций;

б) для каждого из заболеваний патогенез рационально выстраивать в аспекте этиологических факторов филогенеза,

в) суммируя при этом нарушения этиологии, которые сформировались на разных ступенях филогенеза при воздействии, в частности, неблагоприятных факторов внешней среды.

В основу филогенетической теории общей патологии, единого алгоритма формирования афизиологичных процессов, становления патогенеза метаболических пандемий мы заложили:

а) достижения гуморальной и клеточной патологии XIX века;

б) сформированную теорию биологических функций и биологических реакций *in vivo*;

в) представления XX века о параллельном, одновременном формировании физиологичных и афизиологичных процессов – «метаболических пандемий» на ступенях филогенеза [10].

Филогенетическая теория общей патологии: единение патогенеза метаболических пандемий

Если онтогенез – это «анамнез» особи, то филогенез – единый анамнез последовательного становления на ступенях филогенеза физиологии, биохимии и патологии каждого из видов животных, включая и *Homo sapiens*. Основными методологическими приемами биологии являются:

а) единение структуры и функции;

б) единение основных этапов филогенеза и онтогенеза;

в) единая технология становления в филогенезе функциональных систем;

г) использование системного подхода для объяснения того, что происходит *in vivo*. Мы предлагаем дополнить перечень еще двумя методологическими приемами: а) преемственность становления в филогенезе биологических функций и биологических реакций и б) прием биологической субординации.

Становление биологических функций и биологических реакций в филогенезе происходило главным образом не путем формирования чего-то принципиально нового, что характерно для мутаций генов, а путем длительного, последовательного совершенствования того, что сформировано на более ран-

них ступенях; это методологический прием биологической преемственности. Согласно же биологической субординации новый гуморальный, нейрогормональный, нервный регулятор *in vivo* органично надстраивается над ранее существующими, логично с ними взаимодействует, но изменить (блокировать) регуляторное действие филогенетически более раннего гуморального медиатора более поздний регулятор не может.

В течение сотен миллионов лет на разных ступенях филогенеза, далеко не одновременно, сформировались: 1) биологическая функция трофологии, функция питания; 2) функция гомеостаза; 3) биологическая функция эндоекологии («чистоты» межклеточной среды); 4) функция адаптации; 5) биологическая функция продолжения вида; 6) функция локомоции (движения) и 7) биологическая когнитивная функция, функция интеллекта. Становление биологических функций на ступенях филогенеза происходило не одновременно; между отдельными функциями проходили порой миллионы лет.

Биологическая функция гомеостаза реализует условие: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего достаточно. Функция гомеостаза не допускает снижения концентрации субстратов, каталитических аналитов (физико-химических параметров) в межклеточной среде ниже нижней границы физиологического интервала. Реализуют биологическую функцию гомеостаза сотни биологических, физико-химических, биохимических и физиологичных реакций.

Биологическая функция эндоекологии – непревышение верхнего предела физиологического интервала концентраций ни одним из аналитов, физико-химическим параметром, эндогенными флогенами (инициаторами биологической реакции воспаления), экзогенными патогенами и ксенобиотиками. Функция эндоекологии – поддержание «чистоты» единого и локальных пулов межклеточной среды, «фрагмента» третьего мирово-

го океана, который приватизировала каждая особь и в котором, как и миллионы лет ранее в пермском периоде, продолжают жить все клетки *in vivo*. Все, что оказывается в межклеточной среде в концентрации выше верхней границы физиологического интервала, организм рассматривает как «биологический мусор», который подлежит удалению.

Согласно филогенетической теории общей патологии становление каждой из биологических функций, биологических реакций на разных ступенях происходило на трех последовательных уровнях: а) на аутокринном (клеточном) уровне; б) в паракринно регулируемых сообществах клеток (ПС), структурных и функциональных единицах каждого органа и в) на уровне организма. Каждое ПС состоит из трех функционально разных пулов клеток: а) специализированные клетки, которые определяют функцию ПС; б) единая структура локального перистальтического насоса – артериола мышечного типа и в) пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ), которые регулируют функцию ПС.

Каждый из трех уровней сформирован на основе разных физико-химических, биохимических, физиологических реакций, при разных способах регуляции. Завершало каждый из уровней в филогенезе, мы полагаем, состояние относительного биологического совершенства. Достижение этого состояния инициировало формирование следующего уровня относительного биологического совершенства, включая достижение этого состояния на третьем уровне, в организме, в том числе и у вида *Homo sapiens*.

Однако по истечении миллионов лет на разных ступенях филогенеза с интервалами в миллионы лет заложенные в филогенезе изначально: а) различия физико-химических, биохимических и физиологических реакций на каждом из уровней «относительного биологического совершенства»; б) разные способы регуляции биологических функций

и биологических реакций в условиях воздействия афизиологичных факторов внешней среды; в) спонтанно происходящие мутации генов привели к тому, что сквозь «относительное биологическое совершенство» на уровне организма у *Homo sapiens* начали «проглядывать» отдельные регуляторные несоответствия метаболизма.

Мы полагаем, что регуляторные несоответствия метаболизма на трех уровнях относительного биологического совершенства являются этиологическими факторами метаболических пандемий, каждой из болезней цивилизации. Одновременно патогенез метаболических пандемий является во многом сходным. Что же с позиций филогенетической теории общей патологии дает нам основание говорить о различии факторов этиологии и общности патогенеза болезней цивилизации?

На протяжении миллионов лет на разных ступенях филогенеза на первом аутокринном (клеточном) уровне и на втором уровне ПС, органов и систем произошло формирование биологической функции трофологии (питания), биологической функции гомеостаза; биологической функции эндэкологии, биологической функции адаптации и продолжения вида. И только одна соматическая биологическая функция локомоции (движение за счет сокращения поперечно-полосатых миоцитов) сформировалась на последнем третьем уровне, на уровне организма. Несоответствия сформировались отдельно на трех уровнях относительного биологического совершенства. Формирование логичной, сочетанной регуляции метаболизма произошло отдельно на каждом из трех уровней относительного биологического совершенства, но, к сожалению, не между уровнями, особенно между вторым и третьим.

Согласно филогенетической теории общей патологии, все метаболические пандемии, включая атеросклероз, метаболиче-

скую АГ, состояние ИР, ожирение и неалкогольную жировую болезнь печени, являются нарушениями всего-то одной, поздней в филогенезе биологической функции, функции локомоции. И если этиологические факторы индивидуальны для каждой из метаболических пандемий, то патогенез для всех болезней цивилизации является во многом сходным. Чем позднее на ступенях филогенеза произошло становление биологической функции:

а) тем большее количество регуляторных несоответствий метаболизма проглядывает через относительное биологическое совершенство на уровне организма,

б) тем чаще клиницистам приходится уделять внимание коррекции этих нарушений в стремлении улучшить качество жизни пациентов. И естественно, регуляторные несоответствия метаболизма в первую очередь подлежат компенсации биологическими, но не лекарственными способами.

