

КАКИМ ОБРАЗОМ ИЗБЫТОК В ПИЩЕ ПАЛЬМИТИНОВОЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ ИНИЦИИРУЕТ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЮ, ПОВЫШАЕТ ХОЛЕСТЕРИН ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, ЗАПУСКАЕТ АТЕРОСКЛЕРОЗ И ФОРМИРУЕТ АТЕРОМАТОЗ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва

В филогенезе первыми перенос к клеткам всех жирных кислот (ЖК) реализуют липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Позже ненасыщенные и полиеновые ЖК (ПНЖК) к клетке переносят ЛП низкой плотности (ЛПНП). Инсулин-независимые клетки поглощают пальмитиновую насыщенную ЖК (НЖК), олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) и одноименные триглицериды (ТГ) в ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Гепатоциты отдельно секретируют пальмитиновые, олеиновые и линолевые ЛПОНП. В крови при гидролизе ТГ клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; в ЛПНП они не превращаются. В линолевые ЛПОНП из ЛПВП при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина, переходят ПНЖК в форме полиэфиров холестерина (ХС). Они превращают ЛПОНП в одноименные ЛПНП; клетки поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза. Физиологично количество олеиновых ЛПОНП всегда больше пальмитиновых ЛПОНП. При синдроме инсулинорезистентности (ИР) синтезированная из глюкозы de novo пальмитиновая НЖК в олеиновую МЖК не превращается. Гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, количество которых превосходит олеиновые ЛПОНП. При медленном гидролизе в крови основная масса пальмитиновых ЛПОНП становится пальмитиновыми ЛПНП. Это они инициируют гиперлипидемию, повышают содержание ХС-ЛПНП, понижают ХС-ЛПВП, уменьшают биодоступность для клеток ПНЖК, запускают развитие атеросклероза и формирование атероматоза в интима артерий. Афизиологичное влияние избытка in vivo пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ не может быть устранено при увеличении содержания в пище ω-3 ПНЖК и действии статинов. Все это рационально использовать при профилактике ГЛП, атеросклероза, атероматоза коронарных артерий, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Ключевые слова: липопротеины очень низкой плотности; пальмитиновая жирная кислота; белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина; инсулинорезистентность.

Для цитирования: Рожкова Т.А. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Кухарчук В.В. Каким образом избыток в пище пальмитиновой жирной кислоты инициирует гипертриглицеридемию, повышает холестерин липопротеинов низкой плотности, запускает атеросклероз и формирует атероматоз. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (6): 330-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-330-338>

Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kuharchuk V.V.

HOW SURPLUS OF PALMITIC FATTY ACID IN FOOD INITIATES HYPERTRIGLYCERIDEMIA, INCREASES CHOLESTEROL OF LOW DENSITY LIPOPROTEINS, TRIGGERS ATHEROSCLEROSIS AND DEVELOPS ATHEROMATOSIS

The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

In phylogenesis, the first transfer of all fatty acids to cells is implemented by high density lipoproteins. Later, unsaturated and polyene fatty acids are transferred to cell by low density lipoproteins. The insulin-depended cells absorb palmitic saturated fatty acid, oleic mono-unsaturated fatty acid and of the same name triglycerides in very low density lipoproteins. The hepatocytes secrete palmitic, oleic and linoleic very low density lipoproteins separately. In blood, under hydrolysis of triglycerides, cells absorb ligand palmitic and oleic very low density lipoproteins by force of apoE/B-100 endocytosis; they are not transformed into low density lipoproteins. The palmitic saturated fatty acids in the form of polyether of cholesterol turn into linoleic very low density lipoproteins from high density lipoproteins at impact of protein transferring polyene ethers of cholesterol. They transform very low density lipoproteins into low density lipoproteins of the same name; the cells absorb them by force of apoE/B-100 endocytosis. In physiological sense, amount of oleic very low density lipoproteins are always more than palmitic of very low density lipoproteins. Under syndrome of insulin-resistance there is no transformation of palmitic saturated fatty acid synthesized from glucose in vivo into oleic mono-saturated fatty acid. The hepatocytes secrete into blood mainly palmitic very low density lipoproteins which amount exceeds oleic very low density lipoproteins. Under slow hydrolysis in blood, main mass of palmitic very low density lipoproteins becomes palmitic low density lipoproteins. These very lipoproteins initiate hyperlipidemia, increase content of cholesterol of cholesterol-low density lipoproteins, lower cholesterol-high density lipoproteins, decrease bio-availability of polyene fatty acids for cells, trigger development of atherosclerosis and formation of atheromatosis in intima of arteries. The aphysiologic effect of surplus of palmitic saturated fatty acid in vivo and triglycerides of the same name can't be eliminated under increasing of content of ω-3 polyene fatty acids in food and effect of statines. All this is to be rationally applied in prevention of hypertriglyceridemia, atherosclerosis, atheromatosis of coronary arteries, ischemic heart disease and myocardium infarction.

Key words: very low density lipoproteins; palmitic fatty acid; protein transferring polyene ethers of cholesterol; insulin-resistance.

For citation: Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kuharchuk V.V. How surplus of palmitic fatty acid in food initiates hypertriglyceridemia, increases cholesterol of low density lipoproteins, triggers atherosclerosis and develops atheromatosis *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (6): 330-338. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-330-338>*

For correspondence: Rozhkova T.A., candidate of medical sciences, researcher of the department of age problems of cardiovascular diseases. e-mail: rozhkova.ta@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 01.06.2016
Accepted 15.06.2016

Введение. Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, болезнь – состояние организма, при котором нет возможности физиологично реализовать *in vivo* биологические функции и реакции. Нарушения, которые *in vivo* инициируют болезнь, это: 1) афизиологичная реализация биологической функции трофологии, питания; 2) нарушение биологической функции гомеостаза, в первую очередь дефицит *in vivo* энергии для реализации всех процессов метаболизма; 3) патология биологической функции эндозкологии; 4) неоптимально низкая активность биологической функции адаптации, включая противостояние действию афизиологичных факторов внешней среды; 5) невозможность реализовать биологическую функцию продолжения вида; 6) афизиологичное осуществление биологической функции локомоции и 7) патология когнитивной функции, функции интеллекта [1].

