

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2014

УДК 616-008.9-092:612.014

Титов В.Н.

СОВЕРШЕНСТВО БИОЛОГИИ И НЕ ПРЕОДОЛЕННЫЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ. ЕДИНЬЙ АЛГОРИТМ ПАТОГЕНЕЗА "МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАНДЕМИЙ" — БОЛЕЗНЕЙ ЦИВИЛИЗАЦИИ

ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а

Стремление к биологическому совершенству в полной мере проявилось при становлении каждой из семи биологических функций на трех последовательных этапах филогенеза: на клеточном, аутокринном уровне; в паракринно регулируемых функциональных сообществах клеток, органов; на уровне организма. Регуляторное взаимодействие одновременно на всех уровнях in vivo, однако формирует функциональные несогласованности. Нет оснований называть их противоречиями; направлены они на развитие организма, сформированы на разных уровнях регуляции и порой не в полной мере сопоставимы; несогласованности регуляции так и не преодолены. Стремление биологии к совершенству привело к тому, что несогласованности стали менее заметными в условиях физиологического уровня физико-химических параметров, концентрации биохимических аналитов в строгих границах нормы. Снизу физиологические значения "подпирает" реализация биологической функции гомеостаза, верхний уровень "ограничивает" иная функция — биологическая функция эндоэкологии: чистоты межклеточной среды. Несогласованности гуморальной и нервной регуляции проявляются при воздействии на организм неблагоприятных факторов внешней среды. При этом регуляторные несогласованности, сформированные на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза, выступают как патогенетические факторы "метаболических пандемий" — болезней цивилизации. Если болезнь неинфекционной этиологии распространена в популяции с частотой 5—7%, основу патогенеза ее составляют нарушение биологических функций и биологических реакций, те воздействия внешней среды, которым Homo sapiens в филогенезе не научился противостоять. Патогенетически обоснованной, эффективной профилактики и лечением при такой патологии будет только строгая нормализация биологических функций и биологических реакций, применение фармакологических препаратов составляет основу только симптоматической терапии.

Ключевые слова: филогенез; этиология; патогенез; биологические функции; болезни цивилизации.

V.N. Titov

THE PERFECTION OF BIOLOGY AND DISCREPANCIES OF HUMORAL REGULATION NON-SURMOUNTED IN PHYLOGENESIS. THE UNIFIED ALGORITHM OF PATHOGENESIS OF METABOLIC "PANDEMICS" AS DISEASES OF CIVILIZATION

The striving to biological perfection became apparent under becoming of each out of seven biological functions at the consequent stages of phylogenesis: at cellular autocrine level; in paracrin regulated functional cenosis of cells, organs; at the organism level. However, regulative interaction simultaneously on all levels in vivo results in functional incoordination. There are no reasons to name them contradictions. They are targeted to development of organism; they are formed on different levels of regulation and sometimes are not comparable in full measure; incoordinations of regulation are never outdone. The striving of biology to perfection resulted in incoordinations becoming less apparent in conditions of physiological level of physical chemical parameters and concentrations of biochemical analytes staying within strict standard limits. The physiological values "are backed up" from below by realization of biological function of homeostasis. The upper level "is limited" by biological function of endoecology — cleanliness of intercellular medium. The incoordinations of humoral and nervous regulation are manifested under impact of unfavorable factors of environment on organism. At that, regulatory incoordinations developed at distantly spaced degrees of phylogenesis came out as pathogenic factors of "metabolic pandemics" - civilization diseases. If disease of noninfectious etiology is propagated in population with rate of 5-7% its pathogenesis is based on disorder of biological functions and biological reactions, meaning those impacts of environment that Homo sapiens didn't learn to match in phylogenesis. The strict normalization of biological functions and biological reactions can be the only pathogenetically and effective prevention and treatment of this pathology. The application of pharmaceuticals is the foundation of symptomatic therapy only.

Key words: phylogenesis; etiology; pathogenesis; biological functions; civilization disease.

Homo sapiens, человек разумный — совершенное творение природы. Это мнение основано на творческих возможностях вида, функции его интеллекта, когнитивной функции.

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф.,
рук. лаб. клин. биохимии липидов
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru

Достижением ранних ступеней филогенеза стало формирование сомы (*soma*) со всеми органами чувств, способностью столь много делать руками, преодолевать трудности, разумно сочетая биологическую функцию самосохранения и эпизоды самопожертвования [1]. Неотъемлемой частью биологической функции интеллекта, его вместилищем является *soma*, тело человека, сочетание физико-химических, биохимических, физиологических процессов при высокой физической активности. Отработанные на ступенях филогенеза (единица

анамнез животного мира) процессы обеспечивают столь длительную (много десятков лет) функцию сомы, жизнь человека и реализацию биологической функции интеллекта [2, 3].

Сома человека, к сожалению, менее совершенна, чем функция интеллекта. И хотя стремление к совершенству в полной мере проявилось в становлении каждой из биологических функций, особенности филогенетического развития "по этапам" таковы, что на ступенях филогенеза в регуляции биологических функций осталось недосказанное, имеются и непреодоленные несогласованности. Нет оснований называть их противоречиями; все они направлены на совершенствование организма, но сформированы на разных уровнях регуляции физиологических процессов *in vivo* и не всегда достаточно сопоставимы. Несогласованности гуморальной регуляции *in vivo* особенно ярко проявляются в условиях воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды [4]. При этом потенциальные, регуляторные несогласованности, которые сформировались на далеко отстоящих друг от друга ступенях филогенеза, выступают в роли патогенетических факторов "метаболических пандемий" [5].

Несогласованности регуляции физиологических процессов, сформированных на разных ступенях филогенеза, так и не преодолены. В то же время стремление биологии к совершенству привело к тому, что регуляторные несогласованности физиологически стали менее значимыми в условиях физиологических физико-химических параметров, концентрации биохимических анализов в границах нормы. Снизу интервал физиологических значений "подпирает" реализация биологической функции гомеостаза; верхний уровень ограничивает иная функция — биологическая функция эндозоологии. Она призвана поддерживать "чистоту" пула межклеточной среды *in vivo*. Превышение верхнего предела физиологической нормы любым биохимическим анализом функция эндозоологии оценивает как биологический "мусор", который следует удалять.

Биологическая функция гомеостаза означает: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всего всегда должно быть достаточно. В филогенезе эта функция отработана более тщательно, чем функция эндозоологии. Определено это тем, что в жизни животных эпизоды ограничения, отсутствия пищи, голода наступали чаще и последствия были более тяжелыми, чем ситуации с физиологическим переизбытком [6]. Борьба с переизбытком все животные, включая приматов и человека, научились (при отсутствии опыта) на лучшем образом. Когда верхнюю границу нормы превышают нефизиологические, патологические параметры, функцию эндозоологии реализуют 2 основные биологические реакции — биологическая реакция экскреции, если мол. масса эндогенных флогенов менее 70 кДа (мол. масса альбумина), и биологическая реакция воспаления, если мол. масса биологического "мусора" более 70 кДа. Если нет возможности удалить флогены путем экскреции, приходится утилизировать их *in situ*, используя специализированные фагоциты — оседлые (резидентные) макрофаги.

Недостаточно отработанная в филогенезе биологическая функция эндозоологии в сравнении с более совершенной биологической функцией гомеостаза составляет основу единого алгоритма патогенеза метаболических пандемий. Чтобы это понять, необходима иная теория общей патологии. Гуморальная и клеточная теории общей патологии, предложенные в первой половине XIX века К. Рокитанским и Р. Вирховом, современными не являются.

