

# Единая этиология, отдельный патогенез и основы профилактики атеросклероза и атероматоза. Выраженные различия переноса жирных кислот в липопротеинах в крови травоядных и плотоядных животных

**Титов В.Н.\***

ФБГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия

## **Автор**

**Титов Владимир Николаевич**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФБГУ РКНПК МЗ РФ, Москва, Россия

## **Резюме**

*Согласно филогенетической теории общей патологии, избыточное потребление травоядными животными мясной пищи всегда приведет к формированию атеросклероза и атероматоза интимы артерий. Этиологическими факторами атеросклероза, атероматоза, которые сформировались в филогенезе, являются: а) поглощение клетками полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в apoB-100 липопротеинах низкой плотности; б) клетки человека не превращают экзогенную, пальмитиновую, насыщенную жирную кислоту (НЖК) в мононенасыщенную олеиновую жирную кислоту (МЖК), *in vivo* они формируют афизиологичный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; в) поздние в филогенезе моноциты → макрофаги слабо гидролизуют полиеновые ЖК, этерифицированные спиртом холестерином (ХС), эфиры ХС. Патогенетическим фактором атеросклероза и атероматоза является влияние внешней среды, нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания); это афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК и спирта ХС. Ключевой этап патогенеза — формирование в крови безлигандных, пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). При этом: а) как утилизировать *in vivo* массу безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП; они нарушают биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию воспаления, формируя основу патогенеза атероматоза, и б) как продолжать функцию клеткам при невозможности поглощать из межклеточной среды полиеновые ЖК; это основа атеросклероза, нарушения биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Для первичной профилактики инфаркта миокарда надо устранить потребление избыточного количества животной пищи. Физиологичная пища *Homo sapiens*, в основном, углеводы; синтезированную *in situ de novo* из глюкозы пальмитиновую НЖК, инсулин превращает в олеиновую МЖК; митохондрии окисляют ее с наиболее высокой эффективностью. При*

низком содержании в пище пальмитиновой НЖК, инсулин формирует оптимальный олеиновый вариант метаболизма ЖК, обеспечивая высокие «кинетические параметры» организма и эффективный синтез аденозинтрифосфата (АТФ). Согласно единому патогенезу атеросклероза и атероматоза, необходимо не допускать образование в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП. Не будет их, не будет формирования ни атеросклероза, ни атероматоза.

### Ключевые слова

жирные кислоты, холестерин, атеросклероз, атероматоз, биологическая функция эндоэкологии.

## Common etiology, different pathogenesis and basics of atherosclerosis and atheromatosis prevention. Marked differences in lipoprotein-mediated fatty acids transport in blood of herbivores and carnivores.

Titov V.N.

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

### Author:

**Vladimir N. Titov ' M.D.**, Ph.D., professor, doctor of sciences, the head of the Laboratory of Lipid Metabolism Clinical Biochemistry, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

### Summary

According to the phylogenetic theory of general pathology, increased consumption of meat by herbivorous animals always leads to the development of atherosclerosis and arterial intima atheromatosis. The following etiological factors of atherosclerosis and atheromatosis have been developed during phylogenesis: a) cellular uptake of fatty acids (FA) with apoB-100 low density lipoproteins; b) human cells do not convert exogenous palmitic saturated FA (SFA) into oleic monounsaturated FA (MFA), instead in vivo they enter non-physiological palmitic pathway of FA metabolism and c) phylogenetically late monocytes → macrophages hydrolyze with low efficiency polyenic FA esterified with cholesterol (CL). Environmental influence, impaired biological function of trophology (nutrition) and impaired biological reaction of food consumption, including non-physiologically high content of palmitic SFA and CL in diet, are pathogenic factors of atherosclerosis and atheromatosis. Formation of circulating ligandless palmitic very low density lipoproteins (VLDL) is the key step of atherosclerosis and atheromatosis pathogenesis. Several problems arise under these conditions: a) how to utilize in vivo big amount of ligandless palmitic VLDL which affect the biological function of endoecology and the biological reaction of inflammation, thus creating pathogenetic basis for atheromatosis and b) how can cells maintain their function if it is impossible to uptake polyenic FA from the extracellular medium, which creates the basis for atherosclerosis, impairs biological function of adaptation and biological reaction of compensation. Physiological diet of Homo Sapiens consists mostly from carbohydrates, palmitic SFA synthesized de novo from glucose, insulin converts it to oleic acid that subsequently undergoes highly effective oxidation in mitochondria. At low dietary content of palmitic FA insulin promotes an optimal oleic pathway of FA metabolism providing high «kinetic parameters» of the organism and efficient ATP production. According with common pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis, it is necessary to prevent the formation of ligandless palmitic VLDL. Their absence will make impossible the development of atherosclerosis and atheromatosis.

### Keywords

fatty acids, cholesterol, atherosclerosis, atheromatosis, biological function of endoecology

### Список сокращений

АД — артериальное давление

апо — аполиipoprotein

АТФ — аденозинтрифосфат

АФК — активная форма кислорода

БППЭХС — белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина

ГЛП — гиперлипипroteinемия

Докоза — докозагексаеновая жирная кислота

ДС — двойные связи  
 ЖК — жирные кислоты  
 ИР — инсулинорезистентность  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ЛП — липопротеины  
 ЛПВП — липопротеины высокой плотности  
 ЛПЛ — липопротеинлипаза  
 ЛПНП — липопротеины низкой плотности  
 ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности  
 МЖК — мононенасыщенные жирные кислоты  
 моно-ЭХС — моноеновые эфиры холестерина  
 НЖК — насыщенные жирные кислоты

ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты  
 ПИ — позиционные изомеры  
 ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты  
 поли-ЭХС — полиненасыщенные эфиры холестерина  
 ПС — паракринные сообщества  
 РСТ — рыхлая соединительная ткань  
 ТГ — триглицериды  
 ФЛ — фосфолипиды  
 ХС — холестерин  
 Эйкоза — эйкозапентаеновая жирная кислота

Со времен Р. Вирхова, Н.Н. Аничкова, последние сто лет, в умах исследователей, экспериментаторов и клиницистов, доминирует холестериновая теория атеросклероза. Руководствуясь этой теорией, мы в течение XX века не смогли понять ни этиологию, ни патогенез атеросклероза, ни атероматоза, не отработали принципы эффективной профилактики. Гиполипидемические препараты статины можно оценивать в аспекте патогенеза атеросклероза; с биологической же точки зрения, статины — мало эффективны [1]. Они нормализуют нарушения биологической функции трофологии (питания) и действие их реализовано на грани токсичности; препараты, к тому же, не снижают летальность от ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. И все-таки, несмотря на сомнения в холестериновой теории атеросклероза, мы ежедневно измеряем содержание холестерина (ХС) в липопротеинах (ЛП) у многих тысяч пациентов. Почему так?

В последнее время, все с большим основанием, исследователи оценивают значение в патогенезе атеросклероза и ИБС физиологического содержания в пище и *in vivo* жирных кислот (ЖК). В первую очередь это относится к С16:0 пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК) и транс-формам мононенасыщенных ЖК (МЖК) — транс-С18:1 элаидиновая МЖК. Однако это уже иная теория ЖК, иной патогенез атеросклероза и атероматоза. На ступенях филогенеза при жизни в водах мировых океанов, несмотря на то, что каждая животная клетка синтезирует *in situ de novo* пальмитиновую НЖК *quantum satis*, содержание ее в пище и *in vivo* физиологично не превышает 20% концентрации всех ЖК *in vivo*; транс-олеиновую же МЖК клетки содержат в следовых количествах.

Физиологично у вида *Homo sapiens* среди ЖК *in vivo* преобладает олеиновая МЖК. Роль ЖК в патогенезе атеросклероза, атероматоза и ИБС

реализована в двух отдельных физиологических нарушениях биологической функции трофологии (питания): а) избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК и б) алиментарный дефицит, низкое содержание в пище и в клетках  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 эссенциальных, полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) [3]. Избыточное содержание пальмитиновой НЖК в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), в ЛП низкой плотности (ЛПНП) пальмитиновой НЖК является основным в патогенезе атероматоза. Низкое содержание в пище и в клетках *in vivo* ПНЖК — основа патогенеза атеросклероза. При единении факторов этиологии, патогенез атеросклероза это одно, а патогенез атероматоза интимы артерий — это иное.

