

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Рожкова Т.А.<sup>1</sup>, Амелюшкина В.А.<sup>1</sup>, Кухарчук В.В.<sup>1</sup>, Котловский М.Ю.<sup>2</sup>, Якименко А. В.<sup>2</sup>, Курдоjak Е.В.<sup>2</sup>

### ЛИПОЛИЗ В ЛИПОПРОТЕИНАХ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ – *LOCUS MINORIS RESISTENCIA* – В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ. ПОЗИТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИЕТЫ, ПОЛИЕНОВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, СТАТИНОВ И ФИБРАТОВ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, 121552, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск

*Ингибирование гидролиза пальмитиновых и олеиновых триглицеридов (ТГ) в липопротеинах (ЛП) очень низкой плотности (ЛПОНП), медленное формирование активной конформации apoB-100, блокада образования apoE/B-100 лиганда в ЛПОНП и снижение поглощения их инсулинозависимыми клетками – причина гипертриглицеридемии (ГТГ). Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП (> 80% всех ЛПОНП) не превращаются в ЛП низкой плотности (ЛПНП). Атеросклероз – не алиментарный дефицит полиеновых жирных кислот (ПНЖК), а формирования in vivo низкой биодоступности ПНЖК для клеток в ЛПНП при высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ЛПНП. Сколь высок ХС-ЛПНП, столь же велико содержание в плазме крови ПНЖК и столь же велик дефицит их в клетках. Основу первичной профилактики атеросклероза составляет уменьшение в пище содержания пальмитиновой насыщенной ЖК, транс-форм ЖК при умеренном увеличении ПНЖК. Трудно полагать, что чуждые для организма ксенобиотики статины, фибраты, пробукол, могут проявлять in vivo биологическое, плейотропное действие. Физиологично in vivo это удел ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов: простагландин, тромбоксаны, лейкотриены и резольвины. Это производные арахидоновой, эйкозапентаеновой докозагексаеновой ПНЖК. Реально полагать, что, действуя по единому алгоритму, активируя гидролиз ТГ в ЛПОНП, все препараты в итоге нормализуют поглощение клетками ПНЖК в линолевых и линоленовых ЛПНП путем apoB-100-эндоцитоза. Атеросклероз – синдром дефицита в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот.*

**Ключевые слова:** гипертриглицеридемия; полиеновые жирные кислоты; пальмитиновая кислота; атеросклероз; статины; фибраты.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Кухарчук В.В., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдоjak Е.В. Липолиз в липопротеинах очень низкой плотности - locus minoris resistencia в патогенезе гипертриглицеридемии. Позитивное действие диеты, полиеновых жирных кислот, статинов и фибратов. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(7): 388-396. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-388-396>

Titov V.N.,<sup>1</sup> Rozhkova T.A.,<sup>1</sup> Amelyshkina V.A.,<sup>1</sup> Kukharchuk V.V.,<sup>1</sup> Kotlovsky M.Yu.,<sup>2</sup> Yakimenko A.V.,<sup>2</sup> Kurdojak E.V.<sup>2</sup>

LIPOLYSIS IN VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS - LOCUS MINORIS RESISTENTIAE – IN THE PATHOGENESIS OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA. POSITIVE EFFECTS OF DIET, POLYENIC FATTY ACIDS, STATINS AND FIBRATES

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

<sup>2</sup> Krasnoyarsk V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, Ministry of Health, Krasnoyarsk

*Inhibition of hydrolysis of palmitic and oleic triglycerides (TG) in very low density lipoproteins (VLDL), slow formation of active apoB-100 conformation, blockade of apoE/B-100 ligand formation in VLDL and their reduced uptake by insulin-dependent cells cause hypertriglyceridemia (HTG). Palmitic and oleic VLDL (>80% total VLDL) are not converted in low density lipoproteins (LDL). Atherosclerosis is not an alimentary deficiency of polyenic fatty acids (PFA), but results from low in vivo bioavailability of PFA in LDL against the background of high dietary palmitic FA and palmitic LDL. Plasma PFA content and cellular PFA deficiency are as high as LDL cholesterol (CL). Primary prevention of atherosclerosis should be based on a decrease in dietary content of palmitic saturated FA, trans FA and a moderate increase in PFA. It seems highly unlikely that the xeno-biotics statins, fibrates and probucol produce pleiotropic biological effects in vivo. These effects are brought about by phylogenetically early humoral mediators eicosanoids: prostacyclins, prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and resolvins. It is reasonable to suggest that all preparations which act according to the same algorithm activate TG hydrolysis in VLDL and normalize cellular uptake of PFA in linoleic and linolenic LDL via apoB-100 endocytosis. Atherosclerosis is a syndrome of cellular deficiency of essential polyenic FA.*