Филогенетическая теория общей патологии. Филогенетическая теория общей патологии XXI века призвана вернуть положение гуморальной и клеточной теории общей патологии предшествующих веков, последние данные физической химии и новые методологические подходы общей биологии, сохранив системный подход в медицине как биологической науке. Новая теория призвана прояснить становление патогенеза "метаболических пандемий"; именуют их также и болезнями цивилизации. Если в медицине будут продолжены исследова-

ния, которые отвечают всем принципам древнегреческой трагедии (единство места, единство времени и единство образа действия — мышления), высокий уровень летальности в популяции *Homo sapiens* останется еще на тысячи лет; это будет трагедия уже для сотен миллионов человек, для популяции человека. Филогенетическая теория общей патологии излагает события в филогенезе, онтогенезе и *in vivo* с позиций биологических функций и биологических реакций.

Методологическими приемами общей биологии являются единение структуры и функции и основных этапов филогенеза и онтогенеза, единая технология становления в филогенезе функциональных систем и применение системного подхода для объяснения происходящего *in vivo*. Мы предлагаем дополнить количество методологических приемов еще двумя: преэссенциальностью становления в филогенезе биологических функций, реакций и приемом биологической "субординации". Становление в филогенезе биологических функций и биологических реакций проходило главным образом не путем формирования чего-то нового, что характерно для мутаций, а путем совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях. Согласно же биологической "субординации", новый уровень регуляции *in vivo* органично надстраивается над более ранними, тесно с ними взаимодействует, но изменить действие филогенетически ранних медиаторов более поздний не может.

Основу филогенетической теории общей патологии составляют осознание роли биологических функций и биологических реакций; регуляция их на трех уровнях — аутокринном, на уровне клетки; в паракринно регулируемых сообществах клеток (структурных и функциональных единицах органов), систем органов; в организме в целом. Теория постулирует одновременно формирование в филогенезе биологических функций, биологических реакций и основ нефизиологических (патологических) процессов, которые составляют единый алгоритм патогенеза "метаболических пандемий". Паракринно регулируемое сообщество состоит из трех пулов клеток: специализированных клеток, определяющих функцию сообщества; локального перистальтического насоса (артериолы мышечного типа) и рыхлой соединительной ткани (РСТ), которая реализует многие биологические реакции.

В течение миллионов лет на разных ступенях филогенеза далеко не одновременно сформировались биологическая функция трофологии, функция питания, биологические реакции экзо- и эндотрофии; биологическая функция гомеостаза; биологическая функция эндозоологии, биологические реакции экскреции и воспаления; биологическая функция адаптации, биологические реакции стресса и компенсации; биологическая функция продолжения вида; биологическая функция локомоции — движение за счет скелетной мускулатуры; биологическая функция интеллекта. Становление биологических функций и реакций в филогенезе происходило далеко не одновременно; между отдельными из них в филогенезе — дистанция в миллионы лет.

Реализация биологической функции гомеостаза означает: в межклеточной среде *in vivo* для каждой из клеток всегда всего должно быть достаточно. Функция гомеостаза призвана не допускать снижения концентрации субстратов или физико-химических параметров в межклеточной среде ниже физиологического интервала. Одновременно биологическая функция эндозоологии призвана не допускать превышения верхнего физиологического интервала ни одним из анализов и параметром. Тест микроальбуминурия — активация биологической реакции экскреции при накоплении в межклеточной среде биологического "мусора" малой мол. массы — менее 70 кДа, т. е. мол. массы альбумина. Увеличение содержания интерлейкинов в плазме крови, активация окисления протеинов активными формами кислорода и повышение концентрации С-реактивного белка отражают накопление в межклеточной среде биологического "мусора" большой мол. массы — более 70 кДа.

В реализации биологической функции эндозкологии вместе с реакцией экскреции и воспаления участвуют реакция гидродинамического артериального давления (АД); реакция физиологической денатурации эндогенных флогенов активными формами кислорода; биологическая реакция транцитоза; реакция гипертермии; биологическая реакция апоптоза; реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Накопление в межклеточной среде "мусора" малой мол. массы для активации экскреции (фильтрации в клубочках), физиологически инициирует повышение АД. Нефизиологическая активация этого — основа патогенеза артериальной гипертензии (АГ) при нарушении биологической функции эндозкологии [5]. Когда липопротеины (ЛП) низкой плотности (ЛПНП) при переносе избыточного количества пальмитиновых триглицеридов (ТГ) не формируют аполипопротеины (апо)В-100-лиганд и их не могут рецепторным путем поглотить клетки, ЛПНП становятся в крови биологическим "мусором" большой мол. массы [7]. Для выведения безлигандных ЛПНП в интиму артерий, активации биологической реакции транцитоза монослоем эндотелия на уровне организма необходимо повысить гидравлическое давление на монослой клеток эндотелия. Активация биологической функции эндозкологии, биологических реакций экскреции и воспаления всегда физиологически повышает АД. Стабилизация физиологического повышения гидродинамического давления на нефизиологическом уровне — филогенетическая основа эссенциальной, метаболической АГ.

Биологическую функцию адаптации реализует биологическая реакция стресса; биологическая реакция компенсации и реакция врожденного иммунитета. Филогенетически ранняя, гуморально регулируемая биологическая реакция стресса может быть реализована на аутокринном уровне; в паракринно регулируемых сообществах клеток и на уровне организма. В реализации биологической функции адаптации задействован синдром компенсаторной противовоспалительной защиты; *in vivo* он контролирует соответствие биологической реакции воспаления и действия инициирующих факторов. После реакции стресса, даже эмоционального, длительно остается шлейф белков-шаперонов, большинство которых клетки РСТ утилизируют путем биологической реакции воспаления. Это, мы полагаем, и есть филогенетическая основа стрессорной, нейрогенной, а вообще-то воспалительной АГ [8].

Биологическая реакция врожденного иммунитета задействована в реализации функции как эндозкологии, так и адаптации. При дефиците полиеновых ЖК (ПНЖК) клетки начинают компенсаторный синтез *in vivo* эйкозаноидов не из биологически недоступных, физиологических ω -3 и ω -6 ПНЖК, а из эндогенной, ненасыщенной ω -9 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ЖК. Такие простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены группы один, с одной двойной связью в молекуле, являются нефизиологическими [9]. При дефиците в клетках ПНЖК формируется реакция патологической компенсации, она нарушает регуляцию всех физиологических процессов (эндотелийзависимая вазодилатация) в клетках, в каждом паракринном сообществе *in vivo*; это и есть филогенетическая основа патогенеза атеросклероза.

Далеко не на ранних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции сформировались замкнутая система кровообращения, сердце и артерии эластического типа; скелетные, поперечнополосатые миоциты; система инсулина; инсулинозависимые подкожные адипоциты. Биологическая роль инсулина — обеспечение энергией биологической функции локомоции (движения) за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов. Инсулин, действуя только на уровне организма, органично надстроился над аутокринной, паракринной регуляцией, тесно с ней взаимодействует, но повлиять на метаболизм глюкозы, сформированный на ранних ступенях филогенеза, филогенетически поздний инсулин не может [10].