Экспериментаторы так и не дали ответа на вопросы: почему на модели экзогенной гиперхолестеринемии по Н.Н. Аничкову столь просто воспроизвести атероматоз аорты у кроликов и это практически невозможно у мышей и крыс? Почему для столь же быстрого моделирования атероматоза аорты у мышей, необходимо предварительно вывить у них (*knock out*) ген *apoE*?

### **Становление в филогенезе у травоядных животных переноса ПНЖК к клеткам последовательно в составе ЛПВП и в ЛПНП**

Несколькими годами ранее, через полтора века после Р. Вирхова и его клеточной теории общей патологии, мы сформировали иную — филогенетическую теорию общей патологии [4]. Теория позволяет понять становление на ступенях филогенеза биологических функций и биологических реакций, включая биологическую функцию гомеостаза, функцию трофологии (питания), биологическую функцию эндоекологии («чистота» межклеточной среды), функции адаптации, биологическую функ-

цию продолжения вида. Филогенетическая теория общей патологии подробно рассматривает позднюю в филогенезе функцию локомоции (движение за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов) и последнюю — когнитивную функцию, регуляторную роль нервной системы *in vivo*. Высшей ступенью развития биологической когнитивной функции является интеллект.

Филогенетическая теория общей патологии позволила биологически, физико-химически: а) объединить афизиологичную роль ХС, избытка НЖК и недостатка ПНЖК в патогенезе атеросклероза; б) установить единые этиологические факторы и в) сочетанный, но отдельный патогенез атеросклероза и атероматоза. Обсуждая значение в патогенезе атеросклероза воздействие факторов внешней среды, мы на время оставим в стороне все генетические формы нарушения переноса ЖК в составе ЛП, все гиперлиппротеинемии (ГЛП) [5], включая разные ее фенотипы [6].

Внимательно рассматривая данные сравнительной анатомии и физиологии, используя методы физико-химического, биохимического определения, можно обоснованно говорить о становлении в филогенезе переноса ЖК последовательно в составе ЛП разных классов. Миллионы лет все ЖК к клеткам переносили (переносят у некоторых видов животных и сейчас) только ЛП высокой плотности (ЛПВП). Ранний в филогенезе белок, связывающий липиды, — аполипопротеин (апо) — апоА-I является мало специфичным, и ассоциирует мало и только полярные липиды. В межклеточной среде апоА-I переносит: а) все ЖК — МЖК+НЖК, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с двумя-тремя двойными связями (ДС) и б) ПНЖК с 4–6 ДС в форме фосфолипидов (ФЛ); в) МЖК и НЖК в форме ди-, моноглицеридов и г) полярный, неэтерифицированный спирт ХС.

Все клетки поглощают ЖК из ЛПВП только пассивно, путем обмена ЖК между ФЛ в составе ЛПВП и ФЛ плазматической мембраны; происходит это в течение миллионов лет и в настоящее время. Со временем функция ЛПВП усложнилась; ЛПВП, вместе с переносом к клеткам ЖК, стали отвозить от клеток и ХС, который они синтезировали. Чтобы перенос от клеток ХС стал более эффективным, в ЛПВП проходит этерификация ХС с олеиновой МЖК, образованные при этом мононенасыщенные эфиры холестерина (моно-ЭХС), холестерололеат, упаковывать в ЛПВП стало проще.

Со временем пассивного поглощения клетками ЖК стало недостаточно; на ступенях филогенеза

сформировалось активное, рецепторное их поглощение.

АпоВ-100 в гепатоцитах сформировал ЛП из неполярных липидов, из триглицеридов (ТГ); ЖК в форме неполярных ТГ клетки стали поглощать активно, рецепторным эндоцитозом. В отличие от более ранних ЛПВП, апоВ-100 в составе ЛПНП стал переносить МЖК+НЖК+ННЖК в форме неполярных ТГ; клетки стали поглощать ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Для этого апоВ-100 формирует в ЛПНП домен-лиганд; клетки же выставляют на плазматическую мембрану апоВ-100 рецепторы. Так путем апоВ-100 эндоцитоза, клетки начали активно поглощать МЖК+НЖК+ННЖК; ПНЖК же клетки еще долго продолжали поглощать пассивно. Со временем пассивного поглощения стало явно недостаточно.

На поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, когда количество переносимых к скелетным миоцитам ЖК существенно возросло, инсулин экспрессировал направленный (векторный) перенос только МЖК + НЖК ко всем инсулин-зависимым клеткам в составе нового класса ЛП — ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Для этого инсулин-зависимые клетки стали синтезировать и выставлять на мембрану апоЕ/В-100 рецепторы, а ЛПОНП в крови начали формировать апоЕ/В-100 лиганды. Все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП поглощают клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Ни пальмитиновые, ни олеиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются; всех их, после формирования лиганда, поглощают инсулинзависимые клетки.

Позже клетки сформировали и активное поглощение ПНЖК в апоВ-100 ЛПНП, подобно тому, как они поглощают МЖК+НЖК+ННЖК, путем апоВ-100 эндоцитоза. Для этого ЛПВП начали переэтерифицировать ПНЖК из полярных ФЛ в неполярные, более гидрофобные поли-ЭХС, ПНЖК этерифицированные спиртом ХС. Клетки активно поглощают ПНЖК в несколько этапов:

— в ЛПВП при действии эстеразы (аминофосфолипид-холестерин ацилтрансфераза) происходит переэтерификация ПНЖК из состава полярных ФЛ в состав неполярных поли-ЭХС; далее

— вновь синтезированный протеин — белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХС) стал формировать в крови тройственный ассоциат (ЛПВП+БППЭХС+ЛПНП); в нем неполярные поли-ЭХС из ЛПВП переходят в ЛПНП; далее

— более гидрофобные липиды — поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП в состав ЛПОНП, вы-

тесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100, формируя ЛПНП с более низкой гидратированной плотностью и меньшими размерами; далее апоВ-100 в ассоциации с поли-ЭХС изменяет свою пространственную форму, конформацию, выставляя на поверхность ЛПНП апоВ-100 домен-лиганд; в финале

— клетки поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза.

Так у всех филогенетически ранних травоядных животных сформировался последовательный перенос к клеткам ЖК: вначале ЛПНП переносят к клеткам МЖК+НЖК+ННЖК в форме ТГ; далее они же переносят к клеткам ПНЖК в форме поли-ЭХС. По отношению к количеству переносимых в ЛПНП МЖК+НЖК+ННЖК, переносимые ПНЖК составляют всего-то несколько процентов (%).

### **Плотоядные животные сформировали параллельный перенос МЖК+НЖК+ННЖК в составе ЛПНП и ПНЖК в ЛПВП**

На ступенях филогенеза, у плотоядных животных, которые стали питаться животной пищей, особенности состава ЖК (высокое содержание пальмитиновой НЖК), можно полагать, как-то способствовали формированию мутации БППЭХС-нуль. При этом 95% популяций животных вымерли; остальные, реализуя биологическую функцию адаптации, к мутации адаптировались. Произошло это путем формирования *in vivo* не последовательного, как у травоядных животных, а параллельного, отдельного переноса и поглощения клетками: а) МЖК+НЖК+ННЖК в форме ТГ в ЛПНП, а ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП, в которых они и синтезированы. Так плотоядные животные (крысы, мыши, собаки), сформировали в филогенезе не последовательный, а параллельный перенос ПНЖК в ЛПВП путем нового, апоЕ/А-1 эндоцитоза.

В крови травоядных животных ЛПНП переносят к клеткам последовательно вначале МЖК+НЖК+ННЖК в форме ТГ, а затем ПНЖК в форме поли-ЭХС; все ЖК клетки поглощают путем апоВ-100 эндоцитоза. У плотоядных же животных, ЛПНП переносят к клеткам только МЖК+НЖК+ННЖК, и клетки поглощают их путем апоВ-100 эндоцитоза. ПНЖК же к клеткам переносят ЛПВП и клетки поглощают их путем иного апоЕ/А-1 эндоцитоза.

Различие переноса к клетками ЖК у плотоядных животных — столь значительны, что сколь бы высоко в животной пище не было содержание пальмитиновой НЖК, оно не нарушит параллельное,

независимое поглощение клетками ПНЖК. В то же время, у травоядных животных, при последовательном переносе ПНЖК, избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК блокирует последующее поглощение клетками ПНЖК, уменьшая биодоступность их для клеток и инициируя клиническую картину атеросклероза.

Если плотоядные животные, по разным причинам, в условиях голода, потребляют углеводную пищу свойственную травоядным животным, нарушений в переносе в составе ЛПВП и рецепторном поглощении клетками ПНЖК не происходит. Если же травоядные животные начинают поедать избыточное количество животной пищи, высокое содержание в ней пальмитиновой НЖК блокирует перенос НЖК+МЖК+ННЖК в ЛПНП, и блокирует поглощение клетками ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. За этим всегда следует развитие атеросклероза и атероматоза интимы артерий.

