

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Шойбонов Б.Б.<sup>2</sup>

# АТЕРОМАТОЗ ИНТИМЫ АРТЕРИЙ – РЕАЛИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ, УТИЛИЗАЦИЯ БЕЗЛИГАНДНЫХ ПАЛЬМИТИНОВЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ → НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России,  
г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» РФ,  
г. Москва, Россия

Titov V.N.<sup>1</sup>, Shoybonov B.B.<sup>2</sup>

## ATHEROMATOSIS OF ARTERIAL INTIMA AS A RESULT OF THE BIOLOGICAL FUNCTION OF ENDOECOLOGY, BIOLOGICAL REACTION OF INFLAMMATION AND UTILIZATION OF NON-LIGAND PALMITIC VERY LOW DENSITY → LOW DENSITY LIPOPROTEINS

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Normal Physiology P.K. Anokhin,  
Moscow, Russia

### АННОТАЦИЯ

В филогенетически поздней интима артерий эластического типа нет протеинов для переноса сорбированных на матриксе безлигандных, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к оседлым макрофагам. Ранние в филогенезе клетки реализуют реакцию внеклеточного пищеварения: они выделяют в матрикс интимы протеолитические ферменты – металлопротеиназы. Вне клеток они гидролизуют протеогликаны матрикса, сорбированные, безлигандные ЛПНП, всасывают детрит; заканчивая в лизосомах гидролиз наиболее гидрофобных полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС). Гладкомышечные клетки мигрируют из среднего, мышечного слоя стенки артерий, изменяют свой фенотип (сократительный → секреторный) и синтезируют *in situ de novo* протеогликаны матрикса. Только в артериях эластического типа стенка артерий представлена тремя слоями: а) монослой эндотелия; б) интима + медиа (гладкомышечные клетки) и в) адвентиция. Рационально установить функциональные различия между филогенетически ранними оседлыми макрофагами и поздними моноцитами → макрофагами. Касается ли оно особенностей сквенджер-рецепторов, активности CD36 транслоказ, экспрессии синтеза кислых гидролаз для поли-ЭХС или реализации биологической реакции внеклеточного пищеварения. Полагаем, что формирование атероматозных масс происходит в матриксе интимы артерий, а не в лизосомах при ограниченных способностях моноцитов → макрофагов осуществлять эндоцитоз безлигандных ЛПНП из матрикса. И если атеро-

### ABSTRACT

Phylogenetically late intima of elastic arteries has no proteins for transportation of non-ligand oxidized low density lipoproteins (LDL) adsorbed on the matrix to resident macrophages. Phylogenetically early cells realize the reaction of extracellular digestion by secreting the proteolytic enzymes metalloproteases in the matrix. They hydrolyze matrix proteoglycans, adsorbed and non-ligand LDL, absorb detritus, and terminate hydrolysis of the most hydrophobic polyenic cholesterol esters (poly-CE) in lysosomes. Smooth muscle cells migrate from arterial media, change their phenotype from contractile to synthetic and produce *in situ de novo* matrix proteoglycans. Elastic arterial wall consists of three layers: a) endothelial monolayer, b) intima + media (smooth muscle cells) and c) adventitia. It seems reasonable to define functional differences between phylogenetically early resident macrophages and phylogenetically late monocytes → macrophages. They may be associated with scavenger receptors, CD36 translocase activity, production of acid hydrolases for poly-CE or realization of the biological reaction of extracellular digestion. We suppose that atheromatous masses are formed in the matrix of arterial intima but not in lysosomes when the ability of monocytes → macrophages to provide endocytosis of non-ligand LDL from the matrix is limited. If atheromatosis is a syndrome caused by intracellular deficiency of essential polyenic fatty acids (PFA), intimal atheromatosis is associated with partial utilization of excess PFA in the matrix of elastic arteria. At late stages of phylogenesis the intima formed from smooth muscle

матоз это синдром дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПНЖК), то атероматоз интимы это только частичная утилизация избыточного количества ПНЖК в матриксе артерий эластического типа. На поздних ступенях филогенеза интимы сформирована из гладкомышечных клеток меди.

**Ключевые слова:** атеросклероз, атероматоз, интимы, макрофаги, моноциты.

cells of the media.

**Key words:** atherosclerosis, atheromatosis, intima, macrophages, monocytes.

## Сведения об авторах:

<p><b>Титов Владимир Николаевич</b></p>	<p>д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липопротеинов института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15-а, тел. 8-495-414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru</p>
<p><b>Ответственный за связь с редакцией: Шойбонов Батожаб Батожаргалович</b></p>	<p>кандидат химических наук ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», г. Москва, тел. 8-499-231- 00- 49, e-mail: shoibonov@mail.ru</p>

Нет сомнений в том, что основу (фундамент) медицины как науки (искусства, согласно Гиппократу) составляет физическая химия, биохимия и основополагающие методологические подходы общей биологии, включая столь важный системный подход. На основании этого оценивают единение структуры и функции, схожесть этапов онто- и филогенеза, единую технологию становления в филогенезе функциональных систем, методологический подход преемственности становления биологических функций на ступенях филогенеза и биологическую «субординацию». По сути, медицина это столь же глубокое, историческое представление о жизни, регуляции биологических функций и биологических реакций, как и общая биология, но только в отношении одного вида – Homo sapiens [4].

Общая биология оперирует терминами «живой и неживой»; ей незнакомо понятие ни болезнь, ни выздоровление, биология признает только смертность и она не дифференцирует летальность. В биологии гибель многих миллионов клеток in vivo и даже почти полное вымирание популяций отдельных видов являются всего-то этапами на ступенях филогенеза, и часто это есть совершенствования вида. В какой зависимости in vivo происходит «согласование» инцидентов вымирания популяции с формированием филогенетически позитивных мутаций, предстоит еще выяснить. Для дальнейшего развития науки необходимо еще более тесное единение общей биологии и медицины; сделать это можно только на основе новых представлений, которые ранее в медицине не было.

Через полтора века после К. Рокитанского (1824 г.) и Р. Вирхова (1846 г.) мы изложили филогенетическую теорию общей патологии; сделано это в стремлении понять единение патогенеза «метаболических пандемий», «болезней цивилизации» с далеко идущими целями – совершенствовать методы их профилактики и лечения. Основу метаболических пандемий составляют функциональные, регуляторные нарушения метаболизма: а) атеросклероз и его основное клиническое проявление атероматоз; б) метаболическая артериальная гипертензия (АГ); в) метаболический синдром; г) ожирение; д) резистентность к гуморальному медиатору инсулину (ИР) и е) неалкогольная жировая болезнь печени. Сахарный диабет

первого и второго типа имеют иной патогенез; основу его составляют не функциональные, а структурные нарушения функции β-клеток островков и каскада передачи в клетки сигнала инсулина от рецептора к исполнительным органеллам в клетке. В то же время ИР и все «метаболические пандемии»; по большей части, это рукотворные, функциональные расстройства, которые инициированы самими индивидуумами.

Особенностью филогенетической теории общей патологии является то, что мы представляем становление отдельных биологических функций и биологических реакций последовательно на трех ступенях филогенеза: а) на уровне клетки (аутокринно); б) в паракринно регулируемых функционально разных сообществах клеток (ПС), органов и в) на уровне организма [5]. Каждый из трех уровней завершило формирование состояния «относительного биологического совершенства»; только оно инициировало начало формирования следующего уровня. Среди биологических функций in vivo мы выделили: биологическую функцию гомеостаза, биологическую функцию питания (трофологии), биологическую функцию эндозоологии, функцию адаптации, биологическую функцию продолжения вида, функцию локомоции (движение за счет сокращения скелетных мышечных волокон) и когнитивную функцию, биологическую функцию интеллекта.