Как пример приведем становление на ступенях филогенеза биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, системы липопротеинов (ЛП) [13]. Миллионы лет все жирные кислоты (ЖК) в ПС, гидрофильной (водной) межклеточной среде переносили одни ЛП высокой плотности (ЛПВП) в форме полярных глицеридов и фосфолипидов (ФЛ); все клетки поглощали ЖК только пассивно путем перэтерификации между ФЛ в составе ЛПВП и ФЛ плазматической мембраны. На более поздних ступенях сформировалась система ЛП низкой плотности (ЛПНП); они стали переносить существенно больше ЖК в форме неполярных эфиров со спиртом глицерином (ТГ) и спиртом холестерина (ХС) в форме эфиров холестерина (ЭХС). Клетки стали поглощать их активно путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза [6].

При становлении биологической функции локомоции на уровне организма произошло формирование наиболее поздних в

филогенезе ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Они стали переносить больше, но только насыщенных и мононенасыщенных ЖК (НЖК + МЖК) в форме ТГ и только к зависимым от инсулина клеткам. С качественными нарушениями ЛПВП мы практически не встречаемся; патология ЛПНП бывает редко – семейная гиперхолестеринемия. Нарушения же в составе ЛПОНП: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия – являются важными проявлениями патогенеза метаболических пандемий. ЖК в форме эфиров со спиртом глицерином *in vivo* $\approx$ в 100 раз больше, чем со спиртом ХС; однако все ТГ депонированы в клетках, а ЭХС (моно- и поли- ЭХС) – вне клеток.

В плазме крови ХС в несколько раз больше, чем ТГ, точнее спирта глицерина. Филогенетически же диагностическое значение в первую очередь имеет содержание ТГ [31] и только во вторую – ХС. Мы предлагаем объективно оценивать диагностическое значение ХС-ЛПНП только при концентрации ТГ менее 2 ммоль/л. Возрастание в плазме крови содержания ТГ всегда, порой существенно, повышает общую концентрацию ХС в плазме крови и ХС-ЛПНП [24]. В составе ЛПНП при гипертриглицеридемии и физиологичном уровне ТГ возрастает содержание ХС в разной форме: в первом случае – неэтерифицированный ХС; во втором – ХС, которым этерифицированы полиеновые ω -3 и ω -6 ЖК (ПНЖК) в форму полиэфиров ХС.

Раздельная регуляция дистального и проксимального отделов артериального русла in vivo

Согласно филогенетической теории общей патологии со сформированной на уровне организма биологической функцией локомоции на разных ступенях филогенеза последовательно произошло следующее. Из филогенетически ранних гладкомышечных клеток сформировались поздние поперечно-полосатые скелетные миоциты. Далее систе-

ма замкнутого кровообращения, поток крови в котором обеспечивали артериолы мышечного типа в каждом из ПС клеток, преобразовалась в систему, в которой основным двигателем стало сердце. Позднее в филогенезе сердце вошло в филогенетически раннюю систему из миллионов филогенетически ранних перистальтических насосов в каждом из ПС. Артериолы сформировали дистальный отдел артериального русла с невысоким гидродинамическим давлением.

Сердце и артерии эластического типа сформировали проксимальный отдел русла; сердце развивало куда более высокое артериальное давление (АД); оно способно воздействовать (повысить) и на гидродинамическое давление в проксимальном отделе русла. В артериолах мышечного типа интимы нет; она есть только в артериях эластического типа, в проксимальном отделе русла. Поэтому атероматоз (деструктивно-воспалительное поражение интимы) при атеросклерозе развивается в артериях только эластического и смешанного типа. Если присмотреться внимательно, предшественником многокамерного клапанного сердца является артериола мышечного типа; сердце сокращается также по спирали [4].

Гидродинамическое давление в дистальном отделе русла регулирует биологическую реакцию метаболит↔микроциркуляция на уровне ПС и органов: реализует ее биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации. Если компенсаторных возможностей дистального отдела артериального русла для компенсации нарушений биологической реакции метаболит↔микроциркуляция оказывается недостаточно, к нормализации *in vivo* в рамках биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, с уровня организма подключается проксимальный отдел артериального русла и АД. Ни один из сформированных рано в филогенезе органов не может регулировать филогенетически

позднюю функцию миокарда, систему кровообращения и, естественно, АД. Все гуморальные медиаторы клеток РСТ в ПС действуют на уровне паракринных сообществ и органов, в которых они синтезированы [5]; редким исключением на уровне организма является практически малоэффективное действие лептина и адипонектина жировых клеток.

Повышение АД в проксимальном и далее дистальном отделе артериального русла нормализует биологическую реакцию метаболит↔микроциркуляция в органах на уровне организма. Этиологически важным является то, что гидродинамическое давление и АД регулируют биологическую реакцию метаболит↔микроциркуляция по-разному; гидродинамическое давление в дистальном отделе осуществляет локальную регуляцию на уровне ПС и органов; АД в проксимальном отделе инициирует системную регуляцию одновременно на уровне организма в проксимальном и дистальном отделах артериального русла.

Гибель клеток апоптозом, локальная биологическая реакция воспаления, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации

Гуморальная регуляция артериол мышечного типа, формирование волны перистальтики, отсутствие ретроградного кровотока в артериолах без клапанов – реализация функции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации [1]. Основой регуляторного действия биологической реакции явилось пассивное действие двух гуморальных медиаторов – эндотелина и оксида азота (NO). Чтобы действие гуморальных медиаторов происходило в пределах одного ПС, время жизни их, включая и NO, не превышает долей секунды. Физиологическим состоянием перистальтического насоса является сокращение; инициирует его действие эндотелина.

За синтезом NO следует реакция вазодилатации; действие NO, пересиливая активность эндотелина, расслабляет гладкомы-

шечные клетки артериолы мышечного типа, формируя и волну сокращения. Среди химических элементов в таблице Д. И. Менделеева окисление ↔ восстановление окислов N происходит с наиболее высокой скоростью; это цепная реакция $\text{NO} \rightarrow \text{NO}_2^- \rightarrow \text{NO}_3^- \rightarrow \text{NO}_2^- \rightarrow \text{NO}$. Цепная реакция превращения окислов N по длине артериолы мышечного типа и формирует волну перистальтики гладкомышечных клеток.

Биологическая реакция эндотелийзависимой вазодилатации на уровне ПС и органов регулирует биологическую реакцию метаболизм ↔ микроциркуляция. При гибели клеток в ПС по типу физиологичного апоптоза, не говоря уже о некрозе, межклеточную среду «замусоривают» тельца апоптоза – эндогенные активаторы биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления [15]. Утилизацию эндогенных флогогенов (экзогенных патогенов) *in situ* в ПС осуществляют оседлые макрофаги, ранние в филогенезе клетки РСТ. Для физиологичной денатурации погибших вследствие апоптоза клеток, как первый этап биологической реакции воспаления, клетки РСТ нарабатывают активные формы кислорода (АФК) [21].