Характерными биохимическими, физиологическими, тестами травоядных животных являются: а) преобладание в крови натошак апоВ-100 ЛПНП; б) доминирование в крови олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП и в) низкое содержание апоЕ в ЛПВП; г) высокое содержание в плазме крови БППЭХС и д) олеиновый вариант метаболизма в клетках ЖК. При этом ингибирование синтеза БППЭХС при использовании фармакологических ингибиторов, в полной мере является афизиологическим, абиологическим.

Плотоядных животных характеризуют противоположные значения тестов: а) доминирование в плазме крови натошак ЛПВП; б) преобладание в плазме крови пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП; в) высокое содержание апоЕ в ЛПВП; г) следовые количества в плазме крови БППЭХС и д) отчасти пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. Напомним, что у ~ 8% в популяции жителей японских островов, в крови натошак доминируют ЛПВП (физиологическая гиперальфапопротеинемия) за счет повышения содержания в ЛПВП поли-ЭХС; одновременно в крови снижено содержание БППЭХС.

У всех плотоядных животных, клетки которых поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПВП путем апоЕ/А-1 эндоцитоза, развития атеросклероза и атероматоза на модели экзогенной гиперхолестеринемии не происходит. У всех травоядных животных, клетки которых поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС, в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза на модели экзогенной гиперхолестеринемии формируется атеросклероз и атероматоз интимы артерий. В кровотоке формируется блокада био-

доступности, возможности для клеток поглощать пальмитиновые ЛПОНП; это составляет основу и патогенеза атероматоза интимы артерий. Блокада же избытком пальмитиновой НЖК в пище поглощения клетками ПНЖК является основой патогенеза атеросклероза. Перенос МЖК+НЖК+ННЖК и далее ПНЖК в одном классе ЛП, в ЛПНП и поглощение их клетками путем единого апоВ-100 эндоцитоза является этиологическим фактором атеросклероза и атероматоза и у вида *Homo sapiens*. У плотоядных животных, МЖК+НЖК+ННЖК к клеткам переносят ЛПНП, а ПНЖК — ЛПВП.

Если атеросклероз, согласно филогенетической теории общей патологии, является синдромом дефицита в клетках ПНЖК, чтобы сформировать атеросклероз и атероматоз у крыс, мышей и собак, надо блокировать поглощение клетками ПНЖК. Это и происходит у животных при выбивании (knock out) гена апоЕ [7]. Выбивание гена апоЕ у крыс, мышей превращает их в травоядные животные, которыми они были на ранних ступенях филогенеза. И у мышей с выбитым геном апоЕ, как у травоядных животных, на модели экзогенной гиперхолестеринемии, как и у кроликов, формирует атероматоз интимы [8]. Иного способа активировать атеросклероз и атероматоз у крыс, мышей, собак на модели экзогенной гиперхолестеринемии нет. Вначале их надо превратить в травоядных животных, подобно кролику или *Homo sapiens*.

### **В филогенезе *Homo sapiens* сформировался как травоядный представитель животного мира**

Если использовать критерии, которые характеризуют травоядных животных (доминирование в крови ЛПНП, преобладание олеиновых ТГ и одноименных ЛПОНП, высокое содержание БППЭХС в плазме крови) человек в филогенезе сформировался как травоядный. Человек, как и все травоядные животные, имеет длинный кишечник; длина его в 12 раз больше длины тела; у плотоядных животных кишечник в 3–4 раза короче. Усвоение углеводов *in vivo* — более длительный процесс, чем всасывание белков. У травоядных животных в 10 раз ниже, чем у хищников, кислотность желудочного сока, активность позиционно специфичной панкреатической липазы (гидролазы ТГ) в тонком кишечнике. Слюна плотоядных животных имеет кислую реакцию, и содержит протеазы для гидролиза протеинов; в ней нет амилазы — начального этапа гидролиза

полисахаридов. У человека слюна имеет щелочную реакцию.

Гепатоциты плотоядных животных синтезируют в 10–15 раз больше мочевой кислоты; происходит это с целью вывести большое количество азота, который содержат белки животной пищи. Моча плотоядных животных имеет выражено кислую реакцию; физиологично у человека моча является слабощелочной. И хотя антропологи утверждают, что человек «испокон века» является всеядным; по отношению к продолжительности филогенеза «испокон века» является всего-то кратким эпизодом. К тому же, человек не ест сырое мясо; биологически это невозможно.

Трудно сказать что-то определенное о формировании атероматоза у неандертальцев, поскольку нет доказательств, да и продолжительность жизни их, по сравнению с настоящими людьми, была существенно короче. Безусловно, условия внешней среды временами, а то и постоянно, заставляли *Homo sapiens* использовать животную пищу; однако это не было поеданием сырого мяса, как у плотоядных животных. Оптимально для филогенетически травоядного человека стало поедание даже сырой филогенетически ранней, травоядной рыбы и яиц ранних в филогенезе птиц; со временем это стало привычным. На суше только яйца птиц содержат оптимальное для человека количество  $\omega$ -6 С20:4 арахидоновой, эссенциальной ПНЖК; растительные масла арахидоновой ПНЖК не содержат.

Анатомическое строение человека (зубы, челюсти, система пищеварения) не является оптимальной даже для всех видов растительной пищи: человек не может поедать молодую кору деревьев, корешки растений, молодые побеги и ветки, многие корнеплоды; для человека их надо варить. Карл Линней, основатель бинарной номенклатуры видов животных и растений, говорил: «сравнительный анализ внешнего и внутреннего строения тела человека и животных доказывает, что естественной пищей для людей являются фрукты и сочные овощи». В филогенезе человек является плодоядным (от слова плод), но никак не плотоядным (от слова плоть). Рука человека, как показывают человекообразные обезьяны, предназначена в большей мере для лазания и срывания плодов с веток деревьев.

### **Locus minoris resistentia, патогенез атеросклероза и атероматоза у травоядных животных и *Homo sapiens***

Чтобы понять основные физико-химические и биохимические механизмы, которые формируют пато-

генез атеросклероза и атероматоза при поедании травоядными животными мясной пищи, мы полагаем, вначале понять: а) особенности усвоения человеком экзогенных ЖК, синтез в гепатоцитах позиционно специфических ТГ; б) секрецию гепатоцитами в кровоток функционально разных ЛПОНП; в) поглощение ЛПОНП, в основном зависимыми от инсулина клетками и г) лишь незначительное превращение ЛПОНП в ЛПНП в крови при переносе и поглощении клеткам ЖК.

В зависимости от того, что за ЖК этерифицирована в молекуле ТГ во второй (средней) позиции (sn-2) трехатомного спирта глицерина, которую не могут гидролизовать внеклеточные липазы, ТГ делят на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. Пальмитиновые+олеиновые — это > 80% всего количества ТГ *in vivo*. Выраженно разная пространственная форма позиционных изомеров (ПИ) ТГ, особенно если в них этерифицированы ННЖК, является основой того, что в гепатоцитах апоВ-100 отдельно структурирует ТГ в состав пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Чем больше липиды животной пищи содержат пальмитиновой НЖК, тем активнее гепатоциты синтезируют пальмитиновые ТГ, а апоВ-100 формируют из них больше пальмитиновых ЛПОНП.

Физиологично ни олеиновые, ни пальмитиновые ЛПОНП в крови в одноименные ЛПНП не превращаются. Олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП формируют апоЕ/В-100 лиганд; связывая его своими рецепторами, зависимые от инсулина клетки поглощают все олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. В крови в ЛПНП физиологично превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Именно в линолевые и в линоленовые ЛПОНП в физиологичных условиях, при действии БППЭХС из ЛПВП переходят все ПНЖК в форме поли-ЭХС, превращая ЛПОНП в линолевые и линоленовые ЛПНП.

Эксперименты на лабораторных животных и наблюдения в клинике показывают, что если количество животной пищи у травоядных превышает оптимальное, физиологично допустимое количество, происходит следующее: а) в крови пальмитиновые ЛПОНП доминируют над физиологичными олеиновыми ЛПОНП; б) формируется ГЛП II б типа с повышением в плазме крови содержания ТГ, ХС и в) ХС-ЛПНП. У травоядных животных и человека место действия избытка пальмитиновой НЖК (*locus minoris resistentiae*), является для всех единым. Это — блокада гидролиза пальмитиновых ТГ в составе пальмитиновых ЛПОНП; если ЛПОНП

не сформируют, и не выставят на поверхность апоЕ/В-100 лиганд, их не могут поглотить инсулин-зависимые клетки путем апоЕ/В-100 эндоцитоза.