Каждую из биологических функций реализуют многие биологические реакции. Биологическую функцию питания (трофологии) реализуют биологическая реакция экзотрофии при приеме пищи и биологическая реакция эндотрофии при ее отсутствии. Биологическую функцию гомеостаза реализуют многие десятки биологических реакций; они совместно формируют состояние, при котором во внеклеточной среде для каждой из клеток всегда, всего достаточно. Биологическая функция эндозоологии обеспечивает in vivo состояние, при котором в межклеточной среде всегда «чисто». Биологическую функцию эндозоологии реализуют in vivo два биологические реакции – биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления.

Если содержание субстратов, метаболитов, катаболитов, ионов превышает верхний предел физиологического интервала, интероцептивные сенсорные системы in vivo расценивают

это как нарушение «чистоты», замусоривание межклеточной среды. И независимо от природы, эндогенного или экзогенного субстрата, всё, превысившее верхний физиологический уровень, подлежат удалению. Удаление катаболитов, субстратов, ионов малой мол. массы (менее 70 кД) происходит путем биологической реакции экскреции в гломерулах ПС нефрона, путем фильтрации через базальную мембрану – функциональный бислой клеток эндотелий: подоциты. Эндогенные флогогены, экзогенные патогены с мол. массой более 70 кД подлежат утилизации в тканях *in situ* при реализации биологической реакции воспаления. Реализуют эту реакцию ранние в филогенезе оседлые (резидентные) макрофаги – клетки рыхлой соединительной ткани (PCT); функцию они проявляют в каждом из ПС клеток.

#### **Биологические основы формирования атероматаза интимы артерий эластического типа**

В течение последних лет опубликовано несколько аналитических обзоров, которые детально рассматривают патогенез атероматоза в интиме артерий [20; 22; 16] Обсуждена функциональная роль филогенетически ранних оседлых макрофагов и филогенетически поздних, сформированных *in situ*, *ex tempore* из моноцитов гематогенного происхождения, моноцитов → макрофагов, формирование пенных клеток, гибель пенных клеток по типу некроза, образование плоских и туберозных, мягких атером и компенсаторных явлений ангионеогенеза. Авторы детально разбирают особенности регуляции моноцитов и макрофагов, тонкие механизмы взаимоотношения моноцитов с клетками монослоя эндотелия при выходе клеток из кровяного русла, формирование модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Все используют термин «инфильтрация» интимы артерий ЛПНП, биохимические реакции этерификации в интиме артерий спирта холестерина (ХС) с образованием моноеновых эфиров (моно-ЭХС) и сложности объяснить все это с позиций теории «ответа на повреждение».

Одновременно ни в одном обзоре, как и в более ранних публикациях не поставлены многие вопросы, которые, по нашему мнению, являются основополагающими для понимания этиологии и патогенеза атеросклероза и его основного клинического проявления – атероматоза.

1. Как образуется (откуда взялось) столь большое количество «модифицированных» ЛПНП в плазме крови, которые клетки монослоя эндотелия трансцитозом выносят в интиму артерий, далее моноциты → макрофаги, формируют атероматозную массу липидов; правомерен ли для ЛП термин пассивная «инфильтрация» [9]?

2. По какой причине атероматоз и атеротромбоз поражают артерии только эластического и смешанного типа; почему эти афизиологические процессы не происходят в артериях мышечного типа?

3. Каково функциональное предназначение протеогликанов матрикса интимы и каковы биологические особенности функции специфичных металлопротеиназ?

4. Чем функционально отличаются немногочисленные, филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы от многочисленных, филогенетически поздних моноцитов → макрофагов?

5. Из каких эфиров спирта ХС – моноеновых (холестероллеат) или полиеновых (холестероларахидонат) моноциты → макрофаги формируют в интиме плоские атеро-

мы и кристаллы ХС?

6. По какой причине у крыс, в отличие от кроликов, трудно воспроизвести атероматоз артерий эластического типа на модели гиперхолестеринемии пищи по Н. Н. Аничкову?

7. В чем состоит единение и выраженное различие функциональных понятий атеросклероз и атероматоз?

8. Каково функциональное взаимоотношение экзогенной, эндогенной пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (НЖК) и гуморального медиатора инсулина?

9. Афизиологичной реализацией каких биологической функции *in vivo* является формирование атероматоза?

10. Каково функциональное различие морфологически неразличимых «пенных» клеток и липидных «пятен», биологическая роль С-реактивного белка – пентамера (пентраксина)?

11. Какова роль химически модифицированных в крови пальмитиновых безлигандных ЛПОНП → ЛПНП, если поглощение их моноцитами и макрофагами в интиме происходит при действии «рецепторов-мусорщиков», сквенджер-рецепторов?

12. Каковы те биохимические нарушения, которые могут быть основой формирования эруптивных ксантом и не только на коже, а во всем организме; они быстро развиваются и не столь быстро, но все-таки проходят?

13. Что же составляет реальную основу профилактики метаболической пандемии – атеросклероза, атероматоза и резистентности к инсулину?

Ответы мы приведем ниже, изложив их в том порядке, как они заданы, руководствуясь разработанной нами [6] филогенетической теории общей патологии.

#### **Филогенетические основы патогенеза атеросклероза и атероматоза (1)**

Все жирные кислоты (ЖК) которые гепатоциты поглотили из кровотока в составе хиломикронов, они после оптимизации – утилизации *in situ* афизиологических ЖК, реэтерифицируют со спиртом глицерином отдельно в состав олеиновых, пальмитиновых, линолевых и линоленовых триглицеридов (ТГ). Классификацию ТГ мы провели на основании: какая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой в позиции *sn*-2 трехатомного спирта глицерина и гидролиза которой не происходит при действии панкреатической липазы и постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ). В силу выраженных стерических различий формы индивидуальных ТГ, апоВ-100 отдельно этерифицирует ТГ в олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП); все их гепатоциты секреторируют в кровоток.

Физиологично гепатоциты секреторируют в кровоток преимущественно олеиновые и в меньшей мере пальмитиновые ЛПОНП, еще меньше стеариновых ТГ. Среди ЛПОНП олеиновые+пальмитиновые составляют более 80% всего их количества. Постгепариновая ЛПЛ в крови гидролизует ассоциированные с апоВ-100 ТГ; освобожденные неэтерифицированные ЖК (НЭЖК) связывает переносящий ЖК белок альбумин. Образующие полярные диглицериды, при действии белка переносящего полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ) переходят в ЛП высокой плотности (ЛПВП).

Освободившись от избытка ТГ, апоВ-100 принимая активную конформацию (пространственную форму), выставляет на поверхность апоЕ/В-100 лиганд. Связывая его своими ре-

цепторами, инсулинозависимые клетки *in vivo* поглощают все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП; ЛПНП они не становятся и в плазме крови физиологично не бывает экзогенных ни олеиновых, ни пальмитиновых ЛПНП. Физиологично в ЛПНП превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП при гидролизе части ассоциированных с апоВ-100 триглицеридов при действии печеночной глицеролгидролазы. Для активного, рецепторного поглощения клетками полиеновых ЖК (ПНЖК), они в форме полиеновых эфиров ХС (поли-ЭХС, ПНЖК этерифицированных спиртом ХС) переходят из ЛПВП в состав физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП. Иницирует переход поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПОНП специфичный БПЖК.

Поскольку молекулы поли-ЭХС на треть меньше, чем ТГ и более гидрофобны, они вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, способствуя превращению линолевых и линоленовых ЛПОНП в ЛПНП. Гидролиз ТГ в этих ЛПОНП активирует печеночная глицеролгидролаза. Освобожденный от ТГ апоВ-100, принимает активную конформацию (пространственную форму) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганд. Связывая его рецепторами, все клетки поглощают ЛПНП со всеми переносимыми им ПНЖК в форме поли-ЭХС.