В ПС клетки РСТ секретируют АФК с целью физиологичной денатурации протеинов; одновременно происходит и окисление ЖК в липидах; определять их окисление существенно проще. Если в ПС, независимо от этиологических факторов, длительно гибнут клетки, продукция АФК в пуле РСТ может превысить оптимальный субстратзависимый уровень. Избыток АФК блокирует биодоступность NO для гладкомышечных клеток перистальтического насоса, превращая NO в нитротрозины (OON^-). Отсутствие дилатации артериол мышечного типа нарушает не только биологическую функцию эндоекологии, но и биологическую функцию гомеостаза (гипоксия), нарушая регуляцию биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция.

В ПС это активирует реализацию биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации – восстановление микроциркуляции путем локального (*in situ*) повышения гидродинамического давления путем активации перистальтических насосов; однако потенциально возможности такой компенсации невелики.

Вот тогда-то и происходит формирование уже не локальной, а системной компенсации биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция путем системного повышения АД на уровне организма, в проксимальном и во всем дистальном отделе артериального русла. Биологическая роль физического фактора давления гидродинамического в дистальном и АД в проксимальном отделе, кроме реализации базального уровня циркуляции крови, – это регуляция биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция.

Биологическая роль инсулина – повышение эффективности функции митохондрий и наработки аденозинтрифосфата (АТФ)

При становлении биологической функции локомоции на уровне организма скелетные миоциты стали количественно доминировать *in vivo*. Для обеспечения их субстратами наработки энергии, синтеза АТФ β-клетки поджелудочной железы поздно в филогенезе начали синтезировать гуморальный медиатор инсулин. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции [11]. Поскольку запасть АТФ возможности *in vivo* нет, инсулин экспрессировал образование из РСТ подкожных адипоцитов, которые призваны запасть субстраты для наработки АТФ. Инсулинозависимые адипоциты накапливают НЖК и МЖК в цитоплазме жировых клеток в форме ТГ в «каплях» липидов. Для реализации биологической функции локомоции инсулин уже на уровне организма сформировал пулы зависимых от инсулина клеток: скелетные миоциты, кардиомиоциты, под-

кожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и оседлые макрофаги Купффера [27]. Эти клетки на плазматической мембране имеют рецепторы к инсулину и инсулинозависимые глюкозные транспортеры – ГЛЮТ4.

Согласно филогенетической теории общей патологии на самых ранних ступенях филогенеза пищей наиболее ранних животных клеток архей миллионы лет являлась уксусная кислота, ацетат неорганического происхождения. В первом мировом океане температура соответствовала изоволюметрическому интервалу воды (36–42 °С); клетки из ацетил-КоА синтезировали главным образом пальмитиновую НЖК. Температура плавления пальмитиновой НЖК (+63 °С) позволила клеткам формировать функционально активную плазматическую мембрану из бислоя ФЛ. В фосфатидилхолинах в sn-1 спирта глицерина всегда этерифицирована пальмитиновая НЖК. Глюкозы как субстрата питания, можно полагать, еще долгое время не было; археи глюкозу не синтезировали. Археи же сформировали митохондрии с геномом, цикл Кребса и последовательность физико-химических реакций дыхательной цепи. Митохондрии по сей день – единственные органеллы, которые могут химическую энергию ацетил-КоА перевести в биохимическую энергию макроэргического АТФ [16].

С годами количество неорганического ацетата в окружающей среде уменьшалось; жизнь экзотрофов становилась более сложной. Это инициировало формирование аутотрофных одноклеточных; в течение следующих миллионов лет сформировались аутотрофы. Используя энергию солнца, они стали синтезировать глюкозу из $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Далее произошло симбиотическое слияние аутотрофных клеток с экзотрофными археями. Филогенетически рано аутотрофы позаимствовали у архей: а) митохондрии с их геномом; б) сфинголипидные фрагменты (рафты) плазматической мембраны с системой поглощения НЭЖК – CD36 ске-

венджер-эндоцитоз и в) семейство белков цитоплазмы, которые переносят ацил-КоА от рафтов клеточной мембраны к митохондриям [2].

Различие параметров поглощения клетками ЖК и глюкозы

В филогенезе рано, еще от архей, клетки имеют активированную систему поглощения ЖК в форме НЭЖК (CD36) и только пассивную по градиенту концентрации систему поглощения глюкозы через ГЛЮТ1-ГЛЮТ3. И только действие позднего в филогенезе инсулина сформировало в плазматической мембране инсулинозависимых клеток более совершенные транспортеры глюкозы – ГЛЮТ4. Однако и они не обладают высокой производительностью. На ступенях филогенеза активное поглощение клетками глюкозы так и не создано; вероятно, это невозможно по причине высокой гидрофильности глюкозы.

С ранних ступеней филогенеза, если есть возможность активированным способом поглощать из межклеточной среды НЭЖК, клетки глюкозу не поглощают. При высоком градиенте концентрации НЭЖК в плазме крови (0,5–0,8 ммоль/л) и следовых количествах НЭЖК в цитоплазме клетки быстро поглощают НЭЖК. Содержание глюкозы в межклеточной среде почти на порядок выше, чем НЭЖК, но концентрация глюкозы в цитоплазме всего лишь незначительно ниже уровня гликемии в межклеточной среде; градиент концентрации глюкозы межклеточная среда ↔ цитоплазма низкий. Напомним, что альбумин специфично (внутри молекулы) связывает две НЭЖК; еще половину этого количества он связывает неспецифично, на поверхности белка. Пока есть возможность из межклеточной среды поглощать НЭЖК, клетки не начнут поглощать глюкозу. Чтобы клетки при действии ГЛЮТ4 стали поглощать глюкозу, в межклеточной среде содержание НЭЖК должно стать низким.

Когда поздно в филогенезе, на уровне организма, β -клетки начали синтез инсулина, регуляция метаболизма глюкозы миллионами лет ранее уже была завершена; для инсулина места в ней нет. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции, снабжение филогенетически ранних митохондрий таким субстратом, который позволил бы органеллам повысить эффективность митохондрий – количество АТФ, нарабатываемого митохондриями в единицу времени. Инсулин изначально биологически предназначен для регуляции метаболизма ЖК, для формирования *in vivo* такого субстрата ЖК, который митохондрии окисляют с высокой константой скорости реакции и с высокой эффективностью нарабатывают АТФ [32].