Независимо от этиологических факторов в патогенезе болезни, особенно при метаболических пандемиях, болезнях цивилизации, всегда в первую очередь формируются недостаток *in vivo* энергии, наработка АТФ [2]. Это реализовано в снижении способности организма противостоять действию этиологических факторов, экзогенных патогенов и эндогенных флогогенов – активаторов биологической функции эндозкологии, биологической реакции воспаления. Наиболее часто эндогенными флогогенами *in vivo* становятся продукты деструкции клеток и макромолекул белка. Можно согласиться с тем, что наиболее часто болезнь становится результатом нарушения взаимоотношения биохимических и физиологичных процессов *in vivo* (нарушения метаболизма) и *in vitro* – взаимоотношения организма с внешней средой [3, 4].

Согласно филогенетической теории общей патологии, этиологические основы эндогенных афизиологичных процессов миллионами лет формируются на ступенях филогенеза параллельно со становлением каждой из биологических функций и реакций. Формирование патологии происходит и в процессе совершенствования биологических функций и реакций на более поздних ступенях филогенеза при регуляции метаболизма на разных уровнях: аутокринном (клеточном) уровне; в паракринно регулируемых сообществах клеток, в органах; на уровне организма в целом. На каждом этапе механизмы регуляции метаболизма и физиологичных функций различны и не всегда между собой функционально в полной мере сочетаются [5].

Избыточное содержание в пище пальмитиновой насыщенной ЖК – афизиологичное воздействие внешней среды. Согласно филогенетической теории общей патологии, если неинфекционное заболевание распространено в популяции с частотой более 5–7%, основой этиологии его служит афизиологичное воздействие

факторов внешней среды. В последние годы все большее число авторов в развитии гиперлиппротеинемии (ГЛП), высокого содержания спирта холестерина (ХС) в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП), в патогенезе атеросклероза и формировании атероматоза интимы артерий особое значение придают избытку в пище насыщенных жирных кислот (НЖК), в первую очередь С16:0 пальмитиновой НЖК [6–8].

Каждая животная клетка с уровня самых ранних предшественников бактерий архей может из уксусной кислоты (С2), из активированной ее формы, ацетил-КоА без промежуточных продуктов синтезировать пальмитиновую НЖК; температура плавления ее 63°C. Для архей, которые жили миллионами лет ранее в воде при температуре изоволюметрического интервала воды (36–42°C), пальмитиновая НЖК обеспечивала стабильность плазматической мембраны клеток. В течение последующих миллионов лет температура мирового океана снизилась; высокое содержание пальмитиновой НЖК *in vivo* стало не оптимальным. Клетки начали превращать пальмитиновую НЖК в более длинные, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с более низкой температурой плавления. Однако изменить что-либо в цикле Линнена, в синтезе С2 ацетат → С16:0 пальмитиновая НЖК, согласно методологическим приемам биологической преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, практически невозможно.

От самых ранних предшественников клеток – от архей, более поздние клетки присвоили: митохондрии с их геномом; гидрофобные рафты плазматической мембраны клеток с CD36-рецепторами – механизмами эффективного поглощения неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК); семейство белков цитоплазмы, которые быстро активно переносят НЭЖК от рафтов клеточной мембраны к митохондриям. Все животные клетки из экзогенной глюкозы способны синтезировать только пальмитиновую НЖК; во всех глицерофосфолипидах (ФЛ) в позиции sn-1 этерифицирована пальмитиновая НЖК. Трудности поглощения митохондриями пальмитиновой НЖК привели к формированию во внутренней мембране специфического транспортера карнитин-пальмитоил-ацилтрансфераза [9, 10].

Несмотря на важное физиологичное значение пальмитиновой НЖК, содержание ее в тканях морских теплокровных животных и холоднокровных рыб не превышает 13% общего количества ЖК. При питании в учреждениях типа *fast food* содержание пальмитиновой НЖК в пище составляет ≈ 40%; доходя порой до 60% всего количества ЖК, при нулевой концентрации ω-6 С20:4 арахидоновой (арахи) и ω-3 С20:5 эйкозапентаеновой (эйкоза) полиеновых жирных кислот (ПНЖК). Содержание пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ТГ наиболее высоко в мясе говядины и продуктах из жир-

ного коровьего молока. В твердых сортах маргарина высоко содержание афизиологичных транс-форм МЖК и ННЖК; транс-формы ЖК столь же афизиологичны в реакциях метаболизма, как и пальмитиновая НЖК [11].

Липиды – это ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. ХС – не липид: это циклический, одноатомный, вторичный спирт. Однако, когда он формирует эфирную связь с ЖК, ХС становится компонентом липидов. Согласно физической химии, все эфиры называют по имени спирта; поэтому все эфиры ЖК – это эфиры холестерина (ЭХС). При этом моноеновый ЭХС (моно-ЭХС) как холестерололеат – это неполярная форма спирта ХС, а холестероларахидонат – неполярная форма арахид-ПНЖК. Функционально моно-ЭХС и поли-ЭХС выражены разные.

ХС синтезирует каждая животная клетка *quantum sates*; ни одной из них экзогенный ХС не нужен. ХС в ЛП – это ЖК в неполярной форме со спиртом ХС. Содержание ХС-ЛПНП равно концентрации в плазме крови ПНЖК. Чем выше ХС-ЛПНП, тем больше ПНЖК в форме поли-ЭХС не могут поглотить клетки путем апоВ-100 эндоцитоза; тем в большей мере выражен дефицит в клетках ПНЖК. Это и составляет основу патогенеза атеросклероза и формирования атероматоза артерий эластического типа.

Становление в филогенезе переноса ЖК последовательно в липопротеинах высокой, низкой и очень низкой плотности. Становление в филогенезе *in vivo* системы липопротеинов (ЛП) претерпело несколько этапов. На первом этапе миллионы лет ЖК в межклеточной среде паракринных сообществ (ПС) к клеткам доставлял один аполипопротеин (апоА-I), точнее – сформированные им ЛП высокой плотности (ЛПВП). Филогенетически ранний, неспециализированный апоА-I способен связать небольшое количество и только полярных липидов (ФЛ и дилипиды). ЛПВП одновременно переносят экзогенные и эндогенные ЖК, включая НЖК + МЖК + ННЖК + ПНЖК; клетки всех ПС поглощают ЖК пассивно путем перезтерификации между ФЛ. Со временем переноса и пассивного поглощения клетками ЖК стало недостаточно. Первым в филогенезе произошло формирование переноса к клеткам НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных липидов при активном поглощении их клетками [12].