Если в пище высоко содержание пальмитиновой НЖК, в гепатоцитах доминируют пальмитиновые ТГ, в крови пальмитиновых ЛПОНП больше чем олеиновых, превращения олеиновых ЖК происходит, как это описано выше. Однако скорость гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ на порядки ниже, чем олеиновых [1]; пальмитиновые ЛПОНП намного дольше, чем олеиновые ЛПОНП, циркулируют в кровотоке, формируя гипертриглицеридемию после еды. Если мы расположит все индивидуальные пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ, получится следующая последовательность:

ППП → ППО → ПОП → ОПП → ООП → ООО.

С наиболее высокой скоростью реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО), фермент практически не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП). ЛПЛ обладает выраженной позиционной специфичностью и гидролизует в составе ТГ только одну эфирную связь ЖК ↔ глицерин, предпочтительно в позиции sn-1 трехатомного спирта.

Температура плавления медленно гидролизуемого постгепариновой ЛПЛ ППП составляет +49°C; точка плавления предпочтительного для ЛПЛ субстрата – ООО равна минус 15°C. Различие температуры плавления между каждым членом последовательности ТГ составляет ≈ 10°C. При сдвиге «спектра» ТГ влево: а) возрастает длительность гипертриглицеридемии после приема пищи, повышается ХС-ЛПНП (неэтерифицированный ХС поверхностного монослоя ХС: фосфатидилхолин (ФХ) в ЛПОНП + поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП); в) формируется выраженный атероматоз интимы артерий эластического типа. Точка плавления ТГ как стеарил-стеарил-стеарат (ССС) составляет 63°C; гидролиз их *in vivo* практически невозможен, хотя проблемным является и гидролиз ТГ как ППП.

Чем более в последовательности ТГ происходит сдвиг вправо, тем короче постпрандиальная ГЛП после еды и инсулинозависимые клетки быстрее поглощают все ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. При медленном гидролизе ТГ ассоциированных с апоВ-100, апо не принимает активную конфор-

мацию и длительно не выставляет на поверхность ЛПОНП апоЕ/В-100 рецептор. При избыточном количестве пальмитиновых ЛПОНП, они практически не формируют лиганд и их не поглощают клетки путем физиологичного апоЕ/В-100 эндоцитоза. Все пальмитиновые ЛПОНП медленно освобождаясь от ТГ, приобретая гидратированную плотность ЛПНП [21]. Среди ЛПНП преобладают не линолевые и линоленовые физиологичные ЛПНП, а афизиологичные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП.

Когда БПЭХ формирует переход ПНЖК этерифицированных спиртом ХС, поли-ЭХС, из ЛПВП, они оказываются не в пуле физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП, а в большом афизиологичном пуле пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП+линолевые+линоленовые ЛПНП. Все они при действии липазы не формируют апоВ-100 лиганд и их не могут поглощать клетки путем апоВ-100 эндоцитоза. В подавляющем числе случаев, возрастание ХС-ЛПНП является следствием повышения содержания в плазме крови пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП; при этом в ЛПНП увеличивается содержание ТГ, неэтерифицированного ХС и ФХ.

Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в гепатоцитах и одноименных ЛПОНП в крови, в конечном итоге:

а) нарушает поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС, в составе физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП, путем апоВ-100 эндоцитоза и формирует основу патогенеза атеросклероза – дефицит в клетках ПНЖК;

б) образует большой пул афизиологичных, безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП + линолевые + линоленовые ЛПНП, которые рецепторно не могут поглотить клетки и которые в крови становясь эндогенными флогогенами, «замусоривают» межклеточную среду, нарушая биологическую функцию эндозкологии. Удалить пул афизиологичных ЛПНП могут только функциональные «клетки-мусорщики», оседлые макрофаги. Они призваны путем скевенджер-эндоцитоза поглотить и утилизировать все эндогенные флогогены и экзогенные патогены при реализации биологической реакции воспаления [13].

### **Интима – третий слой в стенке артерий только эластического (смешанного) типа (2)**

Филогенетически ранние артериолы мышечного типа – локальные перистальтические насосы функционируют в ПС клеток; в каждом из них имеется и пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); они локально реализуют и биологическую функцию эндозкологии, биологическую реакцию воспаления – утилизацию эндогенных флогогенов. Артериолы мышечного типа, формируя филогенетически ранний дистальный отдел будущего артериального русла, интимы не имеют.

Когда же на поздних ступенях филогенеза, проксимальный отдел артериального русла сформированный артериями эластического типа, вместе с центральным насосом – сердцем, смыкается с дистальным отделом, замыкая систему кровообращения, оседлые макрофаги – клетки РСТ для поддержания «чистоты» локального пула внутрисосудистой межклеточной среды, локализируются в интима артерий. Клетки монослоя эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, активно выводят эндогенные флогогены в интиму артерий эластического типа. Когда безлигандных ЛПНП становится много, биологическую реакцию трансцитоза подкрепляет биологическая реакция гидравлического давления при повы-

шении артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла. Биологическая функция трансцитоза через монослой клеток эндотелия сформировалась поздно, после формирования замкнутой системы кровообращения и активация ее происходит с уровня организма путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла. Как после этого воспринимать рассуждения о пассивной инфильтрации интимы ЛПНП?

### **Филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы реализуют биологическую реакцию внеклеточного пищеварения (3)**

Биологическая реакция трансцитоза, которую реализует монослой эндотелия, одинаково активна как при переносе эндогенных флогогенов из клеток в интиму, так и в обратном переносе субстратов из интимы в кровоток. Чтобы после трансцитоза эндогенных флогогенов, они не могли быть перенесены обратно, безлигандные ЛПНП связывают протеогликаны матрикса интимы. В филогенетически позднем матриксе интимы артерий нет протеинов, которые бы переносили сорбированные флогогены к немногочисленным оседлым макрофагам. В интиме макрофагов немного; ведь безлигандные ЛПНП, если физиологично и образуются в кровотоке, то в небольшом количестве.

Поскольку сорбированные, безлигандные, модифицированные ЛПНП недоступны для оседлых макрофагов в интиме, клетки, будучи ранними в филогенезе, равно РСТ паракринных сообществ, начинают реализовывать филогенетически раннюю биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Для этого они секретируют в матрикс интимы высокоактивные, неспецифичные протеолитические ферменты – металлопротеиназы. Ферменты вне клеток, как это было на ранних ступенях филогенеза, гидролизуют протеогликаны матрикса интимы, освобождают сорбированные, афизиологичные ЛПНП – липидпереносящие макромолекулы белка и всасывают гидролизат матрикса вместе со всеми ЛПНП и в лизосомах окончательно гидролизуют протеогликаны, протеины, апоВ-100 и липиды, включая наиболее гидрофобные поли-ЭХС.

Физиологичное повреждение оседлыми макрофагами матрикса интимы артерий эластического типа восстанавливают гладкомышечные клетки. Они мигрируют из среднего, мышечного слоя стенки, изменяют свой фенотип – из сократительных становятся секреторными и синтезируют *in situ de novo* протеогликаны матрикса [27]. Это доказательство того, что в эмбриогенезе матрикс является производным от гладкомышечных клеток; только в артериях эластического и смешанного типа (эластично-мышечного типа) стенка артерий представлена тремя слоями: а) монослой эндотелия; б) интимы + медиа (слой гладкомышечных клеток) и в) соединительнотканная адвентиция. Видимо не зря ультразвуковая диагностика атероматоза артерий эластического типа объединяет интиму и медию в функционально один слой [28].