In vivo для наработки клетками энергии доступно 2 субстрата: насыщенные ЖК и мононенасыщенные ЖК (НЖК+МЖК) и глюкоза. Глюкоза — не лучший субстрат для функции локомоции: энергоемкость ее невысока; глюкоза и ее полимер гликоген выражены гидрофильны; запастись большими количествами глюкозы *in vivo* трудно, как и реализовать активное поглощение ее клетками. Обеспечивая инсулинозависимые клетки (скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты, перипортальные гепатоциты и макрофаги Купфера) субстратами для наработки энергии, инсулин в первую очередь регулирует метаболизм ЖК и во вторую, опосредованно, через ЖК, — метаболизм глюкозы.

Инсулин блокирует липолиз (гидролиз ТГ) в инсулинозависимых адипоцитах подкожной жировой ткани; уменьшает выход в кровоток и межклеточную среду НЖК+МЖК в форме полярных, неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), которые в крови связывает альбумин. Если клетки поглощают НЭЖК, они блокируют в митохондриях инсулинозависимых клеток окисление ацетил-КоА, образованного из глюкозы, из пирувата. Пока митохондрии имеют возможность поглощать ЖК из цитозоля и сами формировать ацетил-КоА путем β -окисления кетонных тел и ЖК в матриксе, окислять ацетил-КоА, образованный из глюкозы, митохондрии не станут. Митохондрии окисляют ацетил-КоА из пируватдегидрогеназного комплекса цитозоля со скоростью, намного меньшей, чем ацетил-КоА, образованный в матриксе митохондрий при β -окислении кетонных тел и ЖК [11]. С позиций новой теории это определено тем, что на миллиарды лет ранее, при поглощении клетками более ранних архибактерий с их митохондриями, основанном на принципах симбиоза, для "пришлых" митохондрий пируватдегидрогеназный комплекс (является) частью иной клетки — симбиотической клетки хозяина. Поэтому пока клетки поглощают из межклеточной среды НЭЖК и митохондрии сами образуют ацетил-КоА они не начнут окисление ацетил-КоА, образуемого клеткой хозяина, из глюкозы. Несмотря на эти различия, регуляция метаболизма стала единой; чередование использования двух субстратов в клетках регулировано аутокринно [12] при физиологическом воздействии одновременно генетических и эпигенетических факторов [13].

Три ступени филогенеза и три этапа биологического "совершенства". Стремление к совершенству — свойство биологии. Филогенетическая теория общей патологии выделяет 3 этапа в становлении регуляции метаболизма; на каждом из них биология стремилась к этому состоянию. Первым это реализовано в регуляции метаболизма и функции клетки на аутокринном уровне. Естественно, это заняло большую часть филогенеза; сформировались функционально разные клетки, которые в мировом океане существовали раздельно; они реализовали все биологические функции. Несмотря на различие клеток, регуляция основных процессов метаболизма, в частности метаболические превращения глюкозы, синтез ЖК, функция "приватизированных" митохондрий, иных органелл клетки сформировали по единому алгоритму. Каждая из клеток достигла совершенства, и в многоклеточном организме они сохранили свою индивидуальность.

Дальнейшее развитие совершенных одноклеточных продолжено в составе паракринно регулируемых сообществ клеток. В них функционально разные клетки регулируют и реализуют реакции метаболизма. В межклеточной среде паракринные сообщества длительно не были отделены друг от друга; чтобы действие гуморальных медиаторов не "заделало" иные сообщества, время действия их ограничено долями секунды. Этого времени достаточно для пассивной диффузии медиатора в гидрофильной среде в одном сообществе.

Наглядным структурным и функциональным примером паракринного сообщества *in vivo* является нефрон. Дифференцированный по длине капилляр из клеток эпителия определяет специфичность сообщества. Афферентная и эфферентная артериолы мышечного типа — локальный перистальтический насос, паратубулярная клетчатка — пул

исполнительной и регуляторной РСТ. Нефрон — структурная и функциональная единица почек; тысячи нефронов формируют почки. Наиболее сложны структура и функция тех паракринных сообществ *in vivo*, которые сформировали и регулируют локальные системы гидро- и гемодинамики. Эта регуляция сформировалась за миллионы лет до образования незамкнутой и тем более замкнутой системы кровообращения. Это нефрон, который с ранних ступеней филогенеза регулирует локальную гидродинамику первичной мочи и одновременно сочетанно и локальную гемодинамику. Это паракринное сообщество нейронов с нечетко очерченной структурой перистальтического насоса для цереброспинальной жидкости. Это разные по функции клетки РСТ, в том числе и астроциты, которые вместе с эндотелием формируют гематоэнцефалический барьер. Это и паракринные сообщества легких, которые постоянно регулируют поток воздуха в альвеолах из пневмоцитов и гемодинамику, регулируя локальные перистальтические насосы.

Функциональная активность паракринного сообщества регулирует реакции метаболизма, наработку энергии в форме АТФ, а также функцию локальной системы регуляции гемо- и гидродинамики. Гуморальным регулятором в каждом паракринно регулируемом сообществе *in vivo* является каскад протеолиза ренин → ангиотензинпревращающий фермент → ангиотензин II [14]. Ранний гуморальный медиатор ангиотензин II предназначен регулировать кровоток в паракринных сообществах. Р. Вирхов писал: "Увеличение притока крови или повышение давления в сосуде не только не приводит к улучшению питания, но, напротив, может вызвать глубокие расстройства". Спастическое действие ангиотензина II на локальный перистальтический насос (артериолу мышечного типа) при активации действия эндотелина в паракринных сообществах *in vivo* является физиологическим.

Паракринные сообщества на разных ступенях филогенеза сформировали все органы и системы органов. Так, в паракринном сообществе энтероцитов специфические клетки эпителия явились началом образования желудочно-кишечного тракта, а жировые клетки РСТ стали основой филогенетически раннего висцерального депо жировой ткани. Энтероциты, желудочно-кишечный тракт в биологической функции трофологии реализуют биологическую реакцию экзотрофии, а жировые клетки висцеральной жировой ткани — биологическую реакцию эндотрофии вне приема пищи и при голодании. Специфичный перенос ЖК в форме ТГ в рамках одного паракринного сообщества от энтероцитов к жировым клеткам РСТ послужил началом формирования лимфатической системы. Позже эта система объединила разные паракринные сообщества; произошло это за миллионы лет до замкнутой системы кровообращения, при образовании органов и систем. Циркуляцию лимфы обеспечивали, можно полагать, филогенетически ранние перициты; в отличие от гладкомышечных клеток артериол мышечного типа сокращаются не по спирали, а циркулярно.

Функционально филогенетически разные паракринные сообщества достигли биологического совершенства при формировании анатомически очерченных органов. Было бы неверно полагать, что все органы сформировались одновременно. Паракринные сообщества нейронов сформировали головной мозг, а сообщества нефрона — почки за миллионы лет до проксимального (эластичного) отдела артериального русла и желез внутренней секреции. Развились они в тесном контакте; подтверждением является секреция нейропептидов вазопрессина и окситоцина ядрами гипоталамуса, а ранние аквапорины, функцию которых они регулируют, расположены в капилляре нефрона. Миллионы перистальтических насосов в паракринных сообществах начали локально перекачивать межклеточную гемолимфу и кровь на миллионы лет раньше незамкнутой системы кровообращения и центрального насоса — сердца. С ранних ступеней филогенеза клетки РСТ в паракринных сообществах начали синтез гуморальных, гормональных медиаторов, предшественников

гормонов, в том числе и инсулиноподобного фактора роста, который проявлял анаболическое действие. На уровне паракринных сообществ и органов заканчивается гуморальная регуляция метаболизма; РСТ паракринных сообществ не синтезирует инсулин.