При последующем становлении системы ЛП клетки стали синтезировать иные апо – апоВ; они связывают и переносят ЖК в неполярных липидах, в форме эфиров со спиртом глицерином (ТГ) и эфиров со спиртом ХС (ЭХС). От энтероцитов ко всем клеткам апоА-I в ЛПВП продолжает переносить ПНЖК и часть ННЖК в полярных ФЛ. Одновременно новый апоВ-48 в ХМ стал переносить основную массу НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ к гепатоцитам, а далее – в апоВ-100 ЛП в ЛПНП ко всем клеткам. При этом клетки стали поглощать неполярные ТГ активно путем апоВ-100 эндоцитоза. Так в филогенезе сформировалось активное поглощение клетки НЖК + МЖК + ННЖК; поглощение ПНЖК еще долго оставалось пассивным путем перезтерификации ЖК по пулу ФЛ ЛПВП ↔ ФЛ клетки. Позже на ступенях филогенеза клетки сформировали и активное поглощение ПНЖК.

Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, активное поглощение клетками ПНЖК произошло по образу ранее сформированного активного поглощения ЖК путем апоВ-100-

эндоцитоза. Этим путем клетки поглощают НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ; ЛПВП переносят ПНЖК в полярных ФЛ. Для активного поглощения клетками ПНЖК их требуется перезтерифицировать из полярных эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС.

Для этого гепатоциты стали синтезировать фермент аминифосфолипид-холестерин-ацилтрансферазу. При действии фермента в ЛПВП происходит образование поли-ЭХС – неполярной формы арахид и эйкоза ПНЖК. Второй синтезированный и секретированный гепатоцитами белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ); в крови он стал образовывать тройственный ассоциат ЛПВП + БППЭХ + ЛПОНП. В этом комплексе ПНЖК как поли-ЭХС стали переходить из ЛПВП в линолевые ЛПОНП → ЛПНП. При этом клетки стали активно поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Так в филогенезе сформировалось активное поглощение клетками НЖК + МЖК + ННЖК в форме ТГ, а ПНЖК в поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. *In vivo* функция спиртов глицерина и ХС одинакова; они образуют ТГ для активного поглощения клетками НЖК + МЖК + ННЖК и поли-ЭХС для поглощения ПНЖК.

Через миллионы лет при становлении биологической функции локомоции – движения за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов – *in vivo* стали происходить существенные анатомические, морфологические и функциональные изменения. Сформировался костный скелет, стала замкнутой система кровообращения. В систему миллионов артериол мышечного типа – локальных перистальтических насосов в каждом из ПС клеток – к дистальному отделу артериального русла добавлен центральный насос – сердце и проксимальный отдел артериол эластического типа. На этих же ступенях филогенеза из раннего инсулиноподобного фактора роста сформировался гуморальный медиатор инсулин и образовались пулы зависимых от инсулина клеток, система инсулина. Биологическая роль инсулина – обеспечение субстратами энергии биологической функции локомоции. Это означает: а) формирование *in vivo* запаса субстратов для наработки поперечнополосатыми миоцитами достаточного для функции локомоции количества энергии; б) увеличение наработки митохондриями АТФ в единицу времени – повышение производительности митохондрий и энергообеспечения клеток.

При становлении биологической функции локомоции инсулинозависимыми клетками стали: а) поперечнополосатые скелетные миоциты; б) кардиомиоциты синцития миокарда; в) перипортальные гепатоциты; г) подкожные адипоциты; д) функциональные макрофаги – клетки Купфера. Клетки, которые зависимы от инсулина, на клеточной мембране имеют рецепторы к инсулину и глюкозные транспортеры ГЛЮТ4. Не зависят от инсулина, не имеют рецепторов и ГЛЮТ4 филогенетически ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и брюшинной клетчатки [13].

Инсулин в филогенезе начал функционировать поздно, когда регуляция глюкозы миллионами лет ранее была завершена; для инсулина в метаболизме глюкозы места не осталось. Тем более инсулин не может прямо повлиять на функцию митохондрий, которые в клетках оказываются ранними в филогенезе органеллами. И все-таки инсулин стал гормоном, который регулирует не только биологическую функцию локомоции, но оказывает влия-

яние на все биологические функции и реакции *in vivo*. Инсулин стал регулировать метаболические превращения субстратов, в первую очередь НЖК и МЖК; инициировать использование экзогенной глюкозы в синтезе гепатоцитами олеиновой МЖК; переносить к клеткам НЖК + МЖК в новых ЛП – в ЛПОНП.

Перенос НЖК + МЖК в ЛПОНП и активное поглощение зависимыми от инсулина клетками путем apoE/B-100-эндоцитоза. При формировании *in vivo* скелетной мускулатуры, функции локомоции, количество поглощаемых с пищей углеводов, экзогенных и эндогенных НЖК + МЖК, субстратов для наработки АТФ, существенно возросло. Содержание в пище НЖК + МЖК:ННЖК:ПНЖК чаще соотносится как 100:10:1. Это определено характером пищи, в которой существенно изменяется только отношение НЖК/МЖК в пуле субстратов. Несмотря на количественные различия при физиологичном и афизиологичном отношении НЖК:МЖК, вместе они всегда составляют более 80% всех ЖК. Существенно возросший пул НЖК + МЖК необходимо донести до инсулинозависимых клеток.

Для этого инсулин инициировал формирование новых ЛП – ЛПОНП. Отдельно от филогенетически ранних ЛПНП, от переноса к клеткам ПНЖК, ЛПОНП стали направленно (векторно) переносить только НЖК + МЖК к инсулинозависимым клеткам. Клетки стали поглощать их путем нового apoE/B-100-эндоцитоза. Как же *in vivo* сформировалось различие функции ранних в филогенезе ЛПНП и поздних ЛПОНП и как происходит в крови нарушенное превращение ЛПОНП → ЛПНП?

Гепатоциты поглощают экзогенные НЖК + МЖК + ННЖК в ХМ путем активного apoE/B-48-эндоцитоза [14]. Далее следует гидролиз (липолиз) экзогенных ТГ на три части, две НЭЖК из крайних sn-1 и sn-3 позиций и образование 2-моноацилглицерола (рис. 1). В зависимости от того, какая ЖК остается в составе 2-моноацилглицерола, все ТГ, а далее и ЛПОНП мы разделяем на миристиновые, пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Каждая из ЖК имеет разную стерическую пространственную форму [15].

После поглощения всех ЖК в составе ХМ гепатоциты реализуют процедуру оптимизации; они в специализированных органеллах клеток – в пероксисомах – при активности α -, β - и ω -гидролаз утилизируют афизиологичные ЖК пищи: короткоцепочечные С2–С10 ЖК; очень длинноцепочечные С24–С26; дикарбоновые ЖК; транс-формы МЖК и ННЖК; ЖК с нечетным числом атомов углерода; ЖК с разветвленными цепями углерода и ЖК с пятичленными и шестичленными кольцами в цепи.