### **Функциональное различие филогенетически ранних оседлых макрофагов интимы и поздних в филогенезе моноцитов → макрофагов (4)**

В связи с малой физиологичной потребностью на ступенях филогенеза, в интиме артерий эластического типа оседлых макрофагов тоже немного. Располагаются они в интиме артерий немногочисленными кластерами, поглощают и утилизируют все эндогенные флогогены путем скевенджер-эндоцитоза через «рецепторы-мусорщики». Рядом с ними, в

гидрофобных рафтах (плотах) плазматической мембраны функционируют и CD36 транслоказы, которые поглощают разные липиды, начиная от полярных НЭЖК и заканчивая самыми гидрофобными – поли-ЭХС, точнее ПНЖК которые этерифицированы спиртом ХС. Локализованы и интима артерий и одиночные перициты; функционально, мы полагаем, они в филогенезе являются предшественниками гладкомышечных клеток и их число больше в обменных капиллярах.

Функциональными особенностями филогенетически ранних оседлых макрофагов является: а) возможность утилизировать все эндогенные флогогены, включая гидролиз наиболее гидрофобных поли-ЭХС и б) реализация филогенетически ранней биологической реакции внеклеточного пищеварения, секреция протеолитических ферментов, комплекса металлопротеиназ в матрикс интимы артерий. Когда количество субстратов, которые призваны утилизировать немногочисленные оседлые макрофаги, превышает их возможности, они начинают секретировать гуморальные медиаторы – моноцитарные хемиаттрактанты. Этим филогенетически ранним, субстратзависимым, гуморальным путем оседлые макрофаги «зывают» в очаг активации реакции воспаления, утилизации безлигандных, модифицированных ЛПНП – эндогенных флогогенов, «рекрутов» - филогенетически поздние моноциты гематогенного происхождения [15].

Моноциты выходят из костного мозга как производные мегакариоцитов и в течение нескольких дней циркулируют в кровотоке. Время жизни моноцитов *in vivo* – около 100 дней. Далее они при активном гуморальном взаимодействии с клетками монослоя эндотелия, *per diapedesis*, входят в интиму артерий. Поскольку *in vivo* функционируют разные пулы моноцитов (перитональные, легочные, интимальные) они в течение нескольких дней проходят, можно полагать, специализацию *in situ, ex tempore*, после чего становятся функционально похожими на оседлые макрофаги, становясь моноцитами → макрофагами. Они приобретают основные функциональные свойства макрофагов. Вероятно, они экспрессируют и синтез кислых гидролаз и способны, пусть ограниченно, но гидролизовать поли-ЭХС.

Однако, вероятно, моноциты → макрофаги не в состоянии должным, филогенетически ранним образом, реализовать биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. И если моноциты → макрофаги и способны поглощать модифицированные ЛПНП, то только частично. Основная масса ЛПНП остается, более вероятно, связанной с протеогликаном матрикса; при этом биологические, афизиологичные реакции гидролиза, липолиза, протеолиза, можно полагать, только частично проходят в лизосомах моноцитов → макрофагов. Афизиологичная биологическая реакция утилизации избыточного количества пальмитиновых ЛПНП проходит, главным образом, можно полагать, вне клеток. При этом образуется деструктивно-воспалительный детрит из протеинов (апоВ-100, аутоантитела к ЛПНП) [2], белки плазмы крови, которые перенесены активированной биологической реакцией трансцитоза, жидкостного пиноцитоза [18].

Желательно более четко установить функциональное различие между филогенетически ранними оседлыми макрофагами интимы артерий эластического типа и поздними в филогенезе моноцитами → макрофагами. Касается ли оно функциональных особенностей скевенджер-рецепторов, активности CD36 транслоказ, экспрессии синтеза кислых ги-

дролаз для поли-ЭХС или способности реализовывать биологическую реакцию внеклеточного пищеварения. Надо принять во внимание и то, что *per diapedesis* в интиму одновременно с моноцитами входят также нейтрофилы и лимфоциты; регуляторное действие их гуморальных медиаторов тоже имеет функциональное значение.

**Предшественник, из которых формируется масса атероматозных липидов и кристаллы холестерина моногидрата (5)**

В составе пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интиму поступают почти все ПНЖК пищи в форме поли-ЭХС, масса медленно гидролизующихся пальмитиновых ТГ, неэтерифицированный спирт ХС и ФХ из поверхностного монослоя липидов в ЛПОНП. Более 50 годами ранее установлено, что основная масса липидов при формировании в интиме артерий атероматоза, особенно при ГЛП фенотипа II а, при семейной гиперхолестеринемии составляют С18 ННЖК с двумя, тремя двойными связями (ДС). Рассмотрение положения ДС по длине цепи атомов углерода, свидетельствует, что это частично подверженные катаболизму  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК [31].

Это те ПНЖК пищи, которые при избытке в пище пальмитиновой НЖК не смогли поглотить все клетки в форме поли-ЭХС, в составе лигандных ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Среди массы атероматозных липидов преобладают холестеринные эфиры катаболизированные ПНЖК, линолевая и линоленовая ННЖК в форме ТГ. При окраске не суданом, как это принято в отделениях патоморфологии, а по Нильсону – красителем нильский голубой, в атероматозных массах интимы артерий эластического типа можно видеть преобладание эфиров ХС, ТГ и немного ФХ. Неэтерифицированный ХС из пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в клетках (вне клеток) формирует кристаллы холестерина моногидрата; от них клетки избавляются путем шеддинга – «отторжения» кристаллов ХС в межклеточную среду. В центре некротизированных атероматозных бляшек то же, но вероятно вне клеток, формируются мелкие кристаллы ХС моногидрата.

Если в пище много пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ, по сравнению с олеиновыми ЛПОНП и в ЛПОНП→ЛПНП доминируют ТГ, то в интиме артерий формируются мягкие бляшки из ТГ, которые физико-химически склонны к разрыву. Разрыв бляшки из ТГ, как показывают клинические наблюдения у пациентов с острым инфарктом миокарда, происходит в условиях острой активации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса.

При биологической реакции стресса, выброс адреналина приводит к выраженной активации гидролиза запасенных ТГ (афизиологичный липоидоз) в клетках монослоя эндотелия и РСТ в покрывке мягкой атеромы. В отличие от панкреатической липазы и постгепариновой ЛПЛ, которые гидролизуют в ТГ одну эфирную связь (sn-1), адреналин активирует иную - гормонзависимую липазу. Она одновременно гидролизует три эфирные связи в молекуле ТГ. Происходит так, что в цитоплазме клетки эндотелия при липоидозе вместо одной неполярной молекулы ТГ разом образуется четыре полярные молекулы – три свободные С16-С18 ЖК и спирт глицерин. Объем, которые занимают четыре полярные, одноименно отрицательно заряженные молекулы становится больше и они физически повреждают клетки эндотелия. При этом происходит протрузия – выход содержимого мягкой бляшки с выражено тромбогенной, воспаленной поверхностью в просвет артерии. Далее быстро следует формирование тромба, ишемия ткани и развитие инфаркта [23].

**Биологическая роль ХС; различие атероматоза у кроликов и крыс при экзогенной гиперхолестеринемии (6)**

Скармливание кроликам ХС в течение нескольких недель приводит к атероматозу интимы аорты. С пищей кролики не потребляют ХС, однако действие ХС на ступенях филогенеза является биологически единым. ХС не липид; это одноатомный, вторичный циклический спирт. Липиды – это ЖК и все производные от ЖК. Когда спирт ХС этерифицирует ПНЖК, образованные поли-ЭХС являются липидами. Согласно положениям физической химии, все эфиры называют по имени спирта: этерифицированные холестерином ПНЖК - это поли-ЭХС.