Третьим этапом реализации совершенства в биологии стало формирование организма, сомы, что вместе с когнитивной функцией сформировало условия реализации индивидуальных способностей *Homo sapiens*; это отличает его от всех видов животных. Важным этапом в формировании организма явилось, мы полагаем, становление биологической функции локомоции — движения — за счет сокращения электровозбудимых скелетных миоцитов. Определяющим условием становления функции организма стала централизованная регуляция органов и систем органов на уровне организма. Структурные и функциональные нововведения при становлении анатомии организма и его регуляции на ступенях филогенеза заключаются в следующем.

1. Формирование проксимального отдела эластических артерий с центральным насосом — сердцем и дистального отдела — миллионов локальных перистальтических насосов, артериол мышечного типа. Сердце — циклический, многокамерный насос; филогенетически это, однако, до неузнаваемости измененная артериола мышечного типа; сердце и сокращается-то по спирали. Функцию проксимального отдела артериального русла регулирует на уровне организма вегетативная нервная система — сосудодвигательные ядра продолговатого мозга; функция дистального отдела артериального русла регулирована на уровне паракринных сообществ.

2. Образование вегетативной (симпатической и парасимпатической) нервной системы, которая органично надстроилась над гуморальной регуляцией на уровне паракринных сообществ клеток и органов.

3. Синтез инсулина, которому биология "поручила" обеспечение энергией биологической функции локомоции, формирование поздних в филогенезе инсулинозависимых клеток: электровозбудимые миоциты, кардиомиоциты, подкожные адипоциты — запасание НЖК+МЖК, перипортальные гепатоциты и макрофаги Купфера [15]. Основная функция инсулина, мы полагаем, замена *in vivo* потенциально энергетически малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на более эффективный вариант олеинового метаболизма ЖК.

4. Централизация гормональной регуляции с уровня паракринных сообществ на уровень организма при формировании желез внутренней секреции и регуляции метаболизма по пути "нейросекреторные ядра гипоталамуса → базофилы аденогипофиза → эпителий желез внутренней секреции → кровоток и межклеточная среда".

Несогласованности регуляции на фоне биологического "совершенства"; патогенез метаболических пандемий. При становлении регуляции на уровне организма стали выявляться несогласованности между уровнями, казалось бы, достигнутого биологического "совершенства". Примеров этому немало; остановимся на тех, которые формируют единый алгоритм, единение патогенеза "метаболических пандемий". При формировании вегетативной нервной системы на уровне организма, выявлено, что соматические, филогенетически ранние клетки не "умеют" воспринимать электрические сигналы; филогенетически же ранние гуморальные медиаторы действуют медленно. Согласно описанному нами принципу биологической субординации, более поздние регуляторы не могут "заставить" филогенетически ранние клетки воспринять электрические импульсы. Это привело к тому, что в вегетативной нервной системе *in vivo* каждое нервное окончание стало заканчиваться синапсом. В нем происходит трансформация филогенетически поздних электрических импульсов в раннюю секрецию гуморальных медиаторов (ацетилхолина и норадреналина); действие их только и могут воспринять филогенетически ранние клетки.

Несогласованность регуляции выявляется при действии факторов внешней среды, в частности в биологической

функции трофологии, биологической реакции экзотрофии. Эта несогласованность в филогенезе составляет основу патогенеза атеросклероза. Становление системы ЛП в водах третьего мирового океана на ранних ступенях филогенеза проходило при температуре 4—6°C [16]. В этих условиях при переносе ЛП к клеткам ЖК в полярных (позже неполярных) липидах содержание тугоплавкой пальмитиновой НЖК не превышало 15% от количества всех ЖК. При питании типа fast food + промышленные тугоплавкие транс-формы олеиновой МЖК (элаидиновая транс-МЖК), содержание нефизиологических ЖК может быть более 60% [17, 18]. Ни более ранние ЛПНП, ни более поздние ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) не могут переносить в неполярных ТГ столь много тугоплавких ЖК [19].

Пальмитиновые ТГ (пальмитиновая НЖК в позиции sn-2 спирта глицерина) в составе ЛПОНП в крови постгепариновая липопротеинлипаза гидролизует медленно. ЛПОНП не формируют лиганд, и их не могут поглотить клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [20]. В процессе липолиза ЛПОНП приобретают плотность ЛПНП, хотя по составу ЖК это нефизиологические ЛПОНП. При столь медленном липолизе и ЛПНП не формируют апоВ-100-лиганд; в крови циркулируют безлигандные ЛПНП — биологический "мусор" большой мол. массы. Далее следуют физиологическая денатурация этих ЛПНП нейтрофилами при окислении активными формами кислорода, опсонизация компонентами комплемента и поглощение безлигандных ЛПНП макрофагами Купфера, которые утилизируют нефизиологические ЛПНП [21].

С ранних ступеней филогенеза, интима — локальный пул РСТ паракринных сообществ. В филогенезе макрофаги интимы сформировались рано, когда ЖК в межклеточной среде к клеткам перенесли только ЛП высокой плотности и в форме только полярных липидов; неполярных липидов, ЛПНП и ЛПОНП в ЛП еще не было [22]. Макрофаги интимы рано стали реализовать биологическую функцию эндоэкологии — поддержание "чистоты" межклеточной среды *in vivo*, биологическую реакцию воспаления. Они, вероятно, длительно в филогенезе поглощали, нефизиологические ЛП высокой плотности и иные денатурированные эндогенные макромолекулы белка через сквенджер-рецепторы — рецепторы-мусорщики [23]. Они же формируют и липидные пятна при накоплении ТГ [24].

Позже на ступенях филогенеза "биологический мусор" — безлигандные ЛПНП стали поглощать филогенетически поздние, анатомически и функционально совершенные макрофаги Купфера. Это функционально совершенные фагоциты в специализированных анатомических условиях: синусоидальные капилляры, фенестрированная базальная мембрана и наличие пространства Диссе [25]. Для макрофагов Купфера нет необходимости в биологической реакции трансцитоза, не надо активировать ее путем повышения АД; в лизосомах макрофагов Купфера активны все гидролазы. Вероятно, при переизбытке содержание в крови безлигандных ТГ в ЛПНП при постпрандиальной гиперлипидемии становится столь большим, что даже функционально совершенные макрофаги Купфера не успевают оптимально быстро поглощать и утилизировать безлигандные ЛПНП [26]; они компенсаторно вовлекают в утилизацию безлигандных ЛПНП и филогенетически ранние макрофаги интимы [27]. Повышение АД активирует филогенетически раннюю биологическую реакцию трансцитоза; гидравлическое давление "продавливает" через монослой эндотелия безлигандные ЛПНП в интиму. Из матрикса их филогенетически ранним способом внеклеточного пищеварения поглощают оседлые макрофаги.