После утилизации афизиологичных ЖК в пероксисомах без образования АТФ при наработке только калорий тепла гепатоциты этерифицируют все ЖК в состав ТГ. Локализация пальмитиновой НЖК в 2-моноацилглицериде, что характерно для продуктов из жирного коровьего молока, служит условием того, что все пальмитиновые ТГ в пальмитиновых ЛПОНП будут секретированы в кровотоки, их поглотят клетки и депонируют в липидных каплях ВЖК и адипоцитов [16, 17]. В гепатоцитах при метаболизме экзогенных ЖК происходит экспрессия только одного фермента – пальмитоил-КоА-дестуразы. Энзим превращает экзогенную С16:0 пальмитиновую НЖК в ω -7

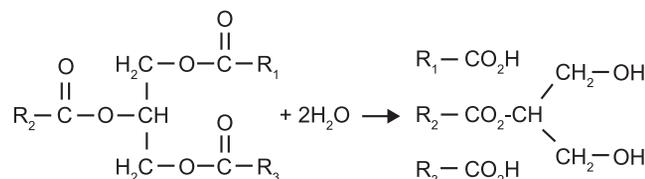


Рис. 1. Гидролиз в гепатоцитах экзогенных ТГ на три части: две НЭЖК из sn-1, sn-3 позиций и 2-моноацилглицерола.

С16:1 пальмитолеиновую МЖК; для приматов и человека она афизиологична. Сколь много пальмитиновой НЖК поступит с пищей, столько же будет депонировано в липидных каплях ВЖК и в адипоцитах [18]. Реакции, которые бы оптимизировали (понижали) в гепатоцитах содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, в филогенезе не сформировались.

Далее пропорционально содержанию ЖК в sn-2 триглицеридов происходит ресинтез экзогенных ТГ, смешение с эндогенно синтезированными ТГ из экзогенной глюкозы. Далее apoB-100 своими разными гидрофобными доменами связывает экзогенные и эндогенные ТГ с разной пространственной формой и формирует при этом отдельно пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП (рис. 2). Количество пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП и линолевых + линоленовых ЛПОНП соотносится, как $\approx 10:1$. Поскольку линоленовых ЛПОНП \approx в 10 раз меньше, чем линолевых, мы далее рассмотрим превращения в крови только пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП.

Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП не превращаются в ЛПНП; инсулинозависимые клетки поглощают их apoE/B-100-эндоцитозом. Гепатоциты секретируют в кровотоки ЛПОНП в неактивной безлигандной форме; в каждом ЛПОНП apoB-100 связал больше, чем оптимальное количество ТГ. Первым этапом превращения в крови пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится удаление (липолиз) физиологично избыточного количества ТГ [19, 20]. Происходит это при действии филогенетически поздней постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) и ее кофактора apoC-II. Постгепариновая ЛПЛ гидролизует только одну эфирную связь в ТГ в sn-1 или sn-3 глицерина с образованием диглицеридов и НЭЖК.

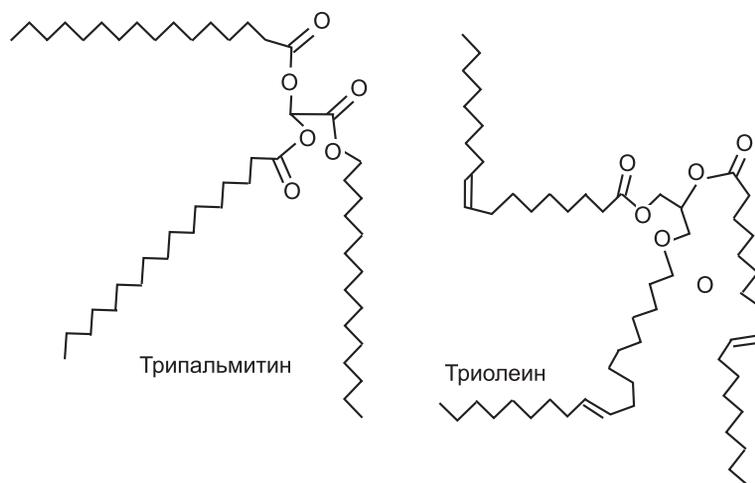


Рис. 2. Пространственная структура пальмитиновых и олеиновых ТГ, из которых apoB-100 формирует пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП.

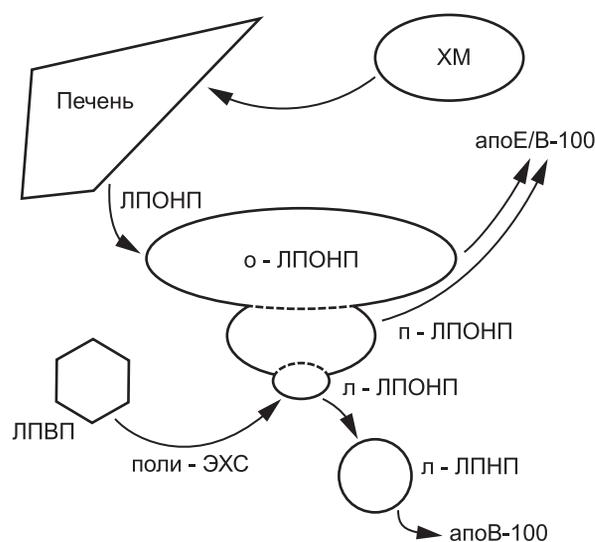


Рис. 3. Физиологичное поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП клетками apoE/B-100-эндоцитозом; переход поли-ЭХС из ЛПВП в линоленовые ЛПОНП, образование линолевых ЛПНП и поглощение путем apoB-100-эндоцитоза.

Полярные дигицириды покидают ЛПОНП, переходя в ЛПВП; освобожденные НЭЖК связывает альбумин.

Когда количество ТГ в связи с apoB-100 в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится оптимальным, apoB-100 быстро меняет конформацию, стерическую, пространственную форму, и на поверхности ЛПОНП «выходит» и формируются кооперативный apoE/B-100-лиганд. Происходит это при кооперации доменов apoB-100 и доменов apoE; только apoE имеет в составе домен-лиганд, который связывается с рецепторами. Все инсулинозависимые клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП и НЖК + МЖК. Поглотив один ЛПОНП, клетка получает ≈ 3000 ТГ, ≈ 9000 ЖК. В физиологичных условиях пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в ЛПНП по гидратированной плотности не превращаются; все зависимые от инсулина клетки физиологично поглощают ЛПОНП путем apoE/B-100-эндоцитоза (рис. 3).