ХС синтезирует каждая из животных клеток; предшественник синтеза ХС – ацетат, ацетил-КоА; поэтому только ЛПВП доставляют ХС в форме моно-ЭХС только к гепатоцитам, только для синтеза из него желчных кислот. Синтез ХС регулирован на клеточном уровне; в филогенезе ХС реализует биологическую реакцию краткосрочной адаптации. Если внешняя среда становится неблагоприятной, каждая клетка запускает синтез ХС, конденсируя его в клеточной мембране между молекулами ФХ, делает мембрану менее проницаемой и отгораживается от внешней среды. Когда среда нормализуется, клетки избавляются от ХС, выводя его во внешнюю среду.

Вторая биологическая функция спирта ХС превращение полярных ПНЖК в неполярную форму поли-ЭХС с целью рецепторного поглощения их клетками. *In vivo* формируется и неполярная форма спирта ХС – холестерололеат, моно-ЭХС. НЖК, МЖК и ННЖК образуют неполярную форму с глицерином – ТГ. Функция ХС *in vivo* опосредована физико-химическим действием его в клеточной мембране. Во внутреннем монослое бислоевой мембраны и в органеллах клеток ХС нет. *In vivo* эфиров ХС на порядки меньше, чем эфиров глицерина, однако весь ХС расположен вне клеток, а почти все ТГ – в клетках. В силу этого в плазме крови содержание ХС почти в 3 раза выше, чем глицерина – ТГ.

Скармливание кроликам ХС становится причиной того, что в монослое полярных липидов на поверхности массы ТГ в ЛПОНП, отношение ФХ:ХС становится столь малым (1:1), что низкая проницаемость монослоя практически изолирует гидрофобную постгепариновую ЛПЛ в плазме крови от гидрофобных ТГ в ЛПОНП; ХС разобщает фермент и субстрат. Гидролиз ТГ в ЛПОНП блокирован, формирование лигандных ЛПОНП не происходит, клетки зависимые от инсулина не поглощают олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. В крови формируется ГЛП и монослой эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, выводит безлигандные, модифицированные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП в интиму артерий эластического типа. По сути, высокое содержание в пище ХС и избыток пальмитиновой НЖК проявляют сходное афизиологичное действие; они по-разному блокируют гидролиз ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, нарушая и апоЕ/В-100 эндоцитоз. Избыток в пище ХС и пальмитиновой НЖК формирует одновременно атеросклероз и атероматоз.

На ступенях филогенеза, мутация БППЭХ – нуль привела к тому, что крысы, мыши и собаки сформировали второй вариант активного поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС. Кролики, морские свинки, *Ното sapiens* реализуют «последовательный» перенос ПНЖК в составе ЛП и поглощение клетками ПНЖК по пути: энтероциты→ апоА-1 ЛПВП→ БППЭХ→

линолевые+линоленовые апоВ-100 ЛПНП→ апоВ-100 эндоцитоз→ клетка. Вначале перенос ПНЖК происходит в ЛПВП в составе фосфолипидов, а далее при действии БППЭХ в ЛПНП, т.е. последовательно.

При отсутствии БППЭХ, крысы сформировали иной вариант переноса ПНЖК в составе ЛП и поглощения их клетками. Происходит это по пути: энтероциты→ апоА-I ЛПВП→ апоЕ/А-I эндоцитоз→ клетка. Мы называем это – «параллельный» вариант переноса и поглощения клетками ЖК: а) НЖК+МЖК+ННЖК переносят апоВ-100 ЛПОНП и ЛПНП, а ПНЖК только апоА-I ЛПВП. При этом, сколько бы мы ни кормили крыс ХС, нарушить поглощение клетками ПНЖК и сформировать атеросклероз не получится, но не выраженный атероматоз аорты формируется и у крыс при избытке в пище ХС и пальмитиновой НЖК.

Подобную мутацию БППЭХ-нуль имеют ≈ 8% жителей Японии; это физиологичная гиперальфалиппротеинемия, при которой в плазме крови преобладают не, как обычно апоВ-100 ЛП, а апоА-I ЛПВП. При этом в ЛПВП высоко содержание поли-ЭХС – ПНЖК этерифицированных ХС, а не моно-ЭХС, не холестеролеата, ни неполярной формы ХС. Это обеспечивает популяции Японии низкий уровень атеросклероза и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы у крыс сформировать атеросклероз, как дефицит в клетках ПНЖК, приходится выбивать ген апоЕ и блокировать апоЕ/А-I эндоцитоз ЛПВП и ПНЖК. В популяции же г. Москвы, по сравнению с жителями Вашингтона, ХС-ЛПВП тоже выше, но за счет более высокого содержания моно-ЭХС. Это – следствие потребления алкоголя и нарушения синтеза гепатоцитами секреторного белка лецитинхолестерин ацилтрансферазы.

#### **Единение патогенеза и функциональное различие атеросклероза и атероматоза (7)**

Атеросклероз – синдром внутриклеточного дефицита  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК, выраженный недостаток синтеза аминоксфолипидов и афизиологичный, компенсаторный синтез филогенетически ранних гуморальных медиаторов – эйкозаноидов как регуляторов метаболизма.

А. Отсутствие синтеза клетками аминоксФЛ – фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина из ПНЖК вокруг каждого интегрального белка клеточной мембраны аминоксФЛ формируют менее гидрофобное окружение в более гидрофобной массе ФХ. Это позволяет белкам свободно изменять конформацию (форму) молекулы при реализации функции рецепторов, клеточных помп, транслоказ и глюкозных транспортеров – ГЛЮТ. Отсутствие аминоксФЛ во внутреннем монослое плазматической мембраны делает функцию всех интегральных белков менее эффективной [24].

Б. Филогенетически более ранними и самыми эффективными являются эйкозаноиды синтезированные из  $\omega$ -3 С20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК: в молекуле они имеют 3 ДС, формируя группу эйкозаноидов3. Простаглинды3 активно регулируют биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации и биологическую реакцию «метаболизм→микроциркуляция». Тромбоксаны3 активно регулируют функциональные контакты между клетками, понижая агрегацию тромбоцитов. Среди многих форм гуморальных медиаторов, лейкотриены3 выражено снижают активность синдрома системного воспалительного ответа и активируют синдром компенсаторной противовоспалительной защиты.

В. Из поздней в филогенезе  $\omega$ -6 С20:4 арахидоновой ПНЖК

клетки синтезируют эйкозаноиды2; в молекуле их две ДС; активность их одина с эйкозаноидами3, но менее выражена. Если клетки активно поглощают  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, синтез эйкозаноидов3 происходит из  $\omega$ -3 ПНЖК; при отсутствии в пище рыбы и морепродуктов – клетки синтезируют эйкозаноиды2 из  $\omega$ -6 ПНЖК. Небольшие количества  $\omega$ -6 арахидоновой ПНЖК содержат только яйца птиц и свиное подкожное сало. В растительных маслах арахидоновой ПНЖК нет, есть только С20:0 арахидоновая НЖК.

Г. Если клетки не имеют возможности поглощать ни  $\omega$ -3, ни  $\omega$ -6 экзогенные, эссенциальные ПНЖК, синтез эйкозаноидов1 (одна ДС в молекуле) происходит из эндогенно синтезированной  $\omega$ -9 С20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ННЖК. Все эйкозаноиды1 с одной ДС являются афизиологичными и действие их, по сути, противоположно эйкозаноидам3. По сути, в условиях блокады поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза, формируется синдром патологической компенсации. И выраженное нарушение многих сторон метаболизма продолжается годами. Ни одна животная клетка не может ввести в молекулу С18:1 олеиновой МЖК вторую ДС и синтезировать  $\omega$ -6 С18:2 линолевую ННЖК; синтез этот реализуют только клетки растений. Крысы, поедая с пищей линолевую ННЖК, синтезируют из нее арахидоновую ПНЖК; человек же может синтезировать только дигомо- $\gamma$ -линоленовую ННЖК [17].