### **Травоядные животные поглощают МЖК+НЖК+ННЖК в составе олеиновых, пальмитиновых ЛПОНП, а ПНЖК в линоленовых, линоленовых ЛПОНП→ЛПНП**

ЛПОНП — в филогенезе самые поздние; формируются они при становлении биологической функции локомоции — движения за счет сокращения скелетной мускулатуры. Формирование гепатоцитами ЛПОНП экспрессирует инсулин. Биологическая роль гормона — обеспечение субстратами для наработки энергии всех клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции. ЛПОНП направлено переносят в крови ЖК для наработки клетками энергии, образования аденозинтрифосфата (АТФ). У травоядных животных ЛПОНП в форме ТГ переносят к клеткам, главным образом, экзогенную + эндогенную С18:1 олеиновую МЖК и много меньше экзогенной С16:0 пальмитиновой НЖК. Вместе олеиновые + пальмитиновые ЛПОНП составляют > 80% всех ЛПОНП; переносят они МЖК+НЖК только к инсулинзависимым клеткам [9].

Зависимыми от инсулина клетками являются: а) поперечнополосатые, скелетные миоциты; б) синцитий кардиомиоцитов; в) перипортальные гепатоциты, г) адипоциты подкожной жировой ткани и д) клетки Купфера — оседлые, макрофаги печени. Висцеральные жировые клетки сальника рецепторов к инсулину на мембране не имеют; метаболизм ЖК в них не зависит от инсулина. На плазматической мембране инсулин-зависимые клетки имеют: а) рецепторы к инсулину и б) поздние в филогенезе, инсулинзависимые глюкозные транспортеры, GLUT4. Перенос ЛПОНП к инсулинзависимым клеткам определен тем, что только они выставляют на мембрану апоЕ/В-100 рецепторы. Клетки рецепторами связывают лиганд ЛПОНП; у травоядных животных ЛПОНП переносят, в основном, олеиновые и меньше пальмитиновых ТГ [10].

Когда человек питается растительной пищей и морепродуктами, в которых преобладает олеиновая МЖК, гепатоциты секретируют в кровоток, главным образом, олеиновые ЛПОНП. При афизиологичном преобладании животной пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП. Сколько же велико различие

скорости гидролиза в крови позиционных изомеров ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП при действии постгепариновой липопротеинлипазы.

### Позиционные изоформы ТГ-субстраты гидролиза в крови в составе ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ

Если мы все ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ расставим в порядке возрастания константы скорости гидролиза их в крови при действии постгепариновой ЛПЛ, получится «спектр» ТГ в плазме крови:

ппп — ппо — опп — поп — опо — ооп —  
поо — ооо.

66,4 — — 35,2 22,0 18,2 — 5,5 °С

Под позиционными изоформами мы поместили температуру плавления, как основной физико-химический параметр. Мы не включили в «спектр» малые по количеству линолевые и линоленовые ТГ. При оценке диагностического значения позиционных изоформ ТГ мы использовали такой прием, как «сдвиг» влево и вправо.

Функционально нежелательным является сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ПИ; происходит это при: а) поедании животной пищи, говядины и б) продуктов из жирного коровьего молока и в) сыров; в них высоко содержание пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ. Поедание может существенно превышать физиологическое количество (15–20% всех ЖК пищи), составляя, порой 40% — 60% всего количества ЖК. При формировании *in vivo* синдрома резистентности к инсулину (ИР), основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в эндогенную пальмитиновую НЖК, этерифицируя их далее в состав пальмитиновых ТГ и секретируя в кровоток избыточное количество ЛПОНП.

Клетки травоядных животных, в т.ч. *Нomo sapiens*, не могут пальмитиновую, экзогенную НЖК физиологично превратить в эндогенную олеиновую МЖК. На ступенях филогенеза животные, при метаболизме экзогенной пальмитиновой НЖК не синтезировали фермент — пальмитоил-КоА-элонгазу. Клетки *Нomo sapiens* синтезируют только пальмитоил-КоА-десатуразу, и могут экзогенную С16:0 НЖК превратить только в С16:1 пальмитолеиновую НЖК. При поедании животной пищи в крови человека преобладают пальмитиновые ЛПОНП, высокий ХС-ЛПНП и низкое содержание ХС-ЛПВП; в плазме крови высока концентрация апоЕ и апоС-III. При сдвиге влево в спектре позиционных изоформ ТГ *in vivo* всегда происходит

формирование малоэффективного, пальмитинового варианта метаболизма ЖК. Для этого варианта характерен постоянный дефицит макроэргического АТФ во всех клетках; сдвиг позиционных изоформ ТГ влево — всегда нежелателен.

Сдвиг вправо, в сторону олеиновых позиционных изоформ ТГ, патогенетически и профилактически всегда желателен. Происходит это при: а) средиземноморской диете, малом содержании в пище говядины и продуктов из жирного коровьего молока, при поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, при оптимальном потреблении углеводов; б) при физиологичном действии инсулина и в) при высоком уровне физической активности, оптимальной реализации биологической функции локомоции. Физиологичное содержание ТГ в ЛПОНП сопровождаются низкие значения ХС-ЛПНП, высокий уровень ХС-ЛПВП, физиологичное содержание в плазме апоЕ и апоС-III [11].

Температура плавления пальмитоил-пальмитоил-пальмитата глицерола, трипальмитата (ППП) составляет 49 °С, а олеил-олеил-олеата, триолеата (ООО) — минус 15 °С; различие физико-химического параметра ТГ превышает 60 °С. Точка плавления ТГ является физико-химическим параметром каждого субстрата; она определяет скорость гидролиза индивидуальных ТГ при действии панкреатической липазы, постгепариновой ЛПЛ, печеночной глицеролгидролазы и гормонзависимой липазы. Происходит это в: а) в филогенетически ранних, не чувствительных к инсулину висцеральных жировых клетках сальника и б) в более поздних в филогенезе, зависимых от инсулина подкожных адипоцитах.

На поздних ступенях филогенеза, формирование гуморального медиатора инсулина произошло с целью регуляции метаболизма МЖК + НЖК и снабжения скелетных миоцитов оптимальным количеством АТФ. Согласно выполненным нами ранее *in vitro* физико-химических экспериментов, окисление озоном ω-9 С18:1 олеиновой МЖК происходит с константой скорости реакции существенно выше, чем при окислении пальмитиновой НЖК [12].

Митохондрии поглощают олеиновую МЖК со скоростью много выше той, с которой они проводят через наружную мембрану пальмитиновую НЖК. Происходит так, несмотря на наличие на наружной мембране митохондрий специфичного транспортера для пальмитиновой НЖК — карнитинпальмитоил ацилтрансферазы. В равной мере зависима от субстрата и производительность митохондрий; наработка АТФ происходит во много раз быстрее при



окислении олеиновой МЖК, по сравнению и пальмитиновой НЖК. Биологическая роль инсулина — повышение кинетического потенциала организма. Инсулин экспрессирует синтез такого субстрата, такой ЖК, окисляя которую, митохондрии клеток нарабатывают максимальное количество АТФ в единицу времени, обладают высокой производительностью. Это обязательное условие для быстрой реализации *in vivo* всех биологических функций и биологических реакций.

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль инсулина состоит, в первую очередь, в том, чтобы всю синтезированную гепатоцитами из экзогенных углеводов, из глюкозы, эндогенную пальмитиновую НЖК превратить в  $\omega$ -9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует ферменты сопряженных, биохимических реакций:

- превращение эндогенной С16:0 пальмитиновой НЖК при действии пальмитоил-КоА-элонгазы в С18:0 стеариновую НЖК; затем
- стеарил-КоА-десатураза превращает стеариновую НЖК в  $\omega$ -9 С18:1 олеиновую МЖК. Именно ее митохондрии клеток окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, с высокой производительностью, нарабатывая максимальное количество АТФ [10].