**Key words:** hypertriglyceridemia; polyenic fatty acids; palmitic acid; atherosclerosis; statins; fibrates .

**For correspondence:** Titov V. N., doctor of medical sciences, professor, Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, 121552; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**For citation:** Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyshkina V.A., Kukharchuk V.V., Kotlovsky M.Yu., Yakimenko A.V., Kurdoyak E.V. Lipolysis in very low density lipoproteins - locus minoris resistentiae – in the pathogenesis of hypertriglyceridemia. Positive effects of diet, polyenic fatty acids, statins and fibrates. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64(7): 388-396. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-388-396>

**Acknowledgment.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Received 09.08.2018  
Accepted 01.09.2018

Согласно филогенетической теории общей патологии, система липопротеинов (ЛП), формирование которой происходило с ранних ступеней филогенеза, состоит последовательно из ЛП высокой плотности (ЛПВП) + ЛП низкой плотности (ЛПНП) + ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛП предназначены для переноса в гидрофильной межклеточной среде, в лимфо-, гемолимфо- кровотоке и пассивного, активного поглощения клетками жирных кислот (ЖК) [1, 2]. Субстратом питания самых ранних, одноклеточных, экзотрофов Архей был, более вероятно, С2 – ацетат химического происхождения, циклический диацетат – С4; по сути кетоновые тела. Позже, по мере развития одноклеточных, субстратами для питания Архей стали короткоцепочечные ЖК, через миллионы лет ими стали глюкоза и длинноцепочечные ЖК С16-С20. Растения и животные синтезируют более 800 индивидуальных ЖК; в метаболизме приматов и человека их около 20 [3].

Различие физико-химических свойств ЖК определено несколькими факторами: а) длина ЖК – число атомов углерода в цепи; б) количество двойных связей (ДС) (-С = С-); в) расположение ДС по дине ЖК и г) цис- и трансконфигурация ЖК. ЖК полярные. Они формируют моно-, би-, мультислойные структуры (жидкие кристаллы), но переносить их в крови как полярные липиды не оптимально, а поглощение клетками полярных липидов – процесс медленный. Полярные ЖК не могут преодолеть в плазматической мембране клеток бислоя полярных фосфолипидов (ФЛ). Клетки поглощают полярные ЖК в ассоциации с CD36-рецептором; однако роль их в снабжении субстратами невелика. Позже в филогенезе ЛП стали переносить, а клетки поглощать ЖК в форме неполярных липидов. По строению ЛП – бислоя белок: липид; в нем специфичные липидпереносящие белки аполипопротеины (апо) связывают доменами разные по гидрофобности липиды, формируя разную структуру бислоя белок : липид: апоА-I ЛПВП из полярных липидов (ФЛ + диглицериды), апоВ-100 ЛПНП и ЛПОНП из неполярных липидов (триглицериды, ТГ + эфиры спирта холестерина, ЭХС).

*Становление в филогенезе ЛП – переноса и поглощения клетками ЖК.* Неполярные липиды формируются *in vivo* в реакции этерификации ЖК со спиртами; на ступенях филогенеза ими стали гидрофильный, трехатомный спирт глицерин и гидрофобный, одноатомный, циклический спирт холестерин. Состав ЛП включает: 1) Апо, который, связывая липиды, формирует ЛП; 2) переносимые насыщенные ЖК (НЖК) не имеют ДС; моносатуренные ЖК (МЖК) с одной ДС; ненасыщенные ЖК (ННЖК) с 2–3 ДС и полиеновые ЖК (ПНЖК) с 4–6 ДС; 3) спирт глицерин, который этерифицирует С16–С18 НЖК, МЖК и ННЖК в форму эфиров глицерина – глицеридов. Спирт ХС, который этерифицирует С20 ННЖК и ПНЖК в форму полиеновых эфиров холестерина

(поли-ЭХС). ХС-ЛПНП – это количество ХС, которым в крови этерифицированы ПНЖК; ХС-ЛПНП эквивалентно, косвенно отражает содержание в крови ПНЖК. При атеросклерозе, при снижении биодоступности для клеток ЛПНП с переносимыми ПНЖК, при ретенции (задержке) ХС-ЛПНП в межклеточной среде – в плазме крови, в клетках формируется дефицит ПНЖК. Атеросклероз, в нашем представлении, – это синдром внутриклеточного дефицита ПНЖК.