Атероматоз – процесс утилизации в интима артерий эластического типа всех пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, линолевых и линоленовых ЛПНП, которые не смогли, при отсутствии лиганда, поглотить филогенетически поздние инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза и все ранние в филогенезе клетки через апоВ-100 рецепторы. Когда мы обсуждаем патогенез ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, мы всегда суммируем афизиологичную роль атероматоза, толщина интимы+медия, формирование атероматозных бляшек, стенозирование просвета артерий, разрыв мягкой атероматозной бляшки [19]. В равной мере мы учитываем и проявления атеросклероза в форме нарушения биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, реакции «метаболизм→микроциркуляция», биологической реакции воспаления, компенсаторной реакцией неоангиогенеза и биологической реакции стресса [30].

#### **Афизиологичное действие избытка экзогенной, эндогенной пальмитиновой НЖК и инсулин (8)**

С позиций филогенетической теории общей патологии, основу патогенеза атеросклероза и атероматоза составляет нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). На ступенях филогенеза, при становлении функции вначале ЛПВП, далее ЛПНП, и позже инсулинозависимых ЛПОНП, содержание пальмитиновой НЖК не превышало 15% всего количества ЖК. Так продолжалось миллионы лет; обобщенная система ЛП (ЛПВП+ЛПНП+ЛПОНП) не «научилась», физико-химически, возможно, не может переносить больше пальмитиновой НЖК.

Когда же на поздних ступенях филогенеза, при реализации биологической функции локомоции гепатоциты стали из экзогенной глюкозы синтезировать много пальмитиновой НЖК (иную ЖК все клетки синтезировать не могут),  $\beta$ -клетки островков Лангерганса начали синтез гуморального медиатора инсулина. Биологическое предназначение инсулина – обе-

спечение субстратами для выработки энергии клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Основное действие инсулина – гормон призван всю синтезированную гепатоцитами из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК превратить в специфичную для животных ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Это определено не тем, что переносить в форме ТГ в составе ЛП олеиновую МЖК существенно легче, чем пальмитиновую НЖК, а, главным образом тем, что константа окисления митохондриями эндогенной ω-9 олеиновой МЖК выше, чем экзогенной ω-6 олеиновой МЖК.

Филогенетически поздний гуморальный медиатор инсулин экспрессирует синтез пальмитоилэлонгазы; фермент удлиняет С16:0 пальмитиновую НЖК на 2 атома углерода (+ ацетил-КоА) превращая ее в С18:0 стеариновую НЖК. Далее второй экспрессируемый инсулином фермент – стеарил-КоА-десатураза превращает стеариновую НЖК в ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Гепатоциты этерифицируют олеиновую эндогенную МЖК в одноименные ТГ и включают в олеиновые ЛПОНП, которые быстро при действии постгепариновой ЛПЛ формируют апоЕ/В-100 лиганд и их поглощают все инсулинозависимые клетки. Одновременно филогенетически поздний инсулин не может превращать в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК пищи. Из этого следует, что афизиологичное действие резистентности к инсулину и избыток в пище пальмитиновой НЖК в равной мере, нарушают метаболизм *in vivo* [10].

При синдроме ИР, блокаде превращения синтезированной из глюкозы эндогенной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК, как и при высоком поступлении с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК, *in vivo* реализован пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. При: а) низкой скорости гидролиза пальмитиновых ТГ в ЛПОНП; б) при физико-химических трудностях преодоления пальмитиновой НЖК внутренней мембраной митохондрий, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК всегда сопровождает хронический дефицит *in vivo* энергии, низкая эффективность выработки митохондриями АТФ. На поздних ступенях филогенеза, реализации биологической функции локомоции инсулин призван заменить пальмитиновый вариант метаболизма ЖК на более эффективный – олеиновый. При олеиновом варианте метаболизма ЖК эффективность образования митохондриями АТФ является максимальной.

#### **Биологические функции *in vivo* и формирование атеросклероза и атероматоза (9)**

Основой формирования атеросклероза и атероматоза является нарушение биологической функции трофологии, питания, биологической реакции экзотрофии, внешнего питания. Формирование большого количества безлигандных, модифицированных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут активно поглотить клетки, «замусоривает» внутрисосудистый пул среды (плазма крови) и единый пул межклеточной среды *in vivo*. Это, естественно, активирует биологическую функцию эндозекологии и биологическую реакцию воспаления. Все это происходит физиологично.

Физиологично эндогенные флогены (безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП) в интиме призваны осуществлять полифункциональные, филогенетические ранние оседлые макрофаги, а патофизиологично – филогенетически поздние моноциты→макрофаги. Эндогенная активация биологической реакции воспаления – процесс физиологичный;

деструктивен он только по причине избыточного количества субстрата, который приходится утилизировать. И в полной мере функция моноцитов→макрофагов идентична функции филогенетически ранних оседлых макрофагов предстоит еще выяснить.

Превращения в интиме моноциты→макрофаги происходит в результате активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Сколь много и какие факторы роста экспрессируют приобретение моноцитами новых функциональных возможностей и в полной мере они могут быть функционально реализованы, предстоит еще выяснить. Однако складывается впечатление, что утилизация безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП происходит не только в лизосомах моноцитов→макрофагов, но и в матриксе интиме, вне клеток. Определенные нарушения происходят и в биологической функции гомеостаза, включая и биологическую роль активации синтеза одного из основным протеинов острой фазы биологической реакции воспаления [25].

#### **Функция гомеостаза, С-реактивный белок, пенистые клетки и липидные «пятна» в интиме артерий (10)**

Реализация биологической функции эндозекологии, биологической реакции воспаления, в которой задействованы многие, функционально разные клетки, сопряжена с большими затратами энергии, АТФ. Порой, при действии экзогенных патогенов *in vivo* они столь велики, что приходится ограничивать в снабжении субстратами те клетки, функция которых при реализации биологической реакции воспаления временно может быть снижена. Биологическая роль С-реактивного белка (СРБ), мы полагаем, состоит в том, что он избирательно обеспечивает субстратами для синтеза АТФ только те клетки, которые реализуют *in vivo* биологическую реакцию воспаления. Происходит это следующим образом.

Физико-химически СРБ проявляет в 100 раз большую аффинность при связывании с лизофосфатидилхолином, по сравнению с иными ФЛ, полярными и неполярными липидами. В реализации биологической реакции воспаления, когда всем задействованным в ней клеткам необходимо много АТФ, активированная гуморальными медиаторами фосфолипаза В связывается с полярным моносом ФХ:ХС в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, гидролизует ННЖК из sn-2 ФХ и формирует лизофосфатидилхолин. С ним активно связывается циркулирующий в крови СРБ-пентамер; он не дает возможности ЛПОНП сформировать (перекрывает) апоЕ/В-100 лиганд и сам становится СРБ-лигандом. При этом все инсулинозависимые клетки, главным образом, скелетные миоциты остаются на «голодном пайке» [7].