### **Ключевой этап патогенеза атеросклероза, блокада переноса МЖК+НЖК в пальмитиновых ЛПОНП в форме ТГ и ПНЖК в форме поли-ЭХС**

Согласно филогенетической теории общей патологии, формирование гепатоцитами зависимых от инсулина ЛПОНП, как и взаимодействие апоЕ/В-100 лиганд↔рецептор, произошло на ступенях филогенеза поздно. Чем позже в филогенезе сформировались системы, тем в большей мере они являются функционально нестабильными. Поэтому мы не встречаем пациентов с первичной патологией ЛПВП. Среди первичной патологии ЛПНП, мы знаем только семейную гиперхолестеринемию. Гипертриглицеридемия, которую мы столь часто видим при диагностике метаболических пандемий, это патология переноса в межклеточной среде и поглощения ЛПОНП зависимыми от инсулина клетками.

Основной причиной высокой частоты в популяции филогенетически травоядного *Homo sapiens*, атеросклероза, атероматоза, является афизиологичное воздействие факторов внешней среды. Это нарушение биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотро-

фии — внешнего питания. Основу патогенеза атеросклероза и атероматоза составляют:

а) поедание большого количества мясной пищи, высокое содержание в ней НЖК, главным образом пальмитиновой НЖК, а в крови — пальмитиновых ТГ и ЛПОНП; б) повышенное содержание в пище транс-форм МЖК; по параметрам метаболизма они соответствуют НЖК;

в) повышенное содержание в животной пище ХС;

г) алиментарный дефицит  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК [13].

При питании физиологичной пищей, количество олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП в плазме крови выражено превышает количество пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП.

Олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП, которые гепатоциты секретуют в кровотоки, лиганда не формируют. Все они функционально перегружены ТГ; это и препятствует активному положению апоЕ/В-100 лиганда. Физиологично в крови, в олеиновых ЛПОНП, при действии постгепариновой ЛПЛ и ее кофактора апоС-II, быстро проходит гидролиз олеиновых ТГ. Когда количество их, связанных с апоВ-100 становится оптимальным, апоВ-100 принимает активную конформацию (стерическую, пространственную форму) и выставляет на поверхность олеиновых ЛПОНП апоЕ/А-100 лиганд. Быстро связывая его одноименными рецепторами, инсулинзависимые клетки поглощают все олеиновые ЛПОНП.

Физиологично избыточное содержание ТГ в составе линолевых и линоленовых ЛПОНП, гидролизует иная, более ранняя в филогенезе печеночная глицеролгидролаза и кофактор апоС-III. Липолиз в линолевых и линоленовых ЛПОНП активируют поли-ЭХС; при действии БППЭХС они переходят из состава ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП. При этом более гидрофобные поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, формируют линолевые и линоленовые ЛПНП, выставляя на поверхность апоВ-100 лиганд. Связывая его одноименными рецепторами, клетки активно поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП со всеми переносимыми ими ПНЖК.

Когда же гепатоциты секретуют в кровь преимущественно пальмитиновые ТГ в составе одноименных ЛПОНП, гидролиз ТГ происходит афизиологично медленно; связанным с апоВ-100 остается избыточное количество пальмитиновых ТГ. В пальмитиновых ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганд практически не формируется. После приема пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК, а далее и посто-

янно, в крови циркулируют безлигандные пальмитиновые ЛПОНП, формируя ГЛП типа II б. В крови пальмитиновые ЛПОНП медленно превращаются в пальмитиновые ЛПНП, формируя фракцию пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП [14].

Далее, ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП, вместо небольшого пула линолевых и линоленовых ЛПОНП, оказываются в большом пуле безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. В крови формирование линолевых и линоленовых ЛПНП практически не происходит; клеткам нечего поглощать путем апоВ-100 эндоцитоза. При низкой биодоступности для клеток линолевых и линоленовых ЛПНП, поглощения клетками ПНЖК практически останавливается; в клетках формируется дефицит ПНЖК.

В зависимости от длительности пребывания в крови, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП подвержены модификациям. Это химические и биохимические реакции гликирования, сиапирования, ацилирования, вплоть до образования аутоантител к апоВ-100 в составе ЛПОНП→ЛПНП. При длительной, афизиологичной циркуляции в крови, не сформировавшие апоЕ/В-100 лиганд, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП превращаются в малые, плотные, наиболее атерогенные пальмитиновые ЛПНП [15]. Выявить их можно среди физиологичных и афизиологичных ЛПНП, используя метод ядерной магнитной резонансной спектроскопии. Когда мы измеряем содержание ХС-ЛПНП, на самом деле мы определяем содержание ХС в афизиологичных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП.

## **Два следствия формирования в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП**

В результате образования в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП *in vivo* формируются два нарушения; они требуют активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации и биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления.

Как далее продолжать функцию клеткам, которые лишены возможности поглощать незаменимые (эссенциальные)  $\psi$ -6 и  $\psi$ -3 ПНЖК; как синтезировать аминокислоты, и обеспечить параметры плазматической мембраны; из чего синтезировать филогенетически ранние, гуморальные медиаторы эйкозаноиды: простаглицлины, простаглицлины, тромбоксаны и лейкотриены?

Как избавляться от большого количества в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, от

эндогенного биологического «мусора» с большой молекулярной массой? Поскольку эндогенные флогены большой молекулярной массы невозможно вывести из организма [16], утилизировать их приходится *in situ*. Сделать это можно только при реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления Согласно филогенетической теории общей патологии, утилизацию *in vivo* «биологического мусора» малой и большой молекулярной массы реализует биологическая функция эндоэкологии (поддержание «чистоты» межклеточной среды).

Удаление из внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды катаболитов малой молекулярной массы (< 70 кДа, массы альбумина) реализует биологическая реакция экскреции. Утилизацию эндогенных флогенов большой массы (> 70 кДа) осуществляет *in vivo*, *in situ* биологическая реакция воспаления. Все последствия блокады поглощения клетками ПНЖК, образования в клетках дефицита ПНЖК сглаживает биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации. Последствия афизиологичной блокады поглощения клетками ПНЖК, дефицит в клетках ПНЖК формируют клиническую картину атеросклероза.

Нарушения же биологических функций и биологических реакций, которые формируются при утилизации *in vivo* безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, образуют клиническую картину атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа. При единении патогенеза, не бывает атеросклероза без атероматоза и атероматоза без атеросклероза. И все-таки не стоит говорить атеросклероз коронарных артерий, более правильно — атероматоз коронарных артерий. Одновременно гиперагрегация тромбоцитов и повышение ригидности плазматической мембраны клеток *in vivo* — это симптомы атеросклероза.

## **Биологическая функция адаптации компенсирует дефицит ПНЖК в синтезе биологически активных эйкозаноидов**

За миллионы лет жизни в водах трех мировых океанов,  $\psi$ -3 С20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза) и С22:6 докозагексаеновая ПНЖК (Докоза) стали субстратами, из которых клетки *in vivo* синтезируют филогенетически ранние, биологически активные гуморальные медиаторы — эйкозаноиды [17]. Это семейства простаглицлинов, простаглицлинов, тромбоксанов и лейкотриенов; они являются гуморальными регуляторами метаболизма, в частности

биологической реакции метаболит ↔ микроциркуляция (M ↔ M), локальные нарушения которой *in vivo* происходят наиболее часто. Синтезируют эйкозаноиды клетки РСТ, начиная с уровня паракринных сообществ (ПС) клеток, используя в качестве предшественника синтеза Эйкоза ПНЖК. Докоза — главным образом, это форма депонирования ПНЖК в монослойных мембранах клеточных органелл [18].

Наиболее активные эйкозаноиды (эйкоза — по-гречески двадцать) клетки синтезируют из Эйкоза; молекулы таких простаглицлинов, простаглицлинов, тромбосанов и лейкотриенов имеют три ДС; они формируют группу биологически активных эйкозаноидов-3. Ни одна животная клетка не может синтезировать ПНЖК; в океане Эйкоза и Докоза синтезируют синезеленые водоросли; их и поедают рыбы. В пермском периоде, когда животные оказались на суше, где растения не синтезировали ни Эйкоза, ни Докоза, вымерло > 95% популяции животных. Малая же часть их приспособилась поесть растения, которые синтезировали  $\omega$ -6 C20:3  $\gamma$ -линоленовую ПНЖК; из нее плотоядные животные стали синтезировать  $\omega$ -6 C20:4 арахидоновую ПНЖК. Ее они использовали как субстрат для синтеза эйкозаноидов. Молекулы этих эйкозаноидов имели две ДС; это эйкозаноиды-2. Функционально активность их ниже, чем у эйкозаноидов-3; функционально же *in vivo* этого оказалось достаточно [19].