Согласно филогенетической теории общей патологии, для активации поглощения клетками глюкозы инсулин блокирует в большом пуле адипоцитов активность гормонзависимой липазы и освобождение НЭЖК в межклеточную среду. Понижая содержание НЭЖК в межклеточной среде, инсулин активирует поглощение клетками глюкозы через GLUT4 и филогенетически ранний синтез из нее пальмитиновой НЖК. Специфичность филогенетически позднего действия инсулина состоит в том, что каждую эндогенно синтезированную из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК инсулин превращает в оптимальную для окисления митохондриями ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Окисляя эту МЖК, характерную для животных клеток, митохондрии повышают выработку АТФ до максимальной производительности органелл; это позволяет обеспечить *in vivo* потребности в энергии при реализации биологической функции локомоции.

Инсулин экспрессирует одновременно синтез пальмитоил-КоА-элонгазы, превращая только эндогенную С16:0 пальмитиновую НЖК в С18:0 стеариновую НЖК. Далее инсулин, вероятно, разными путями экс-

прессирует синтез стеарил-КоА-десатуразы, превращая С18:0 стеариновую НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую НЖК. Ключевым в действии инсулина, мы полагаем, является экспрессия стеарил-КоА-десатуразы и синтез гепатоцитами ω -9 С18:1 олеиновой МЖК. Ингибирование *in vivo* активности пальмитоил-КоА-элонгазы сопряжено с образованием в гепатоцитах афизиологичных ТГ, таких как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП) с температурой плавления +49 °С.

При низкой экспрессии синтеза, при ингибировании активности стеарил-КоА-десатуразы возможен синтез таких афизиологичных ТГ, как стеарил-стеарил-стеарат глицерол (ССС) с явно афизиологичной точкой плавления +73 °С. Первое из двух нарушений мы рассматриваем в свете патогенеза неалкогольной жировой болезни печени; второе – в формировании такого нарушения метаболизма ЖК и липидов, как образование ксантом. Напомним, что оливковое масло – это ω -6 С18:1 олеиновая МЖК; ω -9 С18:1 – специфичный субстрат действия инсулина только *in vivo* в животных клетках.

В то же время филогенетически поздний инсулин не может превратить в олеиновую МЖК пул экзогенной пальмитиновой НЖК. Поступление ее *in vivo* происходит при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, которая в филогенезе на миллионы лет опережает действие инсулина. Регуляторными несогласованностями метаболизма в условиях относительного биологического совершенства *in vivo* можно считать то, что поздний в филогенезе инсулин инициирует превращение в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК только эндогенной пальмитиновой НЖК, которая синтезирована в гепатоцитах *in situ de novo* из глюкозы, из экзогенных углеводов.

Экзогенную же пальмитиновую НЖК, которая с ранних ступеней филогенеза поступает *in vivo* с пищей, инсулин в олеино-

вую МЖК не превращает. И чем выше содержание в пище пальмитиновой НЖК, тем более выражен потенциальный дефицит в клетках энергии по причине неоптимальных физико-химических, кинетических свойств субстрата [17]. Избыток в пище пальмитиновой НЖК является наиболее частой причиной того, что при длительной и неэффективной гиперинсулинемии, при функциональном истощении β -клеток, гибели их по типу апоптоза, формировании локальной биологической реакции воспаления функциональный синдром ИР превращается в обусловленный нарушениями структуры β -клеток сахарный диабет первого типа. Мы считаем необоснованным объединение функционального синдрома ИР и структурно обусловленного диабета второго типа. В отношении прогноза это разные афизиологичные процессы.

Высокое содержание пальмитиновой НЖК, которая поступает с пищей, как и при формировании сахарного диабета первого и второго типов (структурное нарушение действия инсулина), формирует *in vivo* пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. Основной ЖК, которую вынуждены окислять митохондрии, является пальмитиновая НЖК. В проведенных нами экспериментах в условиях *in vitro* в треххлористом углероде окисление озоном пальмитиновой НЖК происходит с константой скорости реакции на несколько порядков ниже, чем окисление ω -6 олеиновой МЖК [14]. Это дает нам основание полагать, что при высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в составе ЛПОНП и ЛПНП, при высоком ХС-ЛПНП, при реализации пальмитинового варианта метаболизма ЖК *in vivo* постоянно существует потенциальный дефицит энергии, недостаток АТФ.

Диабет и синдром ИР – состояние постоянного недопроизводства АТФ, низкий уровень энергообеспечения *in vivo*, когда

дефицит макроэргов возникает при активации даже физиологичных процессов. Оптимальным в прогностическом отношении *in vivo* является только олеиновый вариант метаболизма ЖК, когда митохондрии имеют возможность окислять в матриксе эндогенную ω -9 олеиновую МЖК, которую инсулин образует из глюкозы, из углеводов пищи [23]. Следовательно, условием физиологичного синтеза оптимальной *in vivo* для митохондрий ω -9 С18:1 олеиновой НЖК является достаточное содержание в пище углеводов при возможно сниженном уровне пальмитиновой НЖК. В этих условиях наработка митохондриями АТФ за единицу времени будет наибольшей.

Основным субстратом синтеза ω -9 С18:1 олеиновой МЖК при действии инсулина являются экзогенные углеводы, которые должны преобладать в пище. При этом чем выше в пище содержание пальмитиновой НЖК, тем в большей мере формируется синдром ИР. С позиций филогенетической теории общей патологии лучшей пищей при сахарном диабете является та, которой миллионами лет питались животные, еще не синтезировавшие инсулин. Это животные пермского периода, которые уже жили на суше, но питались еще пищей из третьего мирового океана. При низкой температуре мирового океана (4–6 °С) содержание тугоплавкой пальмитиновой НЖК в пище не могло быть выше 15 % всего количества ЖК [28], при доминировании *in vivo* олеинового варианта метаболизма ЖК. При современном питании (fast food) содержание пальмитиновой НЖК в пище превышает 40 %. *In vivo* доминирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и постоянен потенциальный дефицит энергии, наработки АТФ. Оптимальное питание пациента с сахарным диабетом изложено еще на страницах Библии в форме диеты Святого Петра.

Филогенетическое, функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов

Миллионы лет *in vivo* функционально сочетанно, филогенетически отдельно существуют два пула жировых клеток: а) висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и б) подкожные адипоциты [9]. Сформировались они на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза; призваны они обеспечивать субстратами энергии клетки, которые реализуют разные биологические функции. Энтероциты и ВЖК (ранее это одно ПС клеток) призваны реализовать: а) биологическую функцию трофологии (питания), биологическую реакцию эндотрофии; б) обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологические функции и биологические реакции *in vivo*. Число ВЖК в сальнике ограничено; они могут стать гипертрофированными, но они не реализуют биологическую реакцию пролиферации.