Одновременно все клетки, которые *in vivo* реализуют биологическую реакцию воспаления, выставляют на плазматическую мембрану специфичные рецепторы для лигандов СРБ+ЛПОНП. СРБ активно обеспечивает НЖК+МЖК+ ННЖК все клетки для синтеза АТФ, вплоть до функционального липоидоза – накопление в цитоплазме ТГ. Проявлением функционального липоидоза клеток интимы и является формирование в интиме липидных «пятен»; отношения к атероматозу они не имеют. Образование «пенистых» клеток является результатом тоже липоидоза, но в цитоплазме накапливаются липидные капли из поли-ЭХС после поглощения моноцитами→макрофагами пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, линолевых и линоленовых ЛПНП. И если функциональный липоидоз обратим, то избавиться от поли-ЭХС можно только



при гибели клеток по типу некроза. При этом к биологической реакции воспаления добавляется биологическая реакция и некроза [11].

Заметим, что биологическая роль СРБ-мономера и СРБ-пентамера является разной; мономер с мол массой 25 кД является иммуномодулятором и концентрация его в плазме крови возрастает в несколько раз. В то время как СРБ-пентамер с мол. массой 125 кД - это белок-вектор направленного переноса НЖК+МЖК+ННЖК к тем клеткам, которые реализуют биологическую реакцию воспаления. При биологической реакции воспаления, инициированной действием экзогенных, инфекционных патогенов, содержание СРБ-пентамера в плазме крови может возрасти в десятки раз.

Лишенные возможности активно поглощать ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза, инсулинозависимые скелетные миоциты формируют симптомы миопатии, гуморально активируют биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. Секретированный адреналин активирует в филогенетически ранних висцеральных жировых клетках сальника гормонзависимую липазу, усиливает гидролиз ТГ и освобождение ЖК в форме НЭЖК, которые в плазме крови и межклеточной среде связывают альбумин. Пока в крови будет повышено содержание НЭЖК, инсулинозависимые клетки поглощать глюкозы не будут. Исходя из этого, высокий уровень СРБ даже мономера, в плазме крови всегда сопровождаются симптомами синдрома резистентности к инсулину.

#### **Последовательность формирования и биологическая роль «модифицированных» пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП (11)**

Интерес к модифицированным ЛПНП, обусловлен, мы полагаем, тем, что авторы рассматривают химические реакции (сиалирование, гликирование, взаимодействие с метилглиоксалем, пальмитоилирование) как первопричину блокады поглощения их клетками [8] и далее утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима артерий. На самом деле это не так; модификация ЛП в функциональной последовательности изменения их физико-химических свойств, является не первой [12].

Первопричиной утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима является высокое содержание пальмитиновой НЖК в пальмитиновых ТГ как пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и в олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП). Низкая константа гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП является основной причиной того, что при высоком остаточном количестве ТГ в ассоциации с апоВ-100, последний не принимает активной конформации, не формирует и не выставляет на поверхность апоЕ/В-100 лиганд.

Прежде чем удалить из крови безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП путем активации биологической реакции транцитоза при действии системы комплемента, ЛП необходимо физиологично денатурировать с образованием в апоВ-100 патологического, антигенного эпитопа. Эту операцию в крови исполняют нейтрофилы; они нарабатывают активные формы кислорода, которые денатурируют апоВ-100 путем перекисного окисления; окисление же ННЖК и ПНЖК является побочной реакцией. При более длительной циркуляции в кровотоке, в условиях, к примеру, гипергликемии, денатурированные, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП подвергаются гликированию по остаткам аминокислоты лизина.

Определяя афизиологичные эпитопы, Толл-подобные рецепторы-4 на мембране иммунокомпетентных клеток, определяют безлигандные ЛПНП как «не свои». Далее после оп-

сонизации компонентами комплемента, монослой эндотелия путем клатринового эндо-экзоцитоза (биологической реакции транцитоза) выводит безлигандные ЛП в интиму артерий эластического типа. Если эффективность транцитоза недостаточна, усиление филогенетически поздней биологической реакции происходит путем повышения артериального давления в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа. Авторы же пишут о пассивной инфильтрации стенки артерий ЛП.

Модификация пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП – химическая реакция далеко не раннего порядка, да и оседлые макрофаги поглощают афизиологичные ЛПОНП→ЛПНП при утилизации через неспецифичные сквенджер-рецепторы, «рецепторы-мусорщики». Можно полагать, что, эти рецепторы филогенетически поздних моноцитов→макрофагов являются более дифференцированными; они адаптировались к особенностям избытка по-разному модифицированных ЛП и это может изменить формирование в интима артерий, как процесса атероматоза, так и атеротромбоза.

#### **Биологические основы формирования эруптивных ксантом во всех тканях in vivo (12)**

Развитию тендовагинальных и эруптивных ксантом на страницах журналов посвящено почти пять тысяч статей; в основном это описание клинических наблюдений. Ни в одной из работ клиницисты не приблизились к пониманию происходящих нарушений. Является ли формирование ксантом ранним в филогенезе или поздним, какие липиды содержат ксантомы, и каковы механизмы позитивного разрешения афизиологичного процесса. При этом накопления липидов происходит не локально в интима артерий эластического типа, а в пуле РСТ каждого из ПС клеток во всех органах.

Мы полагаем, что на ступенях филогенеза за миллионными лет синтеза животными клетками только пальмитиновой НЖК, последовало становление функции гуморального медиатора инсулина и инсулинозависимые клетки, в итоге, стали синтезировать ω-9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует синтез клетками (гепатоцитами) двух ферментов, пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу [26]. Не исключено, что между экспрессией синтеза инсулином стеариновой НЖК и ее превращением в олеиновую тоже «дис-танция огромного размера».

Если in vivo произойдет диссоциация действия филогенетически позднего инсулина, возможно еще более раннего инсулиноподобного фактора роста, клетки могут синтезировать стеариновую НЖК и какое-то время, афизиологично, не превращать ее в олеиновую МЖК [14]. Точка плавления С16:0 пальмитиновой НЖК +63°C; С18:0 стеариновой НЖК +73°C и С18:1 олеиновой МЖК составляет минус15°C. Естественно, что клетки, которые накапливают в цитоплазме ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол (ППП), тем более стеарил-стеарил-стеарат (ССС) медленно погибают по типу апоптоза с активацией биологической реакции воспаления и вероятно реакции неоангиогенеза. Что же является причиной диссоциации, казалось бы, функционально объединенных двух ферментов, предстоит еще выяснить; возможно это токсичное действие афизиологичных метаболитов [3]. В литературе прочесть пока нечего.

#### **Реальная основа профилактики атеросклероза, атероматоза и резистентности к инсулину (12)**

Не отрицая этиологическую роль генетических нарушений,

основу патогенеза атеросклероза и атероматоза интимы артерий составляет афизиологично высокая индукция физиологичным субстратом, переедание животной пищи при за пределами высоким содержание в пище пальмитиновой НЖК. Это, мы полагаем, не стоит рассматривать как афизиологичное влияние факторов внешней среды, хотя к тому есть и достаточно оснований. Афизиологичное влияние избыточной индукции субстратом можно преодолеть, если не полагаться на физиологичное, но малоэффективное гуморальное регуляторное действие лептина и адипонектина *in vivo*, а активно задействовать биологическую функцию интеллекта. Но мало кто это делает; людские слабости пересиливают биологически возможности организма, сформированные на ступенях филогенеза в течение четырех миллиардов лет. Индукция субстратом может спровоцировать молчащие мутации (фенотипы апоЕ), которые при физиологичном питании могли бы оставаться молчашими в течение всей жизни.

И если метаболический синдром это переедание физиологичной по всем параметрам пищи, атеросклероз и атероматоз – результат афизиологичного питания с непомерно высоким содержанием пальмитиновой НЖК. И это не алиментарный дефицит ПНЖК; содержание в пище эссенциальных ПНЖК часто достаточно, однако избыток пальмитиновой НЖК при специфичных ее физико-химических свойствах, выражено понижает «биодоступность» ПНЖК в форме поли-ЭХС для всех клеток [29]. И рекомендации не есть куриные яйца – совет сформировать алиментарный дефицит в клетках ПНЖК. Из видов мяса, высоко содержание пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и афизиологичной С16:1 пальмитолеиновой МЖК только в говядине; в баранине высоко содержание стеариновой НЖК; в конине – высока концентрация ННЖК.