Когда же при атеросклерозе заблокировано поглощение клетками  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, клетки компенсаторно синтезируют эйкозаноиды из эндогенной  $\omega$ -9 C20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ПНЖК. Синтезированные из ПНЖК эйкозаноиды имеют в молекуле одну ДС; это эйкозаноиды-1. И если эйкозаноиды-2 являются лишь менее активными, чем эйкозаноиды-3, действие простаглицлина-1, простаглицлина-1, тромбосана-1 и лейкотриена-1 является явно афизиологичным. Вместо релаксации артериол мышечного типа синхронно с действием вазодилатора NO, простаглицлины-1 ингибируют биологическую реакцию эндотелийзависимой вазодилатации, нарушая биологическую реакцию M ↔ M. Тромбосан-1, вместо ингибирования, активирует агрегацию тромбоцитов, способствуя образованию тромбов. Лейкотриены-1 афизиологично активируют биологическую реакцию воспаления.

Аминофосфолипиды в мембране, вокруг каждого из интегральных белков клетки формируют зону из менее гидрофобных аминофосфолипидов; в пози-

ции sn-2 глицерина в них этерифицирована ПНЖК. Аминофосфолипиды формируют функциональное, менее гидрофобное окружение для каждого из рецепторов изменяют активность транспортеров катионов и анионов, ГЛЮТ4 в гидрофобном бислое мембраны из фосфатидилхолинов [20]. Дефицит в клетке ПНЖК, нарушает пути общения клеток с внешней средой и с иными клетками.

Нарушения регуляции метаболизма, биологической реакции M ↔ M, которые невозможно устранить локально при действии эйкозаноидов на уровне клеток, ПС, органов и систем органов, приходится компенсаторно устранять с уровня нейросекреторных ядер гипоталамуса, продолговатого мозга, с уровня организма [21]. Атеросклероз — нарушение регуляции метаболизма в каждой из клеток *in vivo*, в каждом ПС, в органе и системе органов по причине дефицита в клетках ПНЖК.

### **Сбор и утилизация безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП в биологической реакции воспаления в интима артерий**

Все безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП, которые «замусоривают» внутрисосудистую и межклеточную среду *in vivo*, необходимо собрать и утилизировать, реализовать биологическую функцию эндозоологии, биологическую реакцию воспаления. Предназначение биологической реакции воспаления — поддержание «чистоты» межклеточной среды организма путем: а) сбора и б) утилизации эндогенных флогенов (эндогенных инициаторов воспаления), сбора и утилизации ЛПОНП → ЛПНП [22]. Реализуют биологическую реакцию воспаления, в основном, клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ): а) монослой эндотелия и биологическая реакция транцитоза; б) филогенетически ранние оседлые, региональные макрофаги; в) специализированные макрофаги Купфера в печени и г) филогенетически более поздние моноциты гематогенного происхождения; в тканях они становятся моноцитами → макрофагами [23].

В реализации биологической реакции воспаления *in vivo* задействовано много клеток: монослой эндотелия, нейтрофилы, гуморальная система опсонизации, оседлые макрофаги, моноциты костного мозга и образованные *in situ* моноциты → макрофаги. Клетки РСТ реализуют эти функции в тканях, *in situ*, где часто нарушена биологическая реакция M ↔ M; гибнут клетки по типу апоптоза с накоплением эндогенных флогенов

в форме телец апоптоза. Согласно филогенетической теории общей патологии, при замыкании сосудисто-сердечной системы, при образовании большого круга кровообращения, произошло единение двух разных отделов артериального русла: а) филогенетически раннего, дистального отдела артериального русла — артериол мышечного типа, которые интимы не имеют и б) филогенетически более позднего проксимального отдела. Это сердце, аорта и артерии эластического типа с хорошо развитой интимой — компонентом структуры стенки артерий [24].

Согласно филогенетической теории общей патологии, интима артерий эластического типа является местом сбора и утилизации эндогенных флогогенов, экзогенных патогенов, ксенобиотиков, бактерий и вирусов из локального пула внутрисосудистой, межклеточной среды. Все их клетки эндотелия, реализуя биологическую реакцию трансцитоза, выводят в интиму, где связывают с гликозамингликанами матрикса. Освобождение флогогенов из матрикса происходит в реализации филогенетически ранними макрофагами столь же ранней биологической реакции внеклеточного пищеварения.

### **Безлигандные ЛПОНП→ЛПНП в крови, биологическая реакция трансцитоза, поглощение флогогенов оседлыми макрофагами интимы**

Прежде чем вывести из кровотока безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, их, надо физиологично денатурировать. Реализуют эту реакцию нейтрофилы; они в реакции «респираторного взрыва» нарабатывают активные формы кислорода (АФК). Предназначены они для физиологичной денатурации апоВ-100, для формирования на поверхности безлигандных ЛПНП антигенных детерминант. Далее Толл-подобные рецепторы-4, оценивая в крови молекулы белка по принципу «свой — не свой» и найдя денатурированный апоВ-100, (антигенную детерминанту) определяют ЛП как «не свой», подлежат удалению. При этом перекисное окисление ЖК (липидов) в составе ЛП, более вероятно, является просто побочным процессом.

Далее пальмитиновые ЛП подвергаются опсонизации — адсорбции на них опсонинов; они оптимизируют реакцию трансцитоза и далее реакцию фагоцитоза. Поглощают ЛП как филогенетически более ранние оседлые макрофаги интимы артерий, так и более поздно сформированные в филогенезе, клет-

ки Купфера в печени. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическую реакцию воспаления наиболее рано; еще в ПС клеток РСТ стали реализовать ранние в филогенезе оседлые макрофаги. Происходит это следующим образом:

1. Клетки монослоя эндотелия физиологично, путем биологической реакции трансцитоза выводятся из сосудистого русла в матрикс интимы артерий эластического типа безлигандные ЛПОНП→ЛПНП, комплексы антиген:антитело, липополисахариды бактерий:липополисахариды связывающий белок, ферменты, иные макромолекулы [25].

2. Филогенетически ранние оседлые макрофаги, реализуя биологическую функцию эндозеологии, утилизируют эндогенные флогогены путем биологической реакции воспаления. Оседлые макрофаги секретируют в интиму протеолитические ферменты — металлопротеиназы; в активном центре фермента содержатся ион  $Zn^{++}$ . Протеиназы подвергают гликозаминогликаны матрикса протеолизу вместе со связанными ими пальмитиновыми ЛПОНП→ЛПНП; далее макрофаги поглощают все флогогены вместе с протеогликанами матрикса.

3. Для поглощения гидролизата, макрофаги используют сквенджер-рецепторы, рецепторы мусорщики. Клетки активно гидролизуют в лизосомах, пероксисомах все липиды, включая ТГ, ФЛ, моно-ЭХС и поли-ЭХС, поддерживая «чистоту» интимы артерий эластического типа и внутрисосудистого пула межклеточной среды. Затем гладкомышечные клетки мидии, изменяют свой фенотип; из сократительных становятся секреторными и, нарабатывая компоненты матрикса, восстанавливая целостность интимы [26].

Резидентных макрофагов в интиму артерий у травоядных животных немного; биодоступность для макрофагов эндогенных флогогенов является физиологично ограниченной. В филогенезе клетки эндотелия не формировали механизмы активации биологической реакции трансцитоза. Утилизация макрофагами безлигандных ЛПНП требует больших затрат энергии. Ее в форме АТФ оседлые макрофаги нарабатывают, окисляя в митохондриях ЖК, которые освобождают при гидролизе ТГ в ЛП. Полагаем, что функционально С-реактивный белок является вектором направленного переноса ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП для наработки энергии теми клетками, которые реализуют биологическую реакцию воспаления.

Активатором биологической реакции трансцитоза через монослой эндотелия, на поздних ступенях

филогенеза, с уровня организма, является: повышение артериального давления (АД) в проксимальном отделе артериального русла, в артериях эластического типа и гидравлическое продавливание везикул с переносимыми в них ЛП по пути эндоцитоз + экзоцитоз = трансцитоз [27]. При накоплении во внутрисосудистом русле флогогенов пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, с уровня организма происходит повышение АД в проксимальном отделе артерий с целью активации физическим способом биологической реакции трансцитоза.

На ступенях филогенеза травоядный *Номо сариенс* стал потреблять большее количество животной пищи; содержит она и больше пальмитиновой НЖК. Это, естественно, увеличило образование в крови безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП; с утилизацией большого их количества оседлые макрофаги интимы стали не справляться. Для реализации биологической функции эндэкологии, в печени сформировались функционально специализированные клетки Купфера [28]. Сколь активно задействованы они в сборе и утилизации из внутрисосудистого пула среды безлигандных пальмитиновых ЛП, предстоит еще выяснить.