Будучи в филогенезе ранними, они на плазматической мембране не имеют рецепторов к инсулину; инсулин на метаболизм ВЖК регуляторного действия не оказывает. ВЖК как источник ЖК физиологично функционируют только вне приема пищи, в биологической реакции эндотрофии, обеспечивая стабильность содержания ЖК в биологической функции гомеостаза. Локальной патологией пула ВЖК является метаболический синдром, синдром переедания пищи, которая физиологична по всем параметрам, включая переедание и оливкового масла – олеиновой МЖК. Олеиновая МЖК всегда *in vivo* востребована, но депонировать ее, однако, нелегко. Патологией филогенетически ранних ВЖК является формирование эндоплазматического стресса, нарушение синтеза, «фолдинга» протеинов, формирование асептической биологической реакции воспаления. Фактором, который противостоит афизиологичному накоплению ЖК в составе

ВЖК, является синтезированный ими гуморальный медиатор лептин.

Адипоциты – поздние в филогенезе, зависимые от инсулина клетки, которые сформировались при становлении биологической функции локомоции. Среди всех ЛП регуляторному действию инсулина подвержены поздние в филогенезе олеиновые и пальмитиновые апоВ-100 ЛПОНП. Гормон активирует образование в гепатоцитах, секрецию и поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП только инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Число адипоцитов *in vivo* не ограничено; они в равной мере становятся гипертрофированными при избытке субстрата (ЖК в форме полярных ТГ в составе ЛПОНП) и активно реализуют при индукции субстратом биологическую реакцию пролиферации.

Инсулин блокирует активность гормон-зависимой липазы и освобождение в межклеточную среду (плазму крови) НЖК+МЖК в форме полярных НЭЖК только в адипоцитах. Если количество субстратов при реализации биологической реакции экзотрофии (приеме пищи) не вмещается в ВЖК, запасание экзогенных ЖК происходит в адипоцитах. Основной патологией адипоцитов является ожирение. Причина – переедание даже физиологичной по всем параметрам пищи, тем более если пища афизиологична по составу ЖК, особенно при избытке пальмитиновой НЖК. Позднее формирование подкожных адипоцитов в филогенезе сопровождается более высокой частотой мутаций; они экспрессируют наследственные формы ожирения. В стремлении уменьшить индукцию субстратом, понизить аппетит на уровне организма адипоциты секретируют гуморальный медиатор адипонектин; действует же он на уровне организма.

Для активации поглощения клетками глюкозы из межклеточной среды в условиях постпрандиальной, алиментарной гипергликемии поздний в филогенезе инсулин: а) бло-

кирует липолиз в инсулинозависимых адипоцитах, понижая в плазме крови содержание НЭЖК; б) активирует выставление клетками на мембрану дополнительное число GLUT4 и поглощение клетками глюкозы. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы главным образом для того, чтобы: а) превратить гидрофильную глюкозу в гидрофобную ω -9 олеиновую МЖК; б) депонировать ЖК в составе инсулинозависимых адипоцитов в форме олеиновых ТГ; в) использовать далее ЖК как субстрат для выработки клетками энергии в реализации биологической функции локомоции. В течение миллионов лет *in vivo*, пока не было секреции инсулина, клетки РСТ в ПС локально синтезировали инсулиноподобный фактор роста, который обладал некоторыми свойствами инсулина.

Длительное повышение содержания ЖК в плазме крови в форме НЭЖК в ассоциации с липидпереносящим белком альбумином формирует биологическую реакцию «передачи на уровне клеток» – пассивное (вынужденное) накопление ТГ в цитоплазме клеток, которые для депонирования ЖК не предназначены. Так развивается пассивный, афизиологичный липоидоз; накопление ТГ происходит и в β -клетках поджелудочной железы. И если в клетках произошла этерификация ЖК с образованием пальмитиновых ТГ, они надолго остаются в цитоплазме в форме «липидных капель», а по сути – инородных тел. Длительное «пассивное пере-
дание» клеток на уровне организма нарушает их специализированную функцию.

Филогенетические, функциональные особенности жировых клеток

Жировыми являются специализированные клетки РСТ, которые исполняют одновременно три филогенетически разные ранние биологические реакции: а) активированное поглощение ЖК в форме неполярных ТГ; б) длительное активное депонирование ТГ в форме липидов: малые «капли» → большие «капли» → малые функционально активные

«капли» и в) освобождение ЖК в межклеточную среду в форме полярных НЭЖК. Все три реакции регулируются гуморальным путем на аутокринном, паракринном и уровне организма (лептин ВЖК и адипонектин адипоцитов). Длительное депонирование ТГ в жировых клетках осуществляет большое семейство специфических белков перилипинов. Чем мельче капли липидов, тем выше функциональная активность ВЖК или адипоцитов. Если почти весь объем цитоплазмы занят одной каплей ТГ, такие клетки находятся в состоянии «эндоплазматического» стресса; погибают они обычно по типу запрограммированного физиологичного апоптоза. В регуляции жировыми клетками *in situ* трех биологических реакций задействовано столь большое количество синтезированных локальных гуморальных медиаторов, что дало авторам основание именовать жировые клетки эндокринными.

Постоянно высокий уровень НЭЖК в плазме крови филогенетично, конкурентно блокирует поглощение клетками глюкозы. Это дало основание говорить о синдроме ИР и сахарном диабете как о патологии в первую очередь ЖК и только во вторую о патологии метаболизма глюкозы. ВЖК, не имея рецепторов к инсулину, на мембране содержат рецепторы к филогенетически раннему инсулиноподобному фактору роста. Однако функцией инсулина он в полной мере не обладает. Фактор не инициирует в клетках синтез из пальмитиновой НЖК ω -9 олеиновой МЖК, но активирует выставление на мембрану филогенетически ранних глюкозных транспортеров GLUT1-GLUT3 в реализации всех биологических функций, кроме биологической функции локомоции.

Высокое содержание НЭЖК в межклеточной среде – основа синдрома ИР

Пока есть возможность активированно поглощать из межклеточной среды НЭЖК, ни одна из клеток *in vivo* пассивно поглощать глюкозу не станет. Вместе с тем важно выяс-

нить причину повышения содержания НЭЖК в плазме крови. В эксперименте и клинике результатом введения в вену НЭЖК + альбумин всегда является гипергликемия. В свою очередь, внутривенное введение глюкозы на содержание НЭЖК в межклеточной среде не влияет. Можно полагать, что цикл Рендла (чередование окисления в митохондриях ЖК и пирувата, который образован из глюкозы) функционирует только аутокринно. В ПС же раннее в филогенезе активированное поглощение клетками НЭЖК доминирует над глюкозой. Чтобы клетки начали поглощать глюкозу, их надо лишить возможности поглощать ЖК в форме НЭЖК. Поздний в филогенезе инсулин так и поступает.