Первыми в межклеточной среде ЖК к клеткам стал переносить апоА-I и ЛПВП; связывающая способность апо низкая; он связывает и переносит ЖК в форме только полярных эфиров со спиртом глицерином: это полярные фосфолипиды (ФЛ) с ННЖК + ПНЖК и полярные диглицериды с НЖК + МЖК. Клетки поглощают ЖК из ЛПВП пассивно: это физико-химические и биохимические реакции переэтерификации между ФЛ в ЛПВП и ФЛ наружного монослоя плазматической мембраны. Далее ЖК по механизму «флип-флоп» переходят во внутренний монослой бислоя мембраны и в цитоплазму. В течение миллионов лет в филогенезе *in vivo* клетки поглощали ЖК только пассивно или активировано. Со временем в филогенезе переноса ЖК в форме полярных липидов и пассивного поглощения клетками ЖК оказалось недостаточно.

Через миллионы лет на ступенях филогенеза новые клетки – гепатоциты синтезировали изобелки апоВ-48 и апоВ-100; они-то и сформировали перенос НЖК + МЖК + ННЖК в неполярных ТГ последовательно в ЛПОНП → ЛПНП. На ранних ступенях филогенеза все ЛПОНП превращались в ЛПНП. Одновременно клетки сформировали активное поглощение лигандных ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. В течение последующих миллионов лет активное поглощение клетками НЖК + МЖК + ННЖК сочеталось с пассивным поглощением ПНЖК. Далее на основе единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, активное поглощение клетками ПНЖК сформировалось сходно с более ранним поглощением иных ЖК – активным апоВ-100-эндоцитозом. Для этого: а) в ЛПВП происходит переэтерификация ПНЖК из полярных ФЛ в неполярные поли-ЭХС; б) вновь синтезированный белок переносящий поли-эфиры холестерина (БПЭХ) формирует тройственный ассоциат ЛПВП + БПЭХ + ЛПНП; в) в нем ПНЖК в форме поли-ЭХС спонтанно, по градиенту концентрации, переходят из ЛПВП в ЛПНП, далее г) клетки поглощают ПНЖК – поли-ЭХС в составе ЛПНП. Через миллионы лет в становлении биологической функции локомоции произошло формирование последних в филогенезе ЛП – ЛПОНП. Одновременно с этим в филогенезе сформировалась система инсулина [4].

Функция локомоции – движение за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов. Это реализация новых способов добывания пищи (догонять и

убегать), миграций, перелетов для нахождения пищи и в целях продолжения вида. Биологическая роль инсулина оформилась, как обеспечение энергией биологической функции локомоции. Реализация этой функции потребовала: инициировать активность  $\beta$ -клеток и, вместо инсулиноподобного фактора роста, начать синтез и депонирование инсулина; б) «модернизации» филогенетически ранних клеток-предшественников и формирование инсулинозависимых клеток, замкнутой системы кровообращения и сердца как филогенетически позднего центрального насоса. Инсулинозависимы поперечнополосатые миоциты, симпласт кардиомиоцитов, адипоциты, перипортальные адипоциты и клетки Купфера. Это структурно, функционально совершенные филогенетически поздние оседлые макрофаги, новое поколение макрофагов, которые располагаются в частности в интима артерий эластического типа. Ранние в филогенезе висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника, в отличие от адипоцитов, рецепторов к позднему в филогенезе инсулину не имеют; функция их от действия филогенетически позднего инсулина зависит в малой мере.