Физиологично после завершения периода постпрандиальной ГЛП в крови остаются в основном линолевые ЛПОНП. Гидролиз ТГ в линоленовых ЛПОНП осуществляет филогенетически более ранний фермент – печеночная глицеролгидролаза (ПГГ) + кофактор apoC-III. Гидролиз линолевых ТГ происходит медленно; активирует его действие БППЭХ и переход полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые ЛПОНП. В крови в ассоциате линолевые ЛПОНП + БППЭХ + ЛПВП, поли-ЭХС из ЛПВП переходят в линолевые ЛПОНП. Более гидрофобные и меньшие по объему поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с apoB-100, активируют их липолиз и превращение линолевых ЛПОНП в одноименные ЛПНП.

Когда apoB-100 в линолевых ЛПНП связывает оптимальное количество поли-ЭХС, apoB-100 изменяет конформацию, стерическую форму, выставляя на поверхность apoB-100 лиганд. Клетки в лигандных, линолевых ЛПНП поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС. Содержание ХС-ЛПНП равно концентрации в ЛПНП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС: ПНЖК + ХС. Чем ниже ХС-ЛПНП в плазме крови, тем более активно клетки

поглощают ПНЖК. Клетки поддерживают в цитоплазме физиологичный уровень ПНЖК. После поглощения линолевых ЛПНП клетки гидролизуют поли-ЭХС, депонируют ПНЖК в форме ФЛ внутриклеточных мембран; спирт ХС «за ненадобностью» выводят в межклеточную среду. В среде и в плазме крови полярный ХС связывают ЛПВП. Поэтому чем ниже в плазме крови ХС-ЛПНП, чем активнее клетки поглощают ЛПНП, тем больше ХС оказывается в межклеточной среде и накапливается в составе ЛПВП, повышая ХС-ЛПВП.

Физиологично гепатоциты секретируют олеиновых ЛПОНП существенно больше, чем пальмитиновых. Все это происходит при условии, что гепатоциты секретируют олеиновых ЛПОНП больше, чем пальмитиновых, и определено тем, что для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ филогенетически ранние пальмитиновые ТГ неоптимальный субстрат. Если мы выстроим пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза (липолиза) при действии постгепариновой ЛПЛ + apoC-II, получится функциональная последовательность:

ППП → ОПП → ППО → ПОП → ООП → ООО.

С наибольшей константой скорости реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО), температура плавления ООО – 15°C . Фермент ни *in vivo*, ни *in vitro* не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), температура плавления ППП – 49°C . Константа скорости гидролиза индивидуальных ТГ уменьшается справа налево [21].

Когда гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, в которых apoB-100 связан ТГ как ОПП, ППО и ПОП, гидролиз физиологично избыточного количества ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП происходит с разной скоростью. Постгепариновая ЛПЛ + apoC-II быстро гидролизует олеиновые ТГ в одноименных ЛПОНП, превращая их в лигандные ЛПОНП. Последние поглощают инсулинозависимые клетки путем apoE/B-100-эндоцитоза. Однако у части пациентов олеиновых ЛПОНП в крови содержится много меньше, чем пальмитиновых, при схожем уровне линолевых ЛПОНП.

Преобладание в крови пальмитиновых ЛПОНП и есть основная причина длительной постпрандиальной ГЛП. Только малая доля пальмитиновых ЛПОНП формирует apoE/B-100-лиганд; только небольшую часть пальмитиновых ЛПОНП поглощают инсулинозависимые клетки путем apoE/B-100-эндоцитоза (рис. 4). Большинство пальмитиновых ЛПОНП при медленном гидролизе ТГ лиганд не выставляют; при электрофорезе ЛП они формируют промежуточные ЛПОНП между пре- β - и β -фракциями. Они и обуславливают постпрандиальную ГЛП; часто она становится постоянной. Содержание в крови пальмитиновых ЛПОНП всегда в несколько раз больше, чем линолевых. В процессе гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ + apoC-II пальмитиновые ЛПОНП медленно превращаются в безлигандные, пальмитиновые ЛПНП; apoE/B-100-лиганд они не формируют [22].

Пальмитиновые ЛПНП служат афизиологичным субстратом для печеночной глицеролгидролазы (ПГГ) + кофактор apoC-III; гидролизовать пальмитиновые ТГ в ЛПНП печеночная липаза не может [23]. Как результат этого, афизиологичные безлигандные пальмитиновые ЛПНП клетки не могут поглощать путем apoB-100-эндоцитоза. Ошибочно мнение авторов, которые полага-

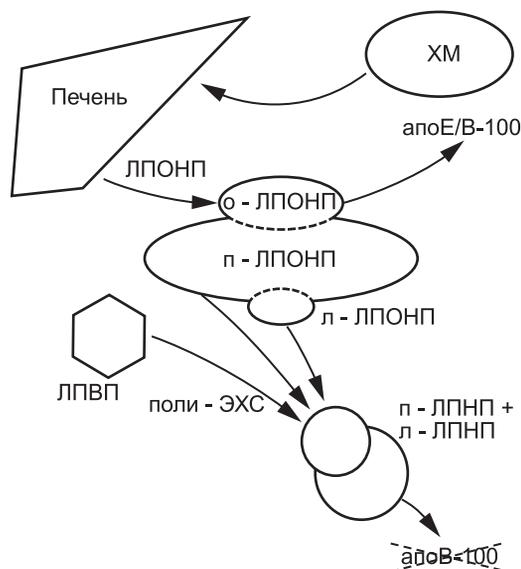


Рис. 4. Формирование пула пальмитиновых + линолевых ЛПНП, в который из ЛПВВП переходят поли-ЭХС; снижение биодоступности для клеток ПНЖК в пальмитиновых ЛПНП; по сути – "блокада" апоВ-100-эндоцитоза.

ют, что апоС-III – ингибитор гидролиза ТГ в ЛПОНП [24]. На пути поглощения ЖК у животных экзотрофов с позиций общей биологии ингибиторов быть не может. Повышение в плазме крови содержания апоС-III – компенсаторная, избытком субстрата инициированная реакция в ответ на увеличение в плазме крови содержания пальмитиновых ЛПНП, которые необходимо гидролизовать. Содержание апоС-III в плазме крови возрастает как реакция компенсации, и происходит это пропорционально накоплению в крови пальмитиновых ЛПНП, которые в принципе служат субстратом для ПГГ. В физиологических условиях образования пальмитиновых ЛПНП не происходит.