Регуляторная несогласованность метаболизма при относительном биологическом совершенстве на уровне организма состоит в том, что инсулин блокирует гидролиз ТГ и освобождение НЭЖК только в поздних в филогенезе адипоцитах. Согласно приему биологической субординации, инсулин не может блокировать липолиз в филогенетически ранних ВЖК. Поэтому все афизиологичные процессы, такие как: а) переедание оптимальной по всем параметрам пищи и состояние эндоплазматического стресса в ВЖК; б) нарушение биологической реакции метаболизм $\leftrightarrow$ микроциркуляция; в) формирование локальной биологической реакции воспаления в ВЖК – становятся причиной длительного повышения содержания НЭЖК, развитие синдрома ИР и гипергликемии. В равной мере это относится к нарушению функции желез внутренней секреции, к повышению секреции трийодтиронина, глюкокортикоидов, эстрогенов, соматотропного гормона, предсердного натрийуретического пептида и гуморального медиатора ВЖК – лептина. Все они активируют в ВЖК гормонзависимую липазу, повышая активность аденилатциклазы и синтез циклического АМФ, формируя синдром ИР. И филогенетически

поздний инсулин не может блокировать их действие в ВЖК.

Несогласованностью регуляции метаболизма при относительном биологическом совершенстве, мы полагаем, является и то, что при реализации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации в плазме крови одновременно с повышением содержания НЭЖК не происходит увеличения концентрации альбумина. В этих условиях НЭЖК, которые не смог связать альбумин, формируют фракцию свободных ЖК (СЖК), которые в крови начинают циркулировать в форме прямых мицелл. Мицеллы СЖК проявляют афизиологичное действие; они встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируют длительно существующие гидрофильные поры, увеличивают объем клеток монослоя эндотелия за счет внутриклеточной гипернатриемии [3], суживают просвет артериол и, увеличивая периферическое сопротивление кровотоку, инициируют компенсаторное повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Афизиологичное действие прямых мицелл, которые формируют в крови пальмитиновые и стеариновые СЖК, является разным. Столь необычен патогенез повышения АД при МС.

Для предупреждения формирования мицелл стоит лишь повысить в плазме крови содержание альбумина, которое физиологично невелико – 0,5–0,8 ммоль/л; сделать это, однако, не получается. При формировании относительного биологического совершенства на уровне ПС альбумин задействован в регуляции онкотическое $\leftrightarrow$ осмотическое давление, в функции ПС нефрона и почек. Альбумин поддерживает постоянство объема того фрагмента третьего мирового океана, который в филогенезе приватизировали все особи и в котором, как и миллионами лет ранее, продолжают *in vivo* жить все клетки. Именно афизиологичное содержание в плазме крови СЖК в форме мицелл, мы полагаем, является причиной липоидоза – афизиологичного

накопления ТГ в клетках и органах, которые для этого не предназначены [7].

Филогенетически обусловленное сочетание гипертриглицеридемии и гипергликемии

При выраженной патологии ЛПОНП к высокой гипертриглицеридемии часто присоединяется гипергликемия. Происходит это в силу того, что:

а) при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (после приема пищи) повышенное содержание в крови инсулина блокирует гидролиз ТГ и освобождение в межклеточную среду НЭЖК из адипоцитов;

б) в биологической реакции экзотрофии после приема пищи инсулин обеспечивает клетки ЖК осуществляет при использовании экзогенных субстратов; после еды все клетки поглощают НЭЖК, которые освобождаются при гидролизе ТГ в крови, в составе секретированных гепатоцитами пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ);

в) при доминировании пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП гидролиз ТГ в крови происходит со столь низкой скоростью, что нарушает биологическую функцию гомеостаза, снижая содержания НЭЖК в плазме крови до уровня явного дефицита субстратов при наработке клетками энергии;

г) в условиях нарушенной биологической функции гомеостаза происходит компенсаторная активация биологической функции адаптации, усиление секреции адреналина; последний, реализуя биологическую реакцию стресса, активирует гидролиз ТГ одновременно в ВЖК и в адипоцитах;

д) столь выраженное повышение в плазме крови НЭЖК надолго блокирует поглощение клетками глюкозы. На фоне выраженной гипертриглицеридемии вторично формируется еще и гипергликемия. Это доказательство того, что синдром ИР – филогенетически поздняя метаболическая пандемия, которая сформирована на уровне организма; первич-

но это нарушение метаболизма ЖК и вторично – глюкозы.

Филогенетические факторы и этиология метаболических пандемий

Этиологической основой метаболических пандемий, мы полагаем, являются сформированные на разных ступенях филогенеза регуляторные несоответствия метаболизма при достижении трех уровней относительно биологического совершенства. Это: а) аутокринный уровень клеток; б) уровень паракринных сообществ клеток – структурных и функциональных единиц каждого из органов и в) уровень организма. На первом и втором уровнях относительного биологического совершенства больших регуляторных несоответствий метаболизма не сформировано. Все они касаются регуляции метаболизма при относительном биологическом совершенстве, которое достигнуто на втором и третьем уровне.

Этиологической основой метаболической артериальной гипертензии является регуляторное несоответствие: а) локальной компенсации нарушения биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция в ПС и б) только системная компенсация биологической реакции на уровне организма [12]. Компенсация на уровне организма происходит путем не локального, а системного повышения АД одновременно во всем проксимальном и дистальном отделах артериального русла. Физиологическая компенсация при системном повышении АД устраняет локальные нарушения биологической реакции метаболизм ↔ микроциркуляция *in situ* в ПС, но нарушает функцию органов, которые *in vivo* регулируют локальные системы гидродинамики. Ими являются: а) почки с локальным пулом первичной мочи; б) головной мозг с пулом спинномозговой жидкости и в) легкие с локальным пулом малого круга кровообращения.

В условиях системной компенсации с уровня организма в ПС нефрона фильтрация в клубочках может превысить возможности

пассивной реабсорбции первичной мочи в проксимальных канальцах; прогностически это может инициировать «потерю» пула межклеточной среды. Во избежание этого клетки нефрона синтезируют гуморальные медиаторы ренин→ангиотензин-II; они оптимизируют, понижают фильтрацию в клубочках, умеренно спазмируя афферентную артериолу нефрона. При этом в дистальном отделе артериального русла возрастает периферическое сопротивление кровотоку; за ним, с уровня организма, следует большая симпатическая эфферентная иннервация сердца и следующее повышение АД [18]. Однако почки не допустят потерю пула межклеточной среды, головной мозг не допустит повышение давления спинномозговой жидкости, а легкие – падения диффузии газов – O_2 и CO_2 . Все они однообразно, секретировав ренин→ангиотензин-II в ПС всех органов, спазмируют локальные артериолы мышечного типа. Так в онтогенезе реализуются этиологические основы патологии органов, которые при метаболической АГ мы именуем органами-мишенями. Они медленно теряют свою функцию в условиях афизиологичной компенсации, длительно не допуская нарушения функции регулируемых ими органов и локальных пулов межклеточной среды [25]. И не с уровня ПС и органов, а только с уровня организма, из сосудодвигательного центра продолговатого мозга, формируется синдром патологической компенсации при метаболической АГ [29]. Авторы указывают на частое нарушение функции почек при метаболической АГ, но уверены, что поражение почек не является первичным [22]; это вторичный инициированный первичными нарушениями патологический процесс.