Инсулинозависимые клетки, масса скелетной мускулатуры и адипоцитов стали численно доминировать *in vivo*; для реализации функции локомоции необходимо векторное, направленное снабжение клеток большим количеством субстратов для наработки энергии, окисления в митохондриях, в первую очередь НЖК + МЖК и во вторую глюкозы. С целью векторного обеспечения инсулинозависимых клеток субстратами для наработки энергии инсулин инициировал на поздних ступенях филогенеза формирование нового класса ЛП – ЛПОИП. Среди 4 субклассов ЛПОИП (пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые), которые формируют и секретируют гепатоциты, пальмитиновые и олеиновые ЛПОИП переносят к клеткам НЖК + МЖК в форме ТГ. Они-то и образовали новый, отдельный класс ЛПОИП; поглощать их стали инсулинозависимые клетки путем активного апоЕ/В-100-эндоцитоза. При этом пальмитиновые и олеиновые ЛПОИП ( $\approx 90\%$  всех ЛПОИП) в ЛПНП не превращаются. Однако, как и ранее в филогенезе, линолевые и линоленовые ЛПОИП превращаются в ЛПНП, перенося к клеткам ННЖК + ПНЖК. Все клетки поглощают ЛПНП путем сформированного ранее в филогенезе апоВ-100-эндоцитоза. При физиологической гипертриглицеридемии (ГТГ) после еды содержание в плазме крови ПНЖ + МЖК, ННЖК и ПНЖК соотносится  $\approx$  как 100 : 10 : 1. Преобладание в плазме крови олеиновых эндогенно синтезируемых ЖК, ТГ и ЛПОИП обеспечивает регуляция инсулином.

После поглощения клетками пальмитиновых + олеиновых ЛПОИП ( $\approx 90\%$  всех ЛПОИП) в крови остаются линолевые + линоленовые ЛПОИП; это  $\approx 10\%$  секретированных гепатоцитами ЛПОИП. В них БПЭХ [5], который мы предлагаем более точно называть «белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина» (БППЭХ), активирует переход из ЛПВП всех ПНЖК в форме поли-ЭХС; более гидрофобные, чем ТГ, и меньшие в размерах поли-ЭХС, активируя гидролиз ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОИП, превращают их в одноименные ЛПНП. Липолиз в линолевых и линоленовых ЛПОИП активирует печеночная липаза и кофактор апоС-III. Переход поли-ЭХС из ЛПВП служит облигатным условием гидролиза ТГ в ЛПНП, образования активной конформации апоВ-100, образования лигандных ЛПНП и поглощение клетками апоВ-100-эндоцитозом [6]. Переход

малого количества поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПВП – причина повышения ХС-ЛПНП.

Функционально более рационально, мы полагаем, заменить термин «белок, переносящий эфиры холестерина» (БПЭХ) на «белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина» (БППЭХ). В ЛПВП на ступенях филогенеза одновременно стал происходить синтез двух ЭХС: поли-ЭХС и моно-ЭХС, холестерололеат. Функционально поли-ЭХС – неполярная форма ПНЖК, этап переноса и активного поглощения клетками ПНЖК. Функционально моно-ЭХС – неполярная форма спирта ХС в реверсивном переносе его от клеток к гепатоцитам. БППЭХ переносит из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОИП только поли-ЭХС и не затрагивает моно-ЭХС. Забвение этого различия и функционально неопределенный термин БПЭХ приводит к функциональным ошибкам. Далеко не отдельные авторы связывают действие БПЭХ с реверсивным переносом моно-ЭХС из ЛПВП и, желая поддержать в крови высокий уровень ХС-ЛПВП, начинают БПЭХ ингибировать. На самом же деле авторы ингибируют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС. И не удивительно, что в протокольных исследованиях при использовании ингибиторов БППЭХ, получают негативные результаты; афизиологичное воздействие и в клинике не может быть позитивным. Столь же афизиологичны и попытки ингибировать синтез в цитозоле клеток, в эндоплазматической сети микросомальный белок, переносящий ТГ [7].