Не имея на мембране апоВ-100-рецепторов, филогенетически ранние макрофаги интимы не имеют в лизосомах и гидролаз для ПНЖК в неполярных липидах. Макрофаги, накапливая ПНЖК в липидных каплях цитозоля, превращаются в пенные клетки. При гибели их по типу апоптоза или некроза ПНЖК отлагаются в интиме [28], инициируя деструктивно-воспалительное поражение артериол по ти-

пу атероматоза, если в бляшках мало ТГ, и по типу атеротромбоза, если ТГ в мягких бляшках много. Все больше клинических биохимиков соглашаются с тем, что ведущим в диагностике атеросклероза является не содержание в плазме крови спирта холестерина, а концентрация ТГ [29]. Так, влияние внешней среды, высокий уровень в пище насыщенных и транс-форм ЖК инициируют атероматоз артерий [30]. Ранние в филогенезе макрофаги интимы компенсаторно поглощают филогенетически поздние ЛПНП, однако утилизировать ПНЖК в форме неполярных липидов они не могут. Атероматоз — итог биологической несогласованности на ступенях филогенеза. При аутопсии умеренный атероматоз артерий эластического типа, особенно в области бифуркаций артерий, отмечают всегда.

Несогласованность регуляции на разных ступенях филогенеза лежит в основе патогенеза и эссенциальной (метаболической) АГ. Представим, что в нескольких паракринных сообществах клеток по какой-то причине нарушена перфузия и биологическая функция гомеостаза; клеткам не хватает кислорода. Интероцептивная, афферентные сигналы по волокнам вегетативной нервной системы достигают сосудодвигательного центра. В ответ симпатическая, эфферентная иннервация из продолговатого мозга к миокарду инициирует увеличение ударного, минутного объема сердца, частоту сердечных сокращений и повышение АД в проксимальном отделе артериального русла. Восстановление (продавливание) микроциркуляции, например в очаге бактериального воспаления, устраняет нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии; казалось бы, все хорошо. Однако, если локальное нарушение микроциркуляции будет длительно компенсировано путем повышения АД в проксимальном отделе артериального русла, это приведет к нежелательным последствиям. Повышение системного АД нарушит функцию паракринной регулируемых сообществ нефрона, локальную гидродинамику в паракринных сообществах головного мозга и функциональных сообществах легких. Нарушение функции происходит в органах, которые располагают и регулируют локальные, филогенетически ранние системы гидро- и гемодинамики и которые мы именуем органами-мишенями при метаболической АГ [31].

Повышение гидродинамического давления в афферентной артериоле нарушит гидродинамику нефрона. В филогенезе регуляция первичной мочи сформировалась намного раньше большого круга кровообращения. Повышение АД над базальной мембраной может увеличить фильтрацию так, что она превысит возможности пассивной реабсорбции субстратов из первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона. Это приведет к потере воды единого пула межклеточной среды. Чтобы этого не произошло, на уровне паракринной регуляции нефрона активируется тубулогломерулярная обратная связь, которая не позволяет фильтрации в клубочках превысить возможности пассивной реабсорбции в проксимальных канальцах.

Реализует обратную связь в нефроне ангиотензин II. Медиатор в паракринном сообществе нефрона активирует действие эндотелина, спазмирует афферентную артериолу и до оптимального уровня понижает АД над базальной мембраной гломерул; казалось бы, все хорошо. Однако при этом возрастает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла и как следствие ухудшается системная микроциркуляция, в том числе и в очаге локального воспаления. И виток афферентной и эфферентной иннервации, повышения АД в проксимальном отделе артериального русла и усиления секреции ангиотензина II в нефроне повторяется. Если локальный очаг афферентной, интероцептивной сигнализации не излечить, формируется порочный круг. Для почек это противостояние закончится склерозом гломерул, для сердца — гипертрофией левого желудочка и сердечной недостаточностью. При этом не почки повышают АД, а сосудодвигательный центр, руководствуясь афферентной, интероцептивной сигнализацией, повышает

АД в проксимальном отделе артериального русла в стремлении хоть как-то восстановить функцию почек (фильтрацию в клубочках), биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию экскреции [32]. Если действия ангиотензина II не хватает, *in vivo* происходит активация секреции альдостерона [33].

Повышение АД в проксимальном отделе артериального русла повышает скорость кровотока в артериолах и обменных капиллярах паракринных сообществ легких, в стенке альвеол, однако параллельно повышению скорости кровотока снижается диффузия газов — O_2 и CO_2 через большой клеток эндотелий-пневмоциты с развитием гипоксии и гиперкапнии. И опять механизмы обратной связи на уровне паракринных сообществ ангиотензин II инициирует спазмирование эндотелином артериол мышечного типа и нормализует в легочных венах парциальное давление O_2 и CO_2 , однако при этом повышается периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла; далее следует реакция сосудодвигательного центра и сердца.

Такие же патофизиологические изменения происходят и в паракринных сообществах головного мозга. Повышение АД в артериолах мышечного типа повысит гидродинамическое давление в локальном, циркулирующем пуле цереброспинальной жидкости; паракринные же сообщества будут этому противостоять. Формируется синдром Кушинга, согласно которому повышение АД в проксимальном отделе артериального русла понижает скорость кровотока в артериолах мозга. Мы полагаем, что повышение АД на уровне организма является мало дифференцированной компенсаторной реакцией в ответ на нарушение биологической функции трофологии, функции гомеостаза, функции эндоекологии и биологической функции адаптации, если сами паракринно регулируемые сообщества и органы нормализовать не могут. Компенсация нарушения биологических функций в паракринных сообществах на уровне организма и есть основа патогенеза метаболической АГ.

АД в первую очередь — это показатель нарушения метаболизма, биологическая, физическая реакция, которая призвана компенсировать нарушение микроциркуляции и метаболизма путем усиления перфузии на уровне паракринных сообществ. На уровне организма наиболее действенными факторами регуляции для филогенетически ранних паракринных сообществ являются физические факторы: гидродинамическое давление, гипертермия и нейросекреция ядрами гипоталамуса, тропные начала аденогипофиза и гормоны желез внутренней секреции [34]. Поэтому столь высока в популяции частота метаболической АГ в индустриально развитых странах. Первичные нарушения формируются на уровне паракринных сообществ, после чего в процесс вторично вовлекаются органы-мишени: почки, легкие, головной мозг и сердце; последнее вынуждено работать "на износ". Несогласованность регуляции на уровне организма и в паракринных сообществах клеток в условиях, казалось бы, биологического совершенства — основа патогенеза "метаболической пандемии" — АГ.

Подобная же несогласованность в регуляции метаболизма на уровне паракринных сообществ и организма формирует *in vivo* инсулинорезистентность (ИР) [35]. В филогенезе становление функции инсулина произошло поздно; β -клетки островков начали синтезировать инсулин, когда регуляция метаболизма глюкозы на миллионы лет раньше была завершена; для инсулина места не осталось. Инсулин стал в первую очередь регулировать метаболизм ЖК и только во вторую, опосредованно, метаболизм глюкозы [36]. Для этого инсулин специфично активирует стеарил-КоА-десатуразу и в гепатоцитах превращает всю синтезированную из глюкозы С16:0 пальмитиновую НЖК в С 18:1 олеиновую МЖК. При ИР этого не происходит; клетки реализуют малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК [37]. Митохондрии клеток окисляют олеиновую МЖК с константой скорости реакции, в десятки раз более высокой, чем пальми-

тиновую НЖК. Поскольку энергетическая ценность глюкозы намного ниже, чем ЖК, инсулин, блокируя поглощение клетками НЭЖК, активирует поглощение ими глюкозы через инсулинозависимые транспортеры — GLUT4. Чем активнее инсулин блокирует липолиз в адипоцитах, уменьшает содержание НЭЖК в плазме крови, тем более выражено клетки поглощают глюкозу из плазмы крови, быстрее наступает нормогликемия после постпрандиальной гипергликемии [38]. Все, казалось бы, логично и физиологически, биологически совершенно. Однако не все так хорошо.