Высокая смертность в популяции *Homo sapiens* от сердечно-сосудистых заболеваний, от метаболической пандемии, от атеросклероза является ничем иным, как биологическим феноменом вымирания части популяции при адаптации видов к новым

афизиологичным воздействиям внешней среды. Согласно филогенетической теории общей патологии высокая смертность в популяции животных на суше происходит в третий раз; этого не могло быть при жизни в водах океана. Первый раз пандемия атеросклероза разразилась в пермском периоде, когда животные вышли на сушу. Растения на суше не синтезируют ω -3 полиеновые ЖК (ПНЖК), и острый дефицит их в клетках стал причиной вымирания животных при развитии атеросклероза и атероматоза интимы артерий.

Атеросклероз – синдром внутриклеточного дефицита эссенциальных ω -3 и ω -6 ПНЖК. Атероматоз интимы артерий мышечного типа – результат неполной утилизации афизиологичных, безлигандных ЛПНП, которые содержат мало ПНЖК [8]. Вторично пандемия атеросклероза и вымирание популяции животных произошли на ступенях филогенеза при мутации (выбывании) гена белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина, точнее этерифицированные спиртом холестерина ПНЖК. Сформировался выраженный дефицит уже ω -6 + ω -3 ПНЖК. В третий раз в наше время неблагоприятное воздействие факторов внешней среды, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии стало причиной распространения в популяции *Homo sapiens* метаболической пандемии – атеросклероза. Инициировано оно алиментарным дефицитом в пище ω -3 и ω -6 ПНЖК и афизиологично высоким содержанием в пище НЖК + трансформ МЖК. Они уменьшают биодоступность ПНЖК для всех клеток *in vivo*, даже при физиологичном содержании их в пище.

Частое формирование атероматоза коронарных артерий в возрасте 40–50 лет сопряжено со снижением физической активности, нарушенным питанием, синтезом гепатоцитами ТГ, которые афизиологичны по составу ЖК. В течение десятилетий неболь-

шое количество безлигандных ЛПНП, которые в интиму из локального пула внутрисосудистой среды переносят клетки монослоя эндотелия путем биологической реакции транцитоза, утилизировали филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы [19]. Это филогенетически ранние клетки РСТ, которые функционируют в каждом ПС; однако их немного.

Когда количество выносимых в интиму безлигандных ЛПНП возросло, оседлых макрофагов для утилизации их стало недостаточно. Макрофаги стали синтезировать гуморальные медиаторы (хемиаггратанты) и «зывать» в интиму из кровотока моноциты гематогенного происхождения. Однако филогенетически поздние моноциты → макрофаги, специализированные в интиму *in situ* и *ex tempore*, овладели функциями, которые исполняют оседлые макрофаги, но не всеми [20]. Моноциты → макрофаги не имеют в лизосомах кислых гидролаз для ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, и для гемоглобина. С начала поступления в интиму большого количества безлигандных, афизиологичных ЛПНП и функции моноцитов → макрофагов в интиму формируется атероматоз – структурная основа коронаросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Одновременно в интиму развивается гемосидероз. Атероматозные массы липидов в интиму артерий – это частично подвергнутые катаболизму, укороченные ω -3 и ω -6 ПНЖК. Основным фактором, который выражено увеличивает формирование в кровотоке безлигандных ЛПНП, является высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК и трансформ МЖК.

И несколько слов о филогенетических, этиологических регуляторных несоответствиях метаболизма, которые на фоне относительного биологического совершенства определяют *in vivo* патологию адипоцитов – столь частое развитие в популяции ожирения [26]. Адипоциты, как специализирован-

ные инсулинозависимые жировые клетки, реализуют одновременно три филогенетически разные биологические реакции:

а) активное поглощение НЖК + МЖК в форме неполярных ТГ путем апоЕ/В-100-рецепторного эндоцитоза лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП;

б) длительное активное депонирование ЖК в форме ТГ;

в) освобождение НЖК + МЖК в межклеточную среду пассивно, но уже в форме полярных НЭЖК. Существенное различие биологической реакции поглощения и освобождения из адипоцитов ЖК и составляет этиологическую основу патогенеза ожирения.

На ранних ступенях филогенеза перенос ТГ в гидрофильной среде между клетками в рамках ПС сопряжен с большими физико-химическими трудностями. Когда в ПС энтероцитов стало необходимо переносить экзогенные ЖК в форме ТГ от энтероцитов, которые всосали ЖК из пищи, к клеткам РСТ (будущим ВЖК сальника), которые ЖК депонируют, соединение канальцев эндоплазматической сети энтероцитов и клеток РСТ сформировало специальные каналы. На более поздних ступенях филогенеза *in vivo* они превратились в многофункциональную лимфатическую систему, которая тесно связана с функцией клеток РСТ. Несмотря на функциональное многообразие лимфотока, филогенетически ранней, основной функцией его явился перенос неполярных ТГ в гидрофильной среде в отсутствие всех ЛП, в структуре липидных комплексов, наподобие хиломикронов, «конечных» липидов в молоке матери. И только филогенетически ранние структуры из ТГ лимфатическая система переносит на всем протяжении – от энтероцитов тонкого кишечника до *ductus thoracicus*.

Заложить в адипоциты НЖК + МЖК проще, чем позже их извлечь. Условием филогенетически позднего рецепторного поглощения адипоцитами НЖК + МЖК является формирование пальмитиновыми и олеи-

новыми ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганда. Именно его связывают апоЕ/В-100 рецепторы на мембране адипоцитов. Рецепторным путем лигандные ЛПОНП поглощают адипоциты как единую липидпереносящую макромолекулу *ad mass*, не контролируя, какие ЖК этерифицированы в составе ТГ. Далее адипоциты: а) проводят деструкцию ЛПОНП; б) этерифицируют полярный ХС поверхностного монослоя ЛПОНП в реакции с олеиновой МЖК с образованием моноэфиров ХС; в) осуществляют протеолиз апоВ-100 в лизосомах и г) запасают ТГ в форме капель липидов в цитозоле [30].

Для освобождения депонированных в адипоцитах ЖК в межклеточную среду при реализации биологической функции локомоции нужно: а) все ТГ подвергнуть гидролизу; б) активировать гормонзависимую липазу и в) гидролизовать каждый ТГ на 4 части: 3 ЖК в форме полярных НЭЖК + спирт глицерин. Если мы расставим индивидуальные ТГ, которые содержат пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в порядке возрастания скорости гидролиза ТГ при действии липазы, получится следующая последовательность: ППП – ППО – ОПО – ПОП – ООП – ПОО – ООО.