Формирование в крови линолевых ЛПНП; поглощение клетками ПНЖК путем апоВ-100-эндоцитоза. В условиях избытка пальмитиновых ЛПНП при действии БПЭХ ПНЖК в форме поли-ЭХС переходят из ЛПВВП не в физиологичный малый пул линолевых ЛПОНП → ЛПНП, а в несколько раз больший пул афизиологичных, пальмитиновых + линолевых ЛПНП. При переходе поли-ЭХС «теряются» в массе афизиологичных пальмитиновых ЛПНП; в этих условиях линолевые ЛПНП лиганды формировать не могут. Однако ПНЖК в форме поли-ЭХС повышают ХС-ЛПНП. Чем больше ПНЖК накапливается в афизиологичном пуле пальмитиновых + линолевых ЛПНП, тем выше ХС-ЛПНП.

Можно полагать, что оптимальным субстратом для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ + апоС-II служат в первую очередь олеиновые ТГ; оптимальным субстратом для филогенетически более ранней ПГГ + апоС-III являются линолевые ТГ в одноименных ЛПОНП → ЛПНП. Липазы для оптимального гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в филогенезе не создано. Вероятно, это определено тем, что миллионы лет на ступенях филогенеза количество пальмитиновой ЖК в пуле ЖК в плазме крови было не более 15%.

Поскольку самыми малыми по размеру оказываются ТГ как ППО и ОПП, при афизиологичном липолизе

пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПНП формируют малые плотные атерогенные пальмитиновые ЛПНП. Можно ожидать позитивную корреляционную зависимость между содержанием в плазме крови малых плотных пальмитиновых ЛПНП и концентрацией апоС-III [25]. Все безлигандные, пальмитиновые ЛПНП, которые не могут активно поглотить клетки, превращаются в крови в большие эндогенные флогены. Они «замусоривают» межклеточную среду и, согласно биологической функции эндоэкологии, утилизировать их *in vivo* призваны неспецифичные фагоциты, оседлые макрофаги, которые реализуют последние этапы биологической реакции воспаления.

Однако функционально специализированные макрофаги в крови не циркулируют. Поэтому все безлигандные пальмитиновые ЛПНП будут выведены из кровотока в интиму артерий эластического типа, в пул сбора и утилизации эндогенных флогенов (биологического «мусора») из пула внутрисосудистой межклеточной среды. Однако афизиологичные пальмитиновые ЛПНП остаются «своими» молекулами. Чтобы Толл-подобные рецепторы моноцитов признали их как «не свои», нейтрофилы физиологично денатурируют пальмитиновые ЛПНП путем перекисного окисления АФК. В реакции «респираторного взрыва» АФК формируют в ЛПНП афизиологичные антигенные эпитопы. Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток распознают афизиологичные эпитопы ЛПНП как «не свои» и инициируют удаление их из внутрисосудистой среды при действии системы комплемента, реализации биологической реакции опсонизации. Клетки эндотелия, реализующая позднюю в филогенезе биологическую реакцию транцитоза, выводят опсонизированные пальмитиновые ЛПНП в интиму артерий. Протеоглики матрикса интимы связывают пальмитиновые ЛПНП, не позволяя им возвратиться в кровь.

Секретируя в интиму металлопротеиназы и реализуя раннюю в филогенезе биологическую реакцию внеклеточного пищеварения, оседлые макрофаги поглощают ЛПНП вместе со всеми деградированными компонентами матрикса. Оседлые макрофаги воспринимают ЛПНП как макромолекулы белка, поглощая их путем неспецифичного фагоцитоза «скевнджер»-рецепторами, рецепторами-мусорщиками. При протеолизе в лизосомах в макромолекулах белка выявляются поли-ЭХС; гидролизовать их лизосомы не могут. Определено это тем, что оседлые макрофаги интимы артерий эластического типа филогенетически ранние. Сформировались они, когда ЖК к клеткам переносили только ЛПВВП в форме полярных ФЛ. В лизосомах филогенетически ранних оседлых макрофагов нет кислых гидролиз; гидролиз поли-ЭХС происходить не может. Одновременно часть гладкомышечных клеток меди меняют свой фенотип, из сократительных они становятся секреторными и синтезируют *de novo* протеоглики матрикса интимы.

Макрофаги накапливают поли-ЭХС в липидных каплях цитоплазмы, формируя «пенистые» клетки (лаброциты). Далее при формировании эндоплазматического стресса нарушения синтеза клетками белков пенистые клетки погибают по типу некроза. Особенностью гибели клеток по типу некроза служит то, что начинается процесс с разрыва плазматической мембраны. При этом содержимое цитоплазмы оказывается в межклеточной среде интимы, формируя очаг эндогенного воспаления. Соседние макрофаги, используя биологическую реак-

цию хемотаксиса, привлекают из крови в очаг воспаления макрофаги гематогенного происхождения. Они, реализуя биологическую реакцию *per diapidesis*, преодолевают монослой эндотелия, выходят в интиму, фагоцитируют содержимое погибших «пенистых» клеток.

Моноциты гематогенного происхождения – филогенетически более поздние и совершенные, чем оседлые макрофаги. Они гидролизуют поли-ЭХС и освобождают спирт ХС и ПНЖК; моноциты, которые функционально становятся макрофагами *in situ*, превращают ХС в холестерол-моногидрат, формируя кристаллы ХС. Атероматозная масса липидов в интима артерий состоит из частично катаболизированных ЖК с длиной С18. Если же рассмотреть расположение в них двойных связей по длине цепи, оказывается, что это частично катаболизированные эйкоза и докоза ПНЖК.

В этом суть патогенеза атеросклероза. Вместо того чтобы все экзогенные ПНЖК были использованы при синтезе активных, филогенетически ранних гуморальных медиаторов ПС клеток, их катаболизируют макрофаги. Определено это тем, что избыток в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в гепатоцитах, одноименных ЛПОИП в крови выражено понижает биодоступность для клеток ПНЖК. Вместо синтеза из них биологически активных эйкозаноидов: простаглиндинов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и резольвинов – большинство ПНЖК катаболизируют макрофаги, формируя атероматозные массы в интима артерий.