Специфичные ТГ «конечных» липидов молока предназначены для питания ребенка и только в раннем постнатальном периоде. Физико-химически ТГ молока сформированы так, чтобы поглощение энтероцитами пальмитиновой НЖК было как можно более высоким. Биология не давала согласия на превращение вида *Homo sapiens* из млекопитающих в новый вид – млекопитающихся. Питаться постоянно молоком и продуктами из него (сливочное масло и сыры) для всех афизиологично. Перед применением в пищу молоко должно быть обезжирено. И естественно эффективные приемы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза интимы не предусматривают фармакологические препараты.

С позиций филогенетической теории общей патологии, при диагностике атеросклероза рационально, в первую очередь, внимание обратить на содержание в плазме крови ТГ. Гипертриглицеридемия всегда повысит содержание ХС в плазме крови; в свою очередь даже высокие концентрации ХС при семейной гиперхолестеринемии не повышают уровень ТГ. Если ТГ в плазме крови превышают 2 ммоль/л, обращать внимание на ХС пока не стоит. Используя профилактические приемы диетотерапии, понизьте содержание ТГ ниже 2 ммоль/л и вот теперь обратите внимание на содержание ХС; часто оно станет физиологичным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюлл. эксп. биол. и медицины.* 2004; 138(11): 517 – 519. / Lisicyan D.M., Razumovskij S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kineticheskie parametry okislenija ozonom individual'nyh zhirnyh kislot. *Bjull. jeksp. biol. i mediciny.* 2004; 138(11): 517 – 519.
2. Пигаревский П.В., Архипова О.Ю., Денисенко А.Д. Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека. *Мед. иммунология.* 2006; 8(5-6): 637 – 644. / Pigarevskij P.V., Arhipova O.Ju., Denisenko A.D. Immunogistohimicheskoe obnaruzhenie modifitsirovannyh lipoproteinov v ateroskleroticheskikh porazhenijah aorty cheloveka. *Med. immunologija.* 2006; 8(5-6): 637 – 644.
3. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Зубарева М.Ю., Титов В.Н. Ксантелазмы: холестериновые поражения кожи век при гиперлипидемии у пациентов в клинической амбулаторной практике. *Пластическая хирургия и косметология.* 2015; 1: 1 – 24. / Rozhkova T.A., Ameljushkina V.A., Zubareva M.Ju., Titov V.N. Ksantelazmy: holesterinovye porazhenija kozhi vek pri giperlipidemii u pacientov v klinicheskoy ambulatoornoj praktike. *Plasticheskaja hirurgija i kosmetologija.* 2015; 1: 1 – 24.
4. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.-Тверь: Изд-во «Триада». 2009. 440 с. / Titov V.N. Biologicheskie funkcii (jekzotrofija, gomeostaz, jendojekologija), biologicheskie reakcii (jekskrecija, vospalenie, transcitoz) i patogenez arterial'noj gipertonii. М.-Tver': Izd-vo «Triada». 2009. 440 s.
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. ИНФРА-М. М. 2014. 335 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez boleznej civilizacii. Ateroskleroz. INFRA-M. М. 2014. 335 s.
6. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 2014. 222 с. / Titov V.N. Filogeneticheskaja teorija obshhej patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemij. Saharnyj диабет. INFRA-M. М. 2014. 222 s.
7. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертензия. М.: РГГУ. 2009. 376 с. / Titov V.N., Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A. S-reaktivnyj belok, mikroal'buminurija, jendogennoe vospalenie i arterial'naja gipertonija. М.: RGGU. 2009. 376 s.
8. Шойбонов Б.Б., Кравченко М.А., Баронец В.Ю и соавт. Определение атерогенности иммунных комплексов, содержащих модифицированные липопротеины, в тесте связывания комплемента. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2014; 58(4): 133 – 138. / Shojbonov B.B., Kravchenko M.A., Baronec V.Ju., i soavt. Opredelenie aterogennosti immunnyh kompleksov, sodержashhijh modifitsirovannye lipoproteiny, v teste svjazyvanija komplekmenta. *Patol. fiziol. i jeksp. terapija.* 2014; 58(4): 133 – 138.
9. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels

- of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(5): 485 - 494.
10. Botham K.M., Wheeler-Jones C.P. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. *Prog. Lipid. Res.* 2013; 52(4): 446 - 464.
11. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Changes in transcriptome of macrophages in atherosclerosis. *J.Cell. Mol. Med.* 2015; 19(6): 1163 - 1173.
12. Cui Y., Narasimhulu C.A., Liu L., Li X., Xiao Y., Zhang J. et al. Oxidized low-density lipoprotein alters endothelial progenitor cell populations. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2015; 20: 975 - 988.
13. Custodis F., Laufs U. LDL-Cholesterol - Is there an "LDL hypothesis"? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2015; 140(10): 761 - 764.
14. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling--what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1797: 1189 - 1194.
15. Fenyó I.M., Gafencu F.V. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis. *Immuobiology.* 2013; 218(11): 1376 - 1384.
16. Gleissner C.A. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol.* 2012; 3: 1 - 7.
17. Gutowska I., Bańkiewicz M., Machaliński B. et al. Blood arachidonic acid and HDL cholesterol influence the phagocytic abilities of human monocytes/macrophages. *Ann. Nutr. Metab.* 2010; 57(2): 143 - 149.
18. Hilgendorf I., Swirski F.K., Robbins C.S. Monocyte fate in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35(2): 272 - 279.
19. İlhan F., Kalkanlı S.T. Atherosclerosis and the role of immune cells. *World. J. Clin. Cases.* 2015; 3(4): 345 - 352.
20. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(7): 1506-1516.
21. Lopez S., Berm dez B., Pacheco Y.M. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137(9): 1999 - 2005.
22. Maliolino C., Rossitto G., Caielli P. et al. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators. Inflamm.* 2013; 2013: 714653.
23. Mensink R.P. Effects of products made from a high-palmitic acid, trans-free semiliquid fat or a high-oleic acid, low-trans semiliquid fat on the serum lipoprotein profile and on C-reactive protein concentrations in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008; 62(5): 617 - 624.
24. Mercado A., Melo Z. Pathophysiological aspects of K<sup>+</sup>: Cl<sup>-</sup> cotransporters. *Rev. Invest. Clin.* 2014; 66(2): 173 - 180.
25. Pavlides S., Gutierrez-Pajares J.L., Katiyar S. et al. Caveolin-1 regulates the anti-atherogenic properties of macrophages. *Cell. Tissue. Res.* 2014; 358(3): 821 - 831.
26. Peter A., Cegan A., Wagner S. et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. *Clin. Chem.* 2009; 55(12): 2113 - 2120.
27. Provost E.B., Madhloum N., Int Panis L. et al. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PLoS. One.* 2015; 10(5): e0127014.
28. Rainwater D.L., Shi Q, Mahaney M.C. et al. Genetic regulation of endothelial inflammatory responses in baboons. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(8): 1628 - 1633.
29. Sleiman D., Al-Badri M.R., Azar S.T. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front. Public. Health.* 2015; 3: 69 - 76.
30. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60(5): 1090 - 1096.
31. Zhang R., He G.Z., Wang Y.K., Ma E.L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the increase in cytokines and chemotactic factors induced in vitro by lymph fluid from an intestinal ischemia-reperfusion injury model. *Nutrition.* 2015; 31(3): 508 - 514.