В филогенезе висцеральные клетки жировой ткани, пул РСТ сальника и забрюшинной клетчатки сформировались из паракринного сообщества энтероцитов на миллионы лет раньше, чем β -клетки начали синтез инсулина. Функция филогенетически раннего пула висцеральных жировых клеток — реализация биологической функции трофологии, биологической реакции эндотрофии. Жировые клетки сальника, активируя гидролиз неполярных ТГ, которые синтезированы в реализации биологической реакции экзотрофии, высвобождают в кровотоке и межклеточную среду полярные НЭЖК. Они обеспечивают субстратами наработки энергии клетки *in vivo* при отсутствии пищи, голодании и во время гibernации — зимней спячки. В филогенетически ранних висцеральных жировых клетках РСТ липолиз ТГ и высвобождение НЭЖК регулируют локальные гуморальные медиаторы паракринных сообществ; глюкозу клетки РСТ поглощают через филогенетически ранние GLUT1. Висцеральные жировые клетки не имеют инсулиновых рецепторов, располагаются в брюшной полости и количество их ограничено регуляцией в онтогенезе.

Инсулин, реализуя биологическую функцию локомоции, сформировал иной пул жировых клеток — пул адипоцитов подкожной клетчатки. Это филогенетически поздний пул клеток РСТ, на плазматической мембране они имеют рецепторы к инсулину, глюкозу поглощают через инсулинозависимые GLUT4 [39]. Располагаются адипоциты в подкожной клетчатке, и количество их не ограничено. Жировые клетки висцерального сальника не делятся, но способны к гипертермии; адипоциты подкожной клетчатки активно делятся, преадипоциты проявляют свойства плюрипотентных стволовых клеток. В периоде алиментарной гипергликемии инсулин физиологически блокирует липолиз в адипоцитах подкожной клетчатки и не затрагивает гидролиз ТГ в ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках.

Усиление липолиза в паракринных сообществах висцеральных жировых клеток происходит при действии локальных гуморальных медиаторов, при перегрузке цитозоля липидными каплями с ТГ, при локальной биологической реакции воспаления и гибели клеток по типу апоптоза. Высвобождение НЭЖК все время блокирует действие инсулина; пока клетки поглощают НЭЖК, они не станут поглощать глюкозу, формируя ИР. Несогласованность регуляции липолиза в филогенетически ранних клетках висцерального сальника и в поздних в филогенезе инсулинозависимых адипоцитах подкожной клетчатки — основа ИР. Если ИР не устранить, она станет основой сахарного диабета 2-го типа. Полагаем, не стоит висцеральные жировые клетки называть адипоцитами.

Несоответствия регуляции *in vivo* составляют основу метаболического синдрома, ИР и специфического повышения при этом АД. Возникают несоответствия регуляции на уровне клеток и организма. В биологической реакции экзотрофии при гиперлипидемии после приема пищи организм запасает в висцеральных жировых клетках как можно больше ТГ; каждый прием пищи на уровне организма "расценивают" как последний. Большие липидные капли ТГ в цитозоле висцеральных жировых клеток нарушают функцию эндоплазматической сети, формируют "эндоплазматический стресс" [40] и нарушают фолдинг — формирование четвертичной структуры синтезируемых белков, в том числе и инсулина [41, 42]. Нефизиологическим является и избыточно накопление в жировых клетках олеиновых ТГ [43]. При переедании физио-

логической по составу пищи, при перегрузке висцеральных адипоцитов олеиновыми ТГ клетки аутокринно активируют липолиз и выводят избыток ТГ в межклеточную среду в форме НЭЖК [44]. Синдром мы рассматриваем как сумму симптомов, объединенных единым патогенезом.

Первый симптом метаболического синдрома (несоответствия регуляции *in vivo*) — постоянно повышенный уровень ТГ в висцеральных жировых клетках [45, 46] НЭЖК в плазме крови при переизбытке физиологической по составу пищи. Второй — уменьшение поглощения клетками глюкозы: гипергликемия, гиперинсулинемия и ИР. Третий — повышение концентрации свободных ЖК в плазме крови и специфическое умеренное повышение АД. Четвертый — гибель перегруженных ТГ жировых клеток по типу апоптоза и формирование стерильной биологической реакции воспаления [47]. Если висцеральные жировые клетки высвобождают в кровоток много НЭЖК, возникает ситуация, при которой содержания альбумина в крови недостаточно для связывания всех НЭЖК. Концентрация альбумина в плазме крови составляет 0,5 ммоль/л — в 12 раз ниже уровня глюкозы, физиологическая концентрация НЭЖК — 0,5—0,8 ммоль/л. Молекула альбумина специфически может связать 2 С16 или С18 ЖК [48]. Не связанные с альбумином полярные СЖК спонтанно формируют прямые мицеллы. Гидрофобные мицеллы встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируя гидрофильные, нерегулируемые поры. Через них в цитозоль входят ионы Na^+ и выходят ионы K^+ ; с каждым ионом Na^+ в цитозоль заходят 7 молекул воды [49].

При гипергидратации плоские клетки эндотелия напоминают кубические; они суживают просвет артериол и повышают периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. В ответ на афферентную интегротивную сигнализацию из паракринных сообществ сосудодвигательный центр продолговатого мозга путем симпатической стимуляции сердца повышает АД в проксимальном отделе артериального русла; так специфически формируется АГ при метаболическом синдроме — это мембранная форма АГ [50]. Кажется, можно повысить концентрацию альбумина в плазме крови и осложнения не наступят, однако сделать это невозможно; альбумин *in vivo* определяет величину онкотического давления и регулирует обмен межклеточной среды между единым внеклеточным и локальным внутрисосудистым пулом. Это еще одно регуляторное несоответствие *in vivo*, которое участвует в патогенезе "метаболической пандемии" — болезни цивилизации.

Если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5—7%, основу патогенеза его составляет нарушение биологических функций и биологических реакций, и для каждого из них патогенез рационально выстраивать в филогенетическом аспекте. Это в полной мере относится и к нарушению биологической функции трофологии — повышенному содержанию в пище поваренной соли. Миллионы лет животные жили в изоосмолярных условиях мирового океана; формировать гипернатриемию возможности не было. Организмы с ней не встречались и быстро компенсировать ее не научились. Безусловно организм справится и с алиментарной гипернатриемией, но для этого потребуются несколько дней с физиологическим потреблением соли, в течение которых АД останется повышенным вследствие увеличения объема внутрисосудистой среды [51].

Без здорового тела не может быть реализована биологическая функция интеллекта; каждый "интеллект" обязан заботиться о здоровье сомы. Передавать ответственность на откуп другим, особенно неврачам, крайне опрометчиво. Здорового человека врач консультирует, дает советы; в то же время вести постоянно здоровый образ жизни, питания, избегать инфекций и интоксикаций (экзогенного воздействия) — биологическая обязанность человека. И для реализации этого не грех временами задействовать и биологическую функцию интеллекта. Вся регуляция метаболизма и физиология *in vivo* составляют единое биологическое совер-

шение в рамках тех количественных параметров, которые отработаны в филогенезе на трех уровнях регуляции. И концентрацию всех анализитов уровень физико-химических параметров необходимо соблюдать.