При действии гормонзависимой липазы скорость реакции гидролиза ТГ в адипоцитах, вероятно, возрастает, как и для посттепариновой ЛПЛ, слева направо. С наиболее высокой скоростью гормонзависимая липаза гидролизует в адипоцитах депонированные ТГ как олеиол-олеил-олеат глицерол (ООО); с наименьшей скоростью – ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП). Чем больше спектр ТГ сдвинут влево, тем сложнее освободить ТГ из адипоцитов; для ППП и ППО это просто невозможно. При сложности гидролиза накопленные в гепатоцитах ТГ как ППП и ССС, утилизация их в печени проходит вместе с гепатоцитами. Клетки погибают по типу биологической реакции запрограммированного апоптоза, формируя при

этом много «телец апоптоза». «Замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами активирует биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию воспаления, запуская патогенез неалкогольной жировой болезни печени.

Даже на самых поздних ступенях филогенеза регуляторные несогласованности метаболизма второго и третьего уровней относительного биологического совершенства продолжают существовать. Многие из них лимитированы поддержанием узких интервалов количественных параметров биологической функции гомеостаза и эндоекологии. Можно полагать, что последняя в филогенезе когнитивная функция изначально сформирована для компенсации регуляторных несоответствий метаболизма на втором и третьем уровнях, которые оказались реально существующими при сложении *in vivo* трех уровней относительного биологического совершенства в филогенезе.

Мы живем во время смены парадигм в медицинской науке, когда устоявшиеся в течение нескольких столетий представления медленно, но все-таки начинают уступать место новым системным филогенетическим представлениям. Основой смены парадигм является филогенетическая теория общей патологии, которая при использовании методологических подходов общей биологии, включая и системный подход, предлагает внести существенные изменения в патогенез метаболических пандемий, этиологически и патогенетически сближая болезни цивилизации. Новая теория для признания ее в медицине должна быть практически значимой. Филогенетическая теория общей патологии позволяет не только по-новому рассмотреть этиологические факторы и патогенез всех несоответствий регуляции метаболизма, всех метаболических пандемий, но и по-новому подойти к лечению, а главное, к профилактике болезней цивилизации. Первая публикация в Пермском медицинском журнале – это дань

закрепленному в истории биологии высокому развитию науки в пермском раннем периоде филогенетического развития всего живого. На этом историческом опыте для *Homo sapiens* легче осознать необходимость профилактики метаболических пандемий, используя при этом, прежде всего, биологическую функцию интеллекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Булатова И. А., Щекотов В. В., Щекотова А. П. Функциональное состояние эндотелия при гепатитах и циррозах печени. Lambert Academic Publishins GmbH Saarbrucke 2011; 118.
2. Зоров Д. Б., Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н., Зорова Л. Д., Певзнер И. Б., Зоров С. Д., Бабенко В. А., Янкаускас С. С., Попков В. А., Савина П. С. Микробиота и митобиота. Поставив знак равенства между митохондрией и бактерией. Биохимия 2014; 79 (10): 1252–1268.
3. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М. Медицина 1987; 177.
4. Титов В. Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.-Тверь: Триада 2009; 440.
5. Титов В. Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин → ангиотензин II → альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 2: 4–13.
6. Титов В. Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М.-Тверь: Триада 2008; 272.
7. Титов В. Н. Липотоксичность избытка жирных кислот в клетках: эндоплазматический стресс, афизиологичный фолдинг протеинов, белки-шапероны, биологическая реакция воспаления и апоптоз. Кардиологический вестник 2014; 3: 96–104.
8. Титов В. Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.-Тверь: Триада 2008; 344.
9. Титов В. Н. Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. Вопросы питания 2015; 84 (1): 15–24.
10. Титов В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М 2014; 335.
11. Титов В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М 2014; 222.
12. Титов В. Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Артериальная гипертензия. М.: ИНФРА-М 2014; 204.
13. Титов В. Н., Востров И. А., Ширяева Ю. К., Кааба С. И. Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности и инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов. Успехи современной биологии 2012; 132 (5): 506–526.
14. Титов В. Н., Лисицын Д. М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М.-Тверь: Триада 2006; 672.
15. Титов В. Н., Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А. С-реактивный белок, микроальбуминурия. Эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М.: Изд-во РГТУ 2009; 376.
16. Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука 1979; 270.
17. Botham K. M., Wheeler-Jones C. P. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. Prog. Lipid. Res. 2013; 52 (4): 446–464.
18. Crowley S. D., Coffman T. M. The inextricable role of the kidney in hypertension. J. Clin. Invest. 2014; 124 (6): 2341 – 2347.
19. Dubland J. A., Francis G. A. Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and

- atherogenic cholesterol metabolism. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2015; 3: 3–10.
20. *Erbel C., Wolf A., Lasitschka F., Linden F., Domschke G., Akbavanpoor M., Doesch A. O., Katus H. A., Gleissner C. A.* Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability. *Int. J. Cardiol.* 2015; 186: 219–225.
21. *Gremmels H., Bevers L. M., Fledderus J. O., Braam B., van Zonneveld A. J., Verhaar M. C., Joles J. A.* Oleic acid increases mitochondrial reactive oxygen species production and decreases endothelial nitric oxide synthase activity in cultured endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 751: 67–72.
22. *Gupta-Malhotra M., Banker A., Shete S., Hashmi S. S., Tyson J. E., Barratt M. S., Hecht J. T., Milewicz D. M., Boerwinkle E.* Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am. J. Hypertens* 2015; 28 (1): 73–80.
23. *Hoeks J., Schrauwen P.* Muscle mitochondria and insulin resistance: a human perspective. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012; 23 (9): 444–450.
24. *Ilhan F., Kalkanli S.T.* Atherosclerosis and the role of immune cells. *World J. Clin. Cases* 2015; 3 (4): 345–352.
25. *Johnson R. J., Lanaspa M. A., Gabriela Sánchez-Lozada L., Rodríguez-Iturbe B.* The discovery of hypertension: evolving views on the role of the kidneys, and current hot topics. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2015; 308 (3): F167–F178.
26. *Lowren F., Teob H, Verma S.* Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (2): 177–183.
27. *Papackova Z., Palenickova E., Dankova H., Zdychova J., Skop V., Kazdova L., Cabova M.* Kupffer cells ameliorate hepatic insulin resistance induced by high-fat diet rich in monounsaturated fatty acids: the evidence for the involvement of alternatively activated macrophages. *Nutr. Metab.* 2012; 9: 22–37.
28. *Riccioni G., Sblendorio V.* Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J. Geriatric. Cardiol.* 2012; 9: 305–317.
29. *Schiffrin E. L.* Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Klin. Sci.* 2014; 126 (4): 267–274.
30. *Szatryd C., Kimmel A. R.* Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie* 2014; 96: 96–101.
31. *Tenenbaum A., Klempfner R., Fishman E. Z.* Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 159–164.
32. *Valero T.* Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (35): 5507–5509.

Материал поступил в редакцию 28.09.2015