*Locus minoris resistencia формирования гипертриглицеридемии – липолиз пальмитиновых ТГ в ЛПОИП.* За миллионы лет до того, как в филогенезе произошел синтез инсулина, регуляция метаболизма глюкозы была завершена; для инсулина места не осталось. Инсулин, согласно филогенетической теории общей биологии, стал регулировать метаболизм субстратов для наработки клетками энергии, в первую очередь метаболизм ЖК и опосредованно, вторично, метаболизм глюкозы. Инсулин активирует поглощение инсулинозависимыми клетками экзогенной глюкозы через специфические глюкозные транспортеры ГЛЮТ4 с целью: а) пополнить запасы гликогена, в том числе и в перипортальных гепатоцитах; б) активировать липогенез *in situ de novo*; в) превратить всю экзогенную глюкозу вначале в пальмитиновую НЖК, далее – в олеиновую МЖК и депонировать в адипоцитах в олеиновых ТГ. Для этого инсулин экспрессирует синтез и выставление на плазматическую мембрану инсулинозависимых клеток ГЛЮТ4. Пул ВЖК сальника филогенетически является ранним, в то время как пул адипоцитов – филогенетически поздний [8]. И если пул ВЖК сальника и забрюшинной клетчатки задействован в реализации на ступенях филогенеза биологических функций трофологии, гомеостаза, биологической функции эндозоологии и функции адаптации, то пул филогенетически поздних адипоцитов предназначен для реализации одной биологической функции – функции локомоции?

Апо в ЛП переносят к клеткам только ЖК; спирты же глицерин и ХС – это «упаковочный материал»; спирты, этерифицируя ЖК, превращают их в неполярные липиды – ТГ и эфиры ХС, поли-ЭХС. После активного поглощения поли-ЭХС в ЛПНП клетка подвергает их гидролизу; ПНЖК остаются в клетке, а полярный ХС «за ненадобностью» клетки экскретируют в межклеточную среду. В ней полярный ХС связывает ЛПВП; на ранних ступенях филогенеза апоА-I ЛПВП доставляют поляр-

ный ХС к энтероцитам; последние обеспечивают его экскрецию. Когда на ступенях филогенеза количество ретроградно переносимого ХС возросло, иные апоА-I + апоА-II ЛПВП стали отвозить ХС от клеток к гепатоцитам не в форме полярного спирта, а в неполярной форме ЭХС, моно-ЭХС – холестерололеата. «ABC кассетные транспортеры» на мембране гепатоцитов поглощают ЛПВП целиком; в лизосомах их опорожняют от моно-ЭХС и выводят в кровотоки с целью продолжить реализацию биологической функции эндоекологии – поддержания «чистоты» межклеточной среды; полярный спирт ХС на аутокринном уровне служит «биологическим катаболитом».

В филогенезе ЛП задействованы в реализации разных функций; ранние, менее специализированные ЛПВП одновременно реализуют биологическую функцию трофологии, функцию гомеостаза, биологическую функцию эндоекологии и функцию адаптации при пассивном поглощении их клетками. Позже в филогенезе совместно ЛПНП + ЛПВП сформировали активное, рецепторное поглощение клетками всех ЖК. На 3-м этапе становления ЛП, при реализации биологической функции локомоции, ЛПОНП сформировались для реализации биологической функции локомоции, активное, рецепторное поглощение НЖК + МЖК только инсулинозависимыми клетками путем активного апоЕ/В-100-эндоцитоза. ГТГ без хиломикронемии (ХМ) является патологией инсулинозависимых ЛПОНП. Сахарный диабет – это патология не столько метаболизма глюкозы, сколько НЖК, наиболее часто пальмитиновой ЖК и пальмитинового варианта метаболизма ЖК, обеспечения клеток энергией в форме АТФ.

Патология физико-химических и биохимических превращений в ЛПОНП при переносе в плазме крови к клеткам формирует ГТГ без ХМ, ГЛП фенотипа II б и фенотипа (типа) IV [9]. Это – семейная комбинированная ГЛП и «чистая» ГТГ; однако подобные изменения могут развиваться и по иным причинам: а) в начальные сроки переядания; б) при гиперэстрогемии у женщин и в) приеме гормональных контрацептивов. Сочетание же ГТГ + ХМ формирует ГЛП фенотипа I и фенотипа V [10]. И если в патогенезе ГТГ фенотипов II б и IV врожденная патология апо не просматривается, при сочетании ГТГ + ХМ, этиологическим фактором оказывается наследственная патология апоЕ. При ГТГ без ХМ, фенотипе III (дислиппротеинемия) это обусловлено заменой физиологического фенотипа E3/E3 на афизиологичный E2/E2, а при ГТГ + ХМ фенотипа V – замещение физиологического фенотипа E3/E3 на афизиологичный E4/E4. Можно полагать, что более ранний в филогенезе, афизиологичный вариант – фенотип E4/E4 – причина нарушения поглощения гепатоцитами ХМ путем апоЕ/ апоВ-48. Афизиологичный фенотип же E2/E2 определяет нарушение рецепторного поглощения клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП путем активного апоЕ/В-100-эндоцитоза всеми инсулинозависимыми клетками.