Для профилактики метаболического синдрома следует уменьшить количество даже физиологической пищи; профилактику атеросклероза и атероматоза желателно начать с обеспечения организма достаточным количеством ПНЖК и резко ограничить в пище содержание НЖК, в первую очередь пальмитиновой. При этом все съеденное желателно тратить на активацию физической активности. Для профилактики метаболической АГ в первую очередь следует ограничить содержание в пище поваренной соли, ИР — уменьшить содержание в пище НЖК. Поскольку компенсаторное повышение АД на уровне организма происходит при нарушении в паракринных сообществах биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и адаптации, необходимо отработать методы их дифференциальной диагностики, способы физиологической коррекции и лечебного воздействия. Какую роль в нормализации биологических функций и биологических реакций вне генетических нарушений отвести лекарственной гиполлипидемической терапии, необходимо обсуждать далее, однако эта составляющая не велика [52].

ЛИТЕРАТУРА

1. Olsson L., Levit G.S., Hossfeld U. Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions. *Naturwissenschaften*. 2010; 97 (11): 951—69.
2. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. *Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы*. М.: Медицина, 1967.
3. Карпин В.А. Философские основания общей теории патологии: принцип подобия. *Успехи современной естествознания*. 2005; 3: 22—4.
4. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум. *Вестник ВОГиС*. 2006; 10 (3): 479—90.
5. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
6. Johnson R.J., Andrews P., Benner S.A., Oliver W. Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans. Am. Clin. Climatolog. Assoc.* 2010; 121: 295—308.
7. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот — субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 22—42.
8. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 5: 20—36.
9. Sudheendran S., Chang C.C., Deckerbaum R.J. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2010; 82 (4—6): 205—9.
10. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
11. Sivitz W.I., Yorek M.A. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox. Signal*. 2010; 12 (4): 537—77.
12. Garaulet M., Perez-Liarnas F., Perez-Ayala M. et al. Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74: 585—91.
13. Schwenk R.W., Vogel H., Schürmann A. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol. Metab.* 2013; 2: 337—47.
14. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M. et al. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27: 237—44.

15. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling—what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1797 (6—7): 1189—94.
16. Титов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе. Эволюционные аспекты атеросклероза. *Успехи современной биологии.* 2012; 132 (2): 181—99.
17. Перова Н.В., Метельская В.А., Бойцов С.А. Транс-изомеры ненасыщенных жирных кислот повышают риск развития болезней системы кровообращения, связанных с атеросклерозом. *Терапевтический архив.* 2013; 9: 113—7.
18. Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1433—41.
19. Otite F.O., Jacobson M.F., Dahmubed A., Mozaffarian D. Trends in trans fatty acids reformulations of US supermarket and brand-name foods from 2007 through 2011. *Prev. Chron. Dis.* 2013; 10: E85—91.
20. Macri J., Adeli K. Conformational changes in apolipoprotein B modulate intracellular assembly and degradation of ApoB-containing lipoprotein particles in HepG2 cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2982—94.
21. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (1): 89—94.
22. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Васканыяц А.Н. Эволюция взглядов на роль макрофагов в атерогенезе: от Н.Н. Аничкова до наших дней. *Архив патологии.* 2003; 2: 8—12.
23. Andres V., Pello O.M., Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012; 23 (5): 429—38.
24. Yu X.N., Fu U.C., Zhang D.W. et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 245—52.
25. Stan R.V., Tse D., Deharvengt S.J. et al. The diaphragms of fenestrated endothelia: gatekeepers of vascular permeability and blood composition. *Dev. Cell.* 2012; 23 (6): 1203—18.
26. Papackova Z., Palenickova E., Dankova H. et al. 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—9.
27. Смирнов А.Н. Липидная сигнализация в контексте атерогенеза. *Биохимия.* 2010; 75 (7): 899—919.
28. Rapp J.H., Connor W.E., Lin D.S., Porter J.M. Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil. Their incorporation into advanced human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb.* 1991; 11: 903—11.
29. Fujoka Y. Clinical science relating atherosclerotic diseases and hypertriglyceridemia. *Nihon. Rinsho.* 2013; 71 (9): 1546—51.
30. Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник.* 2014; 1: 68—76.
31. Титов В.Н. Филогенетическая теория патологии. Артериальная гипертензия — тест нарушения метаболизма. Биологические основы поражения органов-мишеней (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013; 5: 27—38.
32. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.; Тверь: Триада-Х; 2009.
33. Максимов М.Л. Возможности лабораторной диагностики в оценке активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Терапевтический архив.* 2010; 6: 77—80.
34. Панков Ю.А. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. *Молекулярная биология.* 2013; 4 (1): 38—49.
35. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретируемых факторов. *Биохимия.* 2013; 78 (1): 14—26.
36. Титов В.Н. Становление в филогенезе, этиология и патогенез синдрома резистентности к инсулину. Отличия от сахарного диабета второго типа. *Вестник РАМН.* 2012; 4: 65—73.
37. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции локомоции системы инсулина. Биологические основы действия гормона. *Успехи современной биологии.* 2012; 132 (1): 52—69.
38. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011; 60: 2441—9.
39. Ishikura S., Antonescu C.N., Klip A. Documenting GLUT4 exocytosis and endocytosis in muscle cell monolayers. *Curr. Protoc. Cell. Biol.* 2010; doi: 10.1002/0471143030.cb1515s46.
40. Eizirik D.L., Miani M., Cardozo A.K. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia.* 2013; 56 (20): 2341.
41. Кузнецова И.М., Форже В., Туроверов К.К. Структурная динамика, стабильность и фолдинг белков. *Цитология.* 2005; 47 (11): 943—52.
42. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2012; 13 (2): 89—102.
43. Liu S., Wang L., Wang N. et al. Oleate induces transdifferentiation of chicken fibroblasts into adipocyte-like cells. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2009; 154 (1): 135—41.
44. Karaskov E., Scott C., Zhang L. et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology.* 2006; 147 (7): 3398—407.
45. Khor V.K., Shen W.J., Kraemer F.B. Lipid droplet metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16 (6): 632—7.
46. Ding Y., Yang L., Zhang S. et al. Identification of the major functional proteins of prokaryotic lipid droplets. *J. Lipid Res.* 2012; 53 (3): 399—411.
47. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (12): 826—37.
48. Ha C.E., Bhagavan N.V. Novel insights into the pleiotropic effects of human serum albumin in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830 (12): 5486—93.
49. Титов В.Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологичного передания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин. *Кардиологический вестник.* 2014; 1: 79—93.
50. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. *Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.* М.: Медицина; 1987.
51. Liu Y.Z., Wu J.J., Zhang L. et al. Influence factors of salt-sensitive hypertension and responses of blood pressure and urinary sodium and potassium excretion to acute oral saline loading among essential hypertensive patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2013; 41 (12): 1015—9.
52. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 2: 4—14.