Особенностью клеток Купфера является то, что в них анатомически и функционально преодолены те «преграды», которые обусловили низкую биодоступность эндогенных флогогенов для поглощения их оседлыми макрофагами интимы артерий. Для этого венозные сосуды портальной системы печени формируют широкие синусоиды [29]; в них, под монослоем фенестрированного эндотелия, сформировались пространства Диссе, которых оседлые макрофаги, клетки Купфера, напрямую омывает кровь; сквенджер-рецепторы клеток Купфера свободно связывают и поглощают пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. В клетках Купфера нет необходимости: в биологической реакции трансцитоза; в реализации биологической реакции внеклеточного пищеварения при действии металлопротеиназ. Несмотря на большие потенциальные возможности клеток Купфера печени, на ступенях филогенеза формирование их, полагаем, произошло после замкнутой системы кровообращения и оседлых макрофагов в интиме артерий. Поэтому, вероятно, оседлые макрофаги интимы продолжают быть основным местом сбора и утилизации ЛП, которые в крови не сформировали лиганд.

Безлигандными в крови могут стать не только пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП; ими могут быть и олеиновые ЛПОНП при наличии афизиологично-

го фенотипа апоЕ — E2/E2. При этом аффинность апоЕ2/В-100 лиганда и одноименно рецептора на мембране инсулин-зависимых клеток составляет не более 2–3% от активности физиологичного фенотипа E3/E3 [30].

Несмотря на то, что монослой эндотелия и гладкомышечные клетки в аорте, сонных и в бедренных артериях представлены разными фенотипами, полагаем, что все клетки мезотелия реализуют биологическую реакцию воспаления при сборе и утилизации эндогенных флогогенов, по единому алгоритму. Если в крови безлигандными становятся пальмитиновые апоЕ/апоВ-100 ЛПОНП, формируется воспалительное, деструктивное поражение интимы по типу атеротромбоза. При этом в интиме оседлые макрофаги формируют из ТГ мягкие бляшки; они склонны к разрыву и формированию атеротромбоза коронарных артерий. Безлигандные же пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП формируют в интиме бляшки по типу атероматоза [31].

Обосновано полагать, что формирование системы сбора и утилизации эндогенных флогогенов из локального внутрисосудистого пула межклеточной среды произошло при потреблении животными преимущественно растительной пищи. При этом формирование безлигандных пальмитиновых ЛПОНП в течение миллионов лет было малым и проблем с утилизацией их небольшим числом оседлых макрофагов интимы артерий не было.

Когда же на ступенях филогенеза при большем потреблении травоядными животной пищи, оседлых макрофагов в интиме, стало недостаточно для утилизации безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. В этих условиях оседлые макрофаги стали синтезировать и секретировать гуморальные медиаторы — хемоаттрактанты. Хемокины (хемотаксические цитокины) — провоспалительные цитокины, инициируют перемещение моноцитов в тканях по градиенту концентрации. Секретируя хемоаттрактанты, оседлые макрофаги привлекают в интиму из кровотока «рекрутов», моноцитов гематогенного происхождения.

Моноциты, привлеченные действием хемокинов, *per diapedesis* выходят из внутрисосудистого русла в межклеточную среду интимы. В течение нескольких дней они, проходя первоначальную специализацию, становятся моноцитами→макрофагами и начинают утилизировать *in situ* безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. Создается впечатление, что за столь краткий период первичной специализации *in situ* (несколько дней)

моноциты→макрофаги овладевают не всеми специфическими функциями; в частности, они не экспрессируют в лизосомах гидролазу поли-ЭХС, не могут освободить ПНЖК из неполярной формы поли-ЭХС; они не могут гидролизовать поли-ЭХС [32]. В полной мере функциональная несостоятельность филогенетически поздних моноцитов→макрофагов, по сравнению с филогенетически ранними оседлыми макрофагами — это третий этиологический фактор атероматоза — формирования пенистых клеток (лаброцитов) [33]. Наполнены они, главным образом, поли-ЭХС; гибель их по типу некроза и формирует поражение интимы по типу атероматоза и атеротромбоза.

Согласно филогенетической теории общей патологии, афизиологичное влияние факторов внешней среды, избыточно содержание в пище травоядных животных плотоядных ХС и пальмитиновой НЖК — основные факторы в патогенезе атеросклероза и атероматоза. Действуют оба фактора однонаправленно и в одном месте, инициируя образование в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП. При высоком содержании в пище ХС и пальмитиновой НЖК:

- монослой полярных липидов (фосфатидилхолин+ХС) с высоким содержанием ХС, который в ЛПОНП покрывает ТГ, по сути, разобщает фермент в гидрофильной среде кровотока и субстрат — гидрофобные ТГ в ЛПОНП;

- наличие между ними малопроницаемого монослоя с высоким содержанием ХС блокирует биодоступность ТГ — субстрата для гидролиза ферментом.

И даже при физиологичном содержании полярного ХС в монослое фосфатидилхолин+ХС в ЛПОНП, пальмитиновые ТГ являются явно не оптимальным субстратом для гидролиза при действии посгепапиновой ЛПЛ1 [34]. Результатом нарушения липолиза, становится не принятие апоВ-100 специфичной конформации и не выставление на поверхность пальмитиновых ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганда. Результатом нарушения утилизация пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в биологической функции воспаления и является атероматоз интимы артерий.

### **Филогенетическая теория общей патологии, профилактика атеросклероза и атероматоза**

С позиций филогенетической теории общей патологии, этиологическими факторами атеросклероза и атероматоза, формирование которых отдельно,

с разницей в миллионы лет, произошло на ступенях филогенеза, являются:

- клетки травоядных животных поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе апоВ-100 ЛПНП во вторую очередь, после поглощения МЖК+НЖК+ННЖК; нарушение поглощения клетками МЖК+НЖК+ННЖК блокирует поглощение клетками ПНЖК; этого не бывает у плотоядных животных;

- травоядные животные, *Homo sapiens* не могут превратить экзогенную пальмитиновую НЖК в олеиновую МЖК; *in vivo* формируется энергетически малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК с дефицитом АТФ;

- неполноценная функция поздних в филогенезе моноцитов→макрофагов; они не могут полностью утилизировать безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, не в силах гидролизовать поли-ЭХС.

Патогенетическим, инициирующим фактором атеросклероза и атероматоза является неблагоприятное влияние внешней среды, нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). Выражено оно в афизиологично высоком потреблении травоядными животными и человеком плотоядной, мясной пищи с высоким содержанием пальмитиновой НЖК и ХС.

Ключевой этап патогенеза атеросклероза — формирование в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП; одновременно это приводит к нарушению биологических функций: а) как утилизировать *in vivo* массу безлигандных пальмитиновых ЛПОНП; это патогенетическая основа атероматоза б) как клеткам продолжить функцию если невозможно поглощать из межклеточной среды столь необходимые ПНЖК; это основа атеросклероза.

Чтобы снизить частоту ИБС, инфаркта миокарда, уменьшить летальность и увеличить продолжительность жизни человека, необходима первичная профилактика — устранить неблагоприятный фактор влияния внешней среды, избыточное количество животной пищи, поедаемой филогенетически травоядными животными и человеком. Необходимо ограничить в пище говядину, продукты из жирного коровьего молока, сыр, сметану, сливочный жир и иные жиры животного происхождения. В них наиболее высоко содержание пальмитиновой НЖК, ХС и пальмитиновых ТГ [35].

В плане понижения количества потребляемой животной пищи, уменьшить поедание свинины

и баранины, оставить мясо птицы и яйца птиц; только они содержат арахидоновую ПНЖК в форме поли-ЭХС. Это необходимо для пациентов, которые не едят рыбу. Обязательной заменой говядине является рыба холодных морей. Основу профилактики атеросклероза составляет когнитивная функция коры головного мозга и, согласно китайскому принципу похудения — «маленькая тарелка»; худеть надо начинать с головы [36].

Основной субстрат питания всех травоядных и человека составляют углеводы; из них инсулин-зависимые клетки при действии инсулина всю синтезированную из глюкозы *in situ de novo* пальмитиновую НЖК превращают в олеиновую МЖК. Именно ее митохондрии клеток окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции, с высокой эффективностью. *In vivo* инсулин формирует физиологично оптимальный олеиновый вариант метаболизма ЖК и обеспечивает высокие кинетические параметры организма [37, 38].