Этиологический фактор ГТГ + ХМ, ГЛП фенотипа I – врожденная патология первичной структуры поздней в филогенезе постгепариновой липопропротеинлипазы (ЛПЛ), эндотелиальной ЛПЛ и/или ее кофактора апоС-II [11]. Постгепариновую ЛПЛ называют еще эндотелиальной, поскольку в период реализации биологической реакции эндотрофии при отсутствии в крови большого количества ЛПОНП фермент остается в крови. ЛПЛ + кофактор апоС-II связываются с цепями глюкозамино-

гликанов гликокаликса на поверхности эндотелия. Гепарин тучных клеток освобождает ЛПЛ из связи с гликокаликсом; это и послужило основанием термина постгепариновая ЛПЛ. Каково же формирование ГТГ + гиперХС – семейной комбинированной ГЛП при наиболее частом в популяции фенотипе II б и каково отношение частоты наследуемого фенотипа по сравнению с вторичным, приобретенным типом ГЛП II б.

*Биологическое предназначение печеночной липазы и кофактора апоС-III.* Физиологично гепатоциты секретируют пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП без активного лиганда, прелигандные; лиганда, который могут связать рецепторы плазматической мембраны клеток, на поверхности ЛПОНП нет. Это определено тем, что все ЛПОНП выходят в кровотоки функционально перегруженные ТГ. В филогенезе в линолевых и линоленовых ЛПОНП → ЛПНП, гидролиз избыточного количества ТГ в ассоциации с апоВ-100 осуществляет печеночная глицеролгидролаза (липаза) и ее кофактор апоС-III [12]. Гидролиз ТГ активируют ПНЖК, которые в форме поли-ЭХС при действии БППЭХ спонтанно, по градиенту концентрации, переходят из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП. Поли-ЭХС изменяют физико-химические свойства ЛПОНП, превращая их в одноименные ЛПНП. Когда в ассоциации с апоВ-100 остается оптимальное количество ТГ, апоВ-100 изменяет конформацию (стерическую, пространственную форму молекулы) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд; образуются лигандные ЛПНП [13]. Связывая их одноименными рецепторами, клетки поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП с переносимыми ими ПНЖК.

В реализации биологической функции локомоции гепатоциты секретируют в кровь почти на порядок большее пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, чем линолевых + линоленовых. Поскольку пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП сформировались в филогенезе позже ЛПНП, биохимические превращения их в крови активирует иная липаза – постгепариновая ЛПЛ (эндотелиальная ЛПЛ) + кофактор апоС-II. Когда в связи с апоВ-100 в ЛПОНП остается оптимальное количество пальмитиновых и олеиновых ТГ, апоВ-100 принимает активную конформацию и выставляет на поверхность ЛПОНП апоВ-100-лиганд, с которым ассоциируется апоЕ [14]; при этом формируется кооперативный апоЕ/В-100-лиганд и лигандные ЛПОНП. Связывая их одноименными рецепторами, все инсулинозависимые клетки поглощают НЖК + МЖК в форме ТГ в ЛПОНП активным апоЕ/В-100-эндоцитозом. Таким образом, пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП поглощают клетки до того, как они превратятся в ЛПНП. Физиологично в крови натошак не бывает ни пальмитиновых, ни олеиновых ЛПНП.

В статьях и руководствах по ГЛП говорится, что в крови гидролиз ТГ в ЛПОНП при действии постгепариновой (эндотелиальной) ЛПЛ и апоС-II как кофактора приводит к образованию ЛПНП; однако это относится только к линолевым и линоленовым ЛПОНП. Гидролиз в них ТГ продолжается при действии уже иной липазы печеночной глицеролгидролазы (липазы) и иного кофактора апоС-III [15]. Авторы полагают, что содержание в плазме крови апоС-II можно рассматривать как тест активации гидролиза ТГ в ЛПОНП, одновременно повышение концентрации апоС-III – тест ингибирования гидролиза ТГ в ЛПНП. Некоторые авторы рассматривают апоС-III как ингибитор липолиза ТГ в ЛПНП, который

препятствует поглощению клетками ЛПНП и переносимые ими ПНЖК. Мы полагаем, подобное мнение абилочно; экзотрофы полностью зависимы от экзогенной пищи и не формируют ингибиторы на путях доставки к клеткам ЖК. Представление о апоС-III как ингибиторе поглощения клетками ЖК не соответствуют принципам общей биологии [16].