Если в межклеточной среде накапливаются афизиологичные безлигандные пальмитиновые ЛПОИП или иные безлигандные линолевые ЛПОИП при семейной гиперхолестеринемии, в артериях формируется воспалительно-деструктивное поражение интимы по типу атероматоза. Если же в плазме крови повышается концентрация апоЕ-ЛПОИП, поражение интимы артерий происходит по типу атеротромбоза при формировании мягких, богатых ТГ, склонных к разрыву бляшек. ГЛП в крови пациентов может продолжаться десятки лет при постоянном избытке в пище пальмитиновой НЖК; при этом количество образованных афизиологичных ЛПОИП может быть большим. Невозможно, чтобы все физиологично денатурированные нейтрофилами, опсонизированные компонентами комплемента, афизиологичные пальмитиновые ЛПОИП утилизировали оседлые макрофаги интимы артерий. Оседлые макрофаги – участники филогенетически ранних функциональных систем. На более поздних ступенях филогенеза они стали локальными сенсорами функции более позднего, более совершенного пула клеток моноцитарного ростка кроветворения.

Филогенетически ранние оседлые макрофаги служат по сути сенсорами активации *in vivo* биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления. Используя синтез хемоаттрактантов, оседлые макрофаги активно «засывают» моноциты из крови в очаг биологической функции воспаления. Моноциты гепатогенного происхождения *in situ* при действии факторов роста приобретают специфичные свойства функциональных макрофагов. Они запускают деструкцию («утилизации») эндогенных флогенов или экзогенных патогенов. Можно понять авторов, которые полагают, что гибель *in vivo* клеток по типу некроза, как и гибель апоптозом, является функционально запрограммированной и структурно обеспеченной. При превращении

моноцитов в макрофаги *in situ* при действии факторов роста резидентных макрофагов они становятся специализированными клетками.

Формирование в филогенезе биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления и атероматоз. При становлении биологической функции локомоции, необходимости потреблять больше пищи, потреблении животной пищи, при действии инсулина в формировании пулов инсулинозависимых клеток, в биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления произошли существенные инновации. Иницированы они и тем, что на ступенях филогенеза так и не сформировались биохимические реакции, которые призваны «контролировать» количество поступающей с пищей пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и пальмитиновых ЛПОИП. Можно полагать, что для этого в пуле инсулинозависимых клеток сформировались поздние в филогенезе, функционально совершенные фагоциты. Поскольку пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОИП формируют гепатоциты, пул филогенетически поздних фагоцитов локализован тоже в печени.

Продолжением функции резидентных макрофагов, циркулирующих моноцитов в биологической реакции воспаления стали специализированные инсулинозависимые фагоциты, клетки Купфера. На ступенях филогенеза выстраивается реализация биологической функции воспаления в форме: 1) циркулирующие нейтрофилы + 2) резидентные локальные макрофаги + 3) циркулирующие моноциты – гемопоэтические клетки + 4) инсулинозависимые клетки Купфера. Основную массу формируемых в крови безлигандных ЛПОИП поглощают и утилизируют фагоциты Купфера. Структурные и функциональные особенности клеток Купфера изложены нами ранее [26]. В то же время клетки Купфера удаляют из плазмы крови пальмитиновые ТГ не во время оптимизации в гепатоцитах экзогенных ЖК, а существенно позднее, в составе безлигандных пальмитиновых ЛПОИП.

Инсулин и превращение синтезированной инсулинозависимыми клетками пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Биологическое предназначение филогенетически позднего гуморального, гормонального медиатора инсулина – повышение образования в митохондриях АТФ в единицу времени [27, 28]. Ранее мы показали, что *in vitro* константа скорости окисления озоном (O₃) олеиновой МЖК – на несколько порядков выше, чем пальмитиновой НЖК [29]. Согласно физико-химической зависимости, инсулин инициирует превращение *in vivo* всей экзогенной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Филогенетически поздний инсулин не может повлиять на ранние превращения *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК, как и на метаболические превращения глюкозы, кроме поглощения ее клетками [30].

Инсулин активирует превращение в олеиновую НЖК всей пальмитиновой ЖК, которую инсулинозависимые клетки синтезируют из глюкозы пищи. Инсулин усиливает поглощение клетками глюкозы через GLUT4 с намерением превратить ее в олеиновую МЖК, депонировать далее МЖК как субстрат для наработки энергии, образования АТФ. В инсулинозависимых клетках гормон экспрессирует синтез двух ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Синтезированную *in situ de novo* из глюкозы пальмитиновую НЖК пальмитоил-КоА-элонгаза превращает в С18:0 стеариновую НЖК. Далее стеарил-КоА-десатураза в цепи атомов углерода формирует

двойную связь, превращая стеариновую НЖК в ω -9 C18:1 олеиновую НЖК.

Чем активнее функция инсулина, тем выше отношение эндогенных пальмитиновой НЖК/олеиновой МЖК, тем больше олеиновой ТГ гепатоциты этерифицируют в олеиновые ТГ и секретируют в кровь олеиновых ЛПОНП. В постпрандиальной ГЛП при высокой активности инсулина количество секретированных гепатоцитами олеиновых ЛПОНП существенно превышает пальмитиновые ЛПОНП. Все ЛПОНП поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. После этого в крови остаются линолевые и линоленовые ЛПОНП; последние при переходе из ЛПВП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС превращаются в одноименные ЛПНП; клетки поглощают ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

При синдроме инсулинорезистентности (ИР) пальмитиновая НЖК, синтезированная из глюкозы *in situ de novo*, в олеиновую МЖК не превращается. Гепатоциты синтезируют пальмитиновые ТГ, секретируют в кровь пальмитиновые ЛПОНП, количество которых существенно выше, чем олеиновых ЛПОНП. Что в этих условиях происходит, изложено выше. Высокое содержание в гепатоцитах экзогенной или эндогенной пальмитиновой НЖК инициирует ГЛП, повышает содержание ХС-ЛПНП, запускает развитие синдрома атеросклероза и формирование атероматоза. Заметим, что потребление с пищей избытка олеиновой МЖК тоже сформирует эндоплазматический стресс и способно сформировать ИР. Афизиологичное влияние высокого содержания *in vivo* пальмитиновой НЖК не может быть устранено ни при увеличении содержания в пище олеиновой МЖК, при менении ω -3 ПНЖК [31], а также и при действии статинов.

Для того чтобы привести в норму перенос ЖК в поздних в филогенезе ЛПОНП, важно в первую очередь устранить афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК, нормализовать количество пищи, в том числе и углеводов. Представления о переносе в инсулинозависимых ЛПОНП пальмитиновой НЖК, олеиновой МЖК и поглощении их клетками, которые изложены выше, можно использовать при формировании биологических основ профилактики ГЛП, атеросклероза, атероматоза коронарных артерий, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и нарушения кровообращения в артериях головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 2, 7–8, 11, 14–18, 20, 22–25, 28, 31 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М.: ИНФРА-М; 2014.
3. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. *Общая патология человека*. М.: Медицина; 1995.
4. Давыдовский И.В. *Проблемы причинности в медицине (этиология)*. М.: Медицина; 1962.
5. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Артериальная гипертензия*. М.: ИНФРА-М; 2015.
6. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; (3): 48–57.