REFERENCES

1. Olsson L., Levit G.S., Hossfeld U. Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions. *Naturwissenschaften.* 2010; 97 (11): 951—69.
2. Leytes S.M., Lapteva N.N. *Essays on the pathophysiology of metabolic and endocrine systems.* Moscow: Meditsina; 1967. (in Russian)
3. Karpin V.A. Philosophical foundations of the general theory of pathology: the principle of similarity. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya.* 2005; 3: 22—4. (in Russian)
4. Puzyrev V.P., Makeeva O.A., Golubenko M.V. Syntropias genes and cardiovascular continuum. *Vestnik VOGiS.* 2006; 10 (3): 479—90. (in Russian)
5. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. Atherosclerosis.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
6. Johnson R.J., Andrews P., Benner S.A., Oliver W. Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans. Am. Clin. Climatolog. Assoc.* 2010; 121: 295—308.
7. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers of triglyceride oils and fats of apoB-100 lipoproteins. Palmitic, and oleic fatty acid metabolism variants — the substrates for producing energy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 22—42. (in Russian)
8. Titov V.N., Krylin V.V. Stress, chaperone proteins, impaired biological function of endoecology excretion and biological reactions, in-

- flammation and blood pressure. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2010; 5: 20—36. (in Russian)
9. Sudheendran S., Chang C.C., Deckelbaum R.J. N-3 vs. saturated fatty acids: effects on the arterial wall. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2010; 82 (4—6): 205—9.
 10. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 11. Sivitz W.I., Yorek M.A. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox. Signal*. 2010; 12 (4): 537—77.
 12. Garaulet M., Perez-Liamas F., Perez-Ayala M. et al. Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001; 74: 585—91.
 13. Schwenk R.W., Vogel H., Schurmann A. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol. Metab*. 2013; 2: 337—47.
 14. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M. et al. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *J. Hum. Hypertens*. 2013; 27: 237—44.
 15. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling—what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1797 (6—7): 1189—94.
 16. Titov V.N. Synthesis of saturated, monoenoic, unsaturated fatty acids and polyene phylogeny. Evolutionary aspects of atherosclerosis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (2): 181—99. (in Russian)
 17. Perova N.V., Metelskaya V.A., Boyzov S.A. Trans isomers of unsaturated fatty acids increase the risk of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. *Terapevticheskiy arhiv*. 2013; 9: 113—7. (in Russian)
 18. Sanders Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011; 94 (6): 1433—41.
 19. Otite F.O., Jacobson M.F., Dahmubed A., Mozaffarian D. Trends in trans fatty acids reformulations of US supermarket and brand-name foods from 2007 through 2011. *Prev. Chron. Dis*. 2013; 10: E85—91.
 20. Macri J., Adeli K. Conformational changes in apolipoprotein B modulate intracellular assembly and degradation of ApoB-containing lipoprotein particles in HepG2 cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997; 17: 2982—94.
 21. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J. Clin. Invest*. 2007; 117 (1): 89—94.
 22. Nagornev V.A., Malzeva S.V., Vaskanyanz A.N. The evolution of the role of macrophages in atherogenesis: from NN Anichkova to our days. *Arkhiv patologii*. 2003; 2: 8—12. (in Russian)
 23. Andres V., Pello O.M., Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*. 2012; 23 (5): 429—38.
 24. Yu X.N., Fu U.C., Zhang D.W. et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*. 2013; 424: 245—52.
 25. Stan R.V., Tse D., Deharvenst S.J. et al. The diaphragms of fenestrated endothelia: gatekeepers of vascular permeability and blood composition. *Dev. Cell*. 2012; 23 (6): 1203—18.
 26. Papackova Z., Palenickova E., Dankova H. et al. 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—9.
 27. Smirnov A.N. Lipid signaling in the context of atherogenesis. *Biohimiya*. 2010; 75 (7): 899—919. (in Russian)
 28. Rapp J.H., Connor W.E., Lin D.S., Porter J.M. Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil. Their incorporation into advanced human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb*. 1991; 11: 903—11.
 29. Fujoka Y. Clinical science relating atherosclerotic diseases and hypertriglyceridemia. *Nihon. Rinsho*. 2013; 71 (9): 1546—51.
 30. Utkina E.A., Afanasyeva O.I., Erhov M.V. et al. Feedback various lipoprotein subfractions with coronary atherosclerosis in middle-aged men treated with statins. *Kardiologicheskii vestnik*. 2014; 1: 68—76. (in Russian)
 31. Titov V.N. Phylogenetic theory of pathology. Hypertension — test metabolic disorders. Biological basis of target organ damage (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 5: 27—38. (in Russian)
 32. Titov V.N. *Biological functions (exotrophy, homeostasis, endoecology), biological responses (excretion, inflammation, transcytosis) and the pathogenesis of hypertension*. Moscow; Tver': Triada-X; 2009. (in Russian)
 33. Maksimov M.L. Possibility of laboratory diagnostics in assessing the activity of the renin-angiotensin system aldesteronovoy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 6: 77—80. (in Russian)
 34. Pankov Yu.A. Mutations in key genes that control the development of obesity and diabetes. *Molekulyarnaya biologiya*. 2013; 4 (1): 38—49. (in Russian)
 35. Penkov D.N., Egorov A.D., Mozgovaya M.N., Tkachuk V.A. Contact insulin resistance with adipogenesis: role of transcription and secreted factors. *Biokhimiya*. 2013; 78 (1): 14 — 26. (in Russian)
 36. Titov V.N. Formation in the phylogeny, the etiology and pathogenesis of insulin resistance syndrome. Differences from diabetes mellitus of second type. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 4: 65—73. (in Russian)
 37. Titov V.N. Formation in the phylogeny of the biological function of locomotion insulin. Biological basis of the hormone. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (1): 52—69. (in Russian)
 38. Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011; 60: 2441—9.
 39. Ishikura S., Antonescu C.N., Klip A. Documenting GLUT4 exocytosis and endocytosis in muscle cell monolayers. *Curr. Protoc. Cell. Biol*. 2010; doi: 10.1002/0471143030.cb1515s46.
 40. Eizirik D.L., Miani M., Cardozo A.K. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*. 2013; 56 (20): 2341.
 41. Kuznezova I.M., Forzhe V., Turoverov K.K. Structural dynamics, stability and folding of proteins. *Itsiologiya*. 2005; 47 (11): 943—52. (in Russian)
 42. Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2012; 13 (2): 89—102.
 43. Liu S., Wang L., Wang N. et al. Oleate induces transdifferentiation of chicken fibroblasts into adipocyte-like cells. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol*. 2009; 154 (1): 135—41.
 44. Karaskov E., Scott C., Zhang L. et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis. *Endocrinology*. 2006; 147 (7): 3398—407.
 45. Khor V.K., Shen W.J., Kraemer F.B. Lipid droplet metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013; 16 (6): 632—7.
 46. Ding Y., Yang L., Zhang S. et al. Identification of the major functional proteins of prokaryotic lipid droplets. *J. Lipid Res*. 2012; 53 (3): 399—411.
 47. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol*. 2010; 10 (12): 826—37.
 48. Ha C.E., Bhagavan N.V. Novel insights into the pleiotropic effects of human serum albumin in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830 (12): 5486—93.
 49. Titov V.N. The biological function of trophic ecology (food) and the pathogenesis of the metabolic syndrome — a physiological overeating. Phylogenetic-mathematical theory of general pathology, leptin and adiponectin. *Kardiologicheskii vestnik*. 2014; 1: 79—93. (in Russian)
 50. Postnov Yu.V., Orlov S.N. *Primary hypertension pathology as cell membranes*. Moscow: Meditsina; 1987. (in Russian)
 51. Liu Y.Z., Wu J.J., Zhang L. et al. Influence factors of salt-sensitive hypertension and responses of blood pressure and urinary sodium and potassium excretion to acute oral saline loading among essential hypertensive patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2013; 41 (12): 1015—9.
 52. Titov V.N. Clinical biochemistry of lipid-lowering therapy and mechanisms of action of statins. Fatty acids, statins, and diabetes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 2: 4—14. (in Russian)