Если субстратом постгепариновой (эндотелиальной) ЛПЛ + апоС-II являются пальмитиновые и олеиновые ТГ в ЛПОНП, то субстратом печеночной гидролазы + апоС-III являются линолевые и линоленовые ТГ в ЛПНП. Выявленное различие субстратов – ТГ в ЛПОНП и ТГ ЛПНП определило наличие и двух разных систем фермент + кофактор. Мы полагаем, что повышение содержания а плазме крови не только апоС-III, но и печеночной липазы, являются тестом того, что а) физико-химические свойства ТГ в ЛПНП стали не оптимальными для гидролиза; б) образование лигандных ЛПНП нарушено, биодоступность их для клеток снижена; в) уменьшено поглощение клетками ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза и г) развивается внутриклеточный дефицит ПНЖК. Повышение содержания апоС-III – тест нарушенного липолиза в ЛПНП и поглощения их клетками.

*Пальмитиновые ЛПОНП, низкая биодоступность для клеток ЛПНП и ПНЖК; диагностическое значение ХС-ЛПНП.* Ключевым этапом биохимических, физико-химических превращений в крови пальмитиновых, олеиновых ЛПОНП становится поглощение инсулинзависимыми клетками при апоЕ/В-100-эндоцитозе. При физиологичном преобладании в крови олеиновых ЛПОНП над пальмитиновыми, постгепариновая ЛПЛ + апоС-II в секретированных гепатоцитах прелигандных ЛПОНП гидролизуют ТГ. Когда количество ассоциированных с апоВ-100 олеиновых ТГ станет оптимальным, молекула апоВ-100 быстро изменяет конформацию и на поверхности ЛПОНП формируется апоЕ/В-100 кооперативный лиганд [17]. Связывая лигандные ЛПНП одноименными рецепторами мембраны, клетки активно поглощают олеиновые и пальмитиновые ТГ с переносимыми ПНЖК + МЖК. В крови остается не более 10% секретированных гепатоцитами ЛПОНП – это линолевые + линоленовые ЛПОНП.

Если гепатоциты секретируют в кровь физиологичные, но потенциально неоптимальные пальмитиновые ЛПОНП, гидролиз в них пальмитиновых ТГ происходит с низкой скоростью [18]. И когда клетки из кровотока поглощают все лигандные олеиновые ЛПОНП; сформировать лиганд успела только часть пальмитиновых ЛПОНП. В силу этого после окончания физиологичной постпрандиальной ГЛП в крови остаются не только физиологичные линолевые и линоленовые ЛПОНП, но и часть пальмитиновых безлигандных ЛПОНП. Это ЛПОНП, которые содержат такие ТГ, как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат и пальмитоил-олеил-пальмитат. Постгепариновая ЛПЛ гидролизует их с наиболее низкими константами скорости реакции. Поскольку гепатоциты физиологично секретируют пальмитиновых ЛПОНП много больше, чем линолевых + линоленовых ЛПОНП, по окончании постпрандиальной ГЛП в крови остаются не только физиологичные ЛПОНП, но и афизиологичные пальмитиновые ЛПОНП; содержание последних может быть больше суммы линолевых + линоленовых ЛПОНП.

При действии печеночной гидролазы +

апоС-III и продолжении липолиза пальмитиновые ЛПОНП одновременно с линолевыми и линоленовыми превращаются в пальмитиновые ЛПНП. Физиологично липолиз в линолевых и линоленовых ЛПНП активируют поли-ЭХС, которые при действии БППЭХ по градиенту концентрации переходят из ЛПВП. Однако перехода физиологичных поли-ЭХС одновременно в пальмитиновые + линолевые + линоленовые ЛПНП оказывается явно недостаточно для активации липолиза. Ингибирует липолиз и преобладание афизиологичных пальмитиновых ЛПНП, которые как субстрат не оптимальны для печеночной липазы + апоС-III. В этих условиях ни пальмитиновые, ни линолевые и линоленовые ТГ не могут сформировать и выставить на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Клетки же не могут рецепторным эндцитозом поглотить безлигандные (прелигандные) ЛПНП, биодоступность для клеток ПНЖК в форме