Количество потребляемой пищи, при сохранении ее разнообразия, важно снизить, поддерживая массу тела ближе к нижней границе физиологичных значений. Дополнить нормализацию массы тела постоянным, оптимальным уровнем физической активности, биологической функцией локомоции и когнитивной биологической функции. В первичной профилактике атеросклероза и атероматоза места для фармпрепаратов нет. Статины — патогенетически обоснованное средство вторичной профилактики атеросклероза и атероматоза и то в малых дозах. Физико-химически действие статинов не может быть выражено эффективным; существенно понизить содержание ХС в монослое липидов в составе ЛПОНП невозможно. Если у кого-то из пациентов статины выражено понижают ХС, происходит это за счет иных фракций ХС и на грани токсичного действия при высокой способности биологической реакции компенсации.

Филогенетическая теория общей патологии устранила дуализм в патогенезе атеросклероза; она объединила в афизиологичном действии факторов внешней среды два параметра: избыточное количество в пище НЖК и ХС. Формируется единая теория атеросклероза и атероматоза. У большинства пациентов вне генетических нарушений нельзя допускать образования в крови травоядных безлигандных пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП. Осуществим это — не будет ни атеросклероза, ни атероматоза. Иного для профилактики атероматоза и атеросклероза, в нарушение биологической

функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, предложить просто невозможно.

На этом, в понимании причин высокой смертности *Homo sapiens* от сердечнососудистых заболеваний при действии неблагоприятных факторов внешней среды, по причине коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда во многих странах мира, можно и остановиться. Надо организовать эффективную профилактику атеросклероза и атероматоза на основе, изложенной еще в Библии, диеты Святого Петра. Все новое — это хорошо забытое старое. И после этого приступить к пониманию более сложных вопросов этиологии и патогенеза генетически обусловленных форм ГЛП, вторичного атеросклероза и атероматоза. *Tertium non datur*.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Литература

1. Titov V.N., Osipov G.A., Tararak E.M., Godkov M.A.. Fatty acids tissue in the carotid arteries and atheroma lipid stains. Unity of the pathogenesis of atherosclerosis syndrome and its symptoms — atheromatosis of the intima of the arteries. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya yterapiya*. 2015; 59 (3): 4–17. Russian (Титов В.Н., Осипов Г.Ф., Тарарак Е.М., Годков М.Ф. Жирные кислоты ткани сонных артерий в области атером и липидных пятен. Единение патогенеза синдрома атеросклероза и его симптома — атероматоза интимы артерий. *Патол. физиология и эксп. терапия*. 2015; 59 (3): 4–17.)
2. Dombrowskiy AL, Sergienko IV, Rvacheva AV, et al. Influence atrvastatinom therapy at different doses on endothelial progenitor cells and angiogenesis factors in patients with coronary heart disease. *Atherosclerоз i dislipidemii*. 2015; 2: 56–68. Russian (Домбровский А.Л., Сергиенко И.В., Рвачева А.В. и др. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015; 2: 56–68).
3. Titov VN. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. *Diabetes. INFRA-M*. М. 2014. 222 p. Russian (Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет. ИНФРА-М*. М. 2014. 222 с).
4. Musunuru K, Kathiresan S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 579–85.
5. Nurnberg ST, Zhang H, Hand NJ, et al. From Loci to Biology: Functional Genomics of Genome-Wide Association for Coronary Disease. *Circ Res*. 2016; 118 (4): 586–606.
6. Whitman SC, Hazen SL, Miller DB, et al. Modification of type III VLDL, their remnants, and VLDL from ApoE-knockout mice

- by p-hydroxyphenylacetaldehyde, a product of myeloperoxidase activity, causes marked cholesteryl ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19 (5): 1238–49.
7. Stachowicz A, Olszanecki R, Suski M, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase activation by Alda-1 inhibits atherosclerosis and attenuates hepatic steatosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (6): e001329.
  8. Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, 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.
  9. Titov VN, Rogkova TA, Amelushkina VA. Fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, and insulin (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment foundations). *M. INFRA-M.* 2015. 197 p. Russian (Титов В.Н. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М. ИНФРА. 2016. 197 с).
  10. Sanders T, Berry S, Miller GJ. Influence of triacylglycerol structure on the postprandial response of factor VII to stearic acid-rich fats. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77 (4): 777–82.
  11. Titov VN, Lisizin DM. Fatty acid. Physical chemistry, biology and medicine. М. — Tver': OOO «Izdatel'snvo «Триада». 2006. 672 p. Russian (Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М. — Тверь: OOO «Издательство «Триада». 2006. 672 с).
  12. Anand SS, Hawkes C, de Souza RJ, et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *JACC.* 2015; 66 (14): 1590–614.
  13. Nielsen S, Karpe F. Determinants of VLDL-triglycerides production. *Curr Opin Lipidol.* 2012; 23 (4): 321–6.
  14. Wildgruber M, Swirski FK, Zernecke A. Molecular imaging of inflammation in atherosclerosis. *Theranostics.* 2013; 3 (11): 865–84.
  15. Gentek R, Molawi K, Sieweke MH. Tissue macrophage identity and self-renewal. *Immunol Rev.* 2014; 262 (1): 56–73.
  16. Riccioni G, Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol.* 2012; 9 (3): 305–17.
  17. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation.* 1997; 96 (9): 2802–7.
  18. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 531–4.
  19. Shaikh SR, Kinnun JJ, Leng X, et al. How polyunsaturated fatty acids modify molecular organization in membranes: insight from NMR studies of model systems. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1848 (1 Pt B): 211–9.
  20. Qi K, Seo T, Jiang Z, et al. Triglycerides in fish oil affect the blood clearance of lipid emulsions containing long- and medium-chain triglycerides in mice. *J Nutr.* 2006; 136 (11): 2766–72.
  21. Abramov VV, Ershov OV, Filatenkov EV. Patterns of migration and circulation of immune cells: fundamental and applied aspects. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2007; 127 (3): 257–66. Russian (Абрамов В.В., Ершов О.В., Филатенков Е.В. Закономерности миграции и циркуляции иммунокомпетентных клеток: фундаментальные и прикладные аспекты. Успехи современной биологии. 2007; 127 (3): 257–66).
  22. Dushkin M.I. Macrophage / foam cells as an attribute of inflammation: mechanisms of formation and functional role. *Biokhimiya.* 2012; 77 (4): 419–32. Russian (Душкин М.И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль. Биохимия. 2012; 77 (4): 419–32).
  23. Zenkov NK, Chechushkov AV, Kozhin PM, et al. Macrophage and mycobacterium: war without beginning or end. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2015; 135 (6): 554–74. Russian (Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Макрофаг и микобактерия: война без начала и конца. Успехи современной биологии. 2015; 135 (6): 554–74).
  24. Shapiro MD, Fazio S. From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 732–49.
  25. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 653–67.
  26. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 547–63.
  27. Nguyen-Lefebvre AT, Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function. *J Enzymol Metab.* 2015; 1 (1): 101–15.
  28. Knolle PA, Wohlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Mol Immunol.* 2016; 13 (3): 347–53.
  29. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. Microdomains, Inflammation, and Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 679–91.
  30. Maeda S, Nakanishi S, Yoneda M, et al. Associations between small dense LDL, HDL subfractions (HDL2, HDL3) and risk of atherosclerosis in Japanese-Americans. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19 (5): 444–52.
  31. Bie J, Zhao B, Marqueen KE, et al. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase attenuates hepatic lipid accumulation and also improves



- glucose tolerance in *ob/ob* mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 302 (10): E1283–91.
32. Yuan Q, Bie J, Wang J, et al. Cooperation between hepatic cholesteryl ester hydrolase and scavenger receptor BI for hydrolysis of HDL–CE. *J Lipid Res.* 2013; 54 (11): 3078–84.
33. Pedersen TR. The Success Story of LDL Cholesterol Lowering. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 721–31.
34. Domanski MJ, Fuster V, Diaz-Mitoma F, et al. Next Steps in Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Rationale for and Design of the ECAD Trial. *JACC* 2015; 66 (16): 1828–36.
35. Titov VN. Based on primary prevention of atherosclerosis. *Klinicheskaya medizina.* 2014; 12:19–29. Russian (Титов В.Н. Основы первичной профилактики атеросклероза. *Клиническая медицина.* 2014; 12: 19–29).
36. Shnol S.E Physical and chemical factors of biological evolution. М. Nauka, 1979. Russian (Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М. Наука, 1979).
37. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 3: CD008226.
38. Paynter NP, Ridker PM, Chasman DI. Are Genetic Tests for Atherosclerosis Ready for Routine Clinical Use? *Circ Res.* 2016; 118 (4): 607–19.