9. Титов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе. Эволюционные аспекты атеросклероза. *Успехи современной биологии*. 2012; 132 (2): 181–99.
10. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2006; 26 (2): 6–14.
12. Титов В.Н. Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов. *Успехи современной биологии*. 2012; 132 (5): 506–26.
13. Титов В.Н. Инсулин: инициирование пула инсулинозависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (4): 27–40.
19. Титов В.Н, Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация апоВ-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипопротеинемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (1): 27–38.
21. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. *Патогенез*. 2013; 11 (1): 16–26.
26. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции эндозоологии. Поддержание «чистоты» межклеточной среды в паракринных сообществах клеток, органах и в организме (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (10): 27–37.
27. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. *Сахарный диабет*. М.: ИНФРА-М; 2014.
29. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9.
30. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии, олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (11): 16–26.

REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. *The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Nakamura M.T., Yudell B.E., Loo J.J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 2014; 53: 124–44.
3. Sarkisov D.S., Pal'tsev M.A., Khitrov N.K. *General Human Pathology [Obshchaya patologiya cheloveka]*. Moscow: Meditsina; 1995. (in Russian)
4. Davydovskiy I.V. *The Problem of Causality in Medicine (etiology) [Problemy prichinnosti v meditsine (etiologiya)]*. Moscow: Meditsina; 1962. (in Russian)
5. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis metabelicheskikh pandemics. Arterial hypertension [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Arterial'naya gipertoniya]. Moscow: INFRA-M; 2015. (in Russian)
6. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acid in the diet – the main reason for the increase of low density lipoprotein and atherosclerosis intima of the arteries. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012; (3): 48–57. (in Russian)
7. Varela L.M., Ortega-Gomez A., Lopez S., Abia R., Muriana F.J., Bermudez B. The effects of dietary fatty acids on the postprandial triglyceride-rich lipoprotein/apoB48 receptor axis in human monocyte/macrophage cells. *J. Nur. Biochem.* 2013; 24 (12): 2031–9.
8. Lamarche B., Couture P. Dietary fatty acids, dietary patterns, and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015; 26 (1): 42–7.
9. Titov V.N. Synthesis of saturated monoenoic, unsaturated and polyene

- fatty acids in the phylogeny. Evolutionary aspects of atherosclerosis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (2): 181–99. (in Russian)
10. Nikitin Yu.P. New fundamental and applied principles of atherogenesis. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2006; 26 (2): 6–14. (in Russian)
 11. Cheon H.G., Cho Y.S. Protection of palmitic acid-mediated lipotoxicity by arachidonic acid via channeling of palmitic acid into triglycerides in C2C12. *J. Biomed. Sci.* 2014; 21: 13–24.
 12. Titov V.N. Becoming phylogeny lipoprotein, very low density of insulin. Lipotoxicity fatty acids and lipids. Positional isomers of triglycerides. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132 (5): 506–26. (in Russian)
 13. Titov V.N. Insulin: insulin-dependent initiation of a pool of cells, targeting of triglycerides and increase the kinetic parameters of oxidation of fatty acids (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (4): 27–40. (in Russian)
 14. Savorani F., Kristensen M., Larsen F.H., Astrup A., Engelsen S.B. High throughput prediction of chylomicron triglycerides in human plasma by nuclear magnetic resonance and chemometrics. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2010; 7: 43.
 15. Nagy K., Sandoz L., Destaillets F., Schafer O. Mapping the regioisomeric distribution of fatty acids in triacylglycerols by hybrid mass spectrometry. *J. Lipid. Res.* 2013; 54 (1): 290–305.
 16. Hall W.L., Brito M.F., Huang J., Wood L.V., Filippou A., Sanders T.A. et al. An interesterified palm olein test meal decreases early-phase postprandial lipemia compared to palm olein: a randomized controlled trial. *Lipids*. 2014; 49 (9): 895–904.
 17. Filippou A., Teng K.T., Berry S.E., Sanders T.A. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68 (9): 1036–41.
 18. Tholstrup T., Hjerpsted J., Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1426–32.
 19. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. The conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoprotein and very low density. The algorithm for generating phenotypes hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (1): 27–38. (in Russian)
 20. Segrest J.P., Jones M.K., de Loof H., Dashti M. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J. Lipid. Res.* 2001; 42 (9): 1346–67.
 21. Titov V.N. Clinical biochemistry lipid-lowering therapy and the mechanisms of action of statins. *Patogenez*. 2013; 11 (1): 16–26. (in Russian)
 22. Shirakawa T., Nakajima K., Shimomura Y., Kobayashi J., Stanhope K., Havel P. et al. Comparison of the effect of post-heparin and pre-heparin lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase on remnant lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta*. 2014; 440: 193–200.
 23. Peng G., Li L., Liu Y., Pu J., Zhang S., Yu J. et al. Oleate blocks palmitate-induced abnormal lipid distribution, endoplasmic reticulum expansion and stress, and insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2011; 152 (6): 2206–18.
 24. Larsson M., Carabalo R., Ericsson M., Lookene A., Enquist P.A., Elofsson M. et al. Identification of a small molecule that stabilizes lipoprotein lipase in vitro and lowers triglycerides in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 450 (2): 1063–9.
 25. Sacks F.M. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2015; 26 (1): 56–63.
 26. Titov V.N. Formation in the phylogeny of the biological function of endoecology. Maintaining the “purity” of the intercellular environment in communities paracrine cells and organs in the body (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (10): 27–37. (in Russian)
 27. Titov V.N. Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of Metabolic Pandemics. Diabetes [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. *Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabet*]. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
 28. Yuzefovych L., Wilson G., Rachek L. Different effects of oleate vs. palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299 (6): E1096–105.
 29. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138 (11): 517–9. (in Russian)
 30. Titov V.N. Isozymes stearyl-Coenzyme A desaturase and insulin action in the light of the theory of phylogenetic atologii oleic fatty acid in the implementation of biological functions trophology and locomotion. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (11): 16–26. (in Russian)
 31. Adamson V., Cederholm T., Vessby B., Riserus U. Influence of a healthy Nordic diet on serum fatty acid composition and associations with blood lipoproteins – results from the NORDIET study. *Food Nutr. Res.* 2014; 58: 24 114.

Поступила 01.06.16

Принята к печати 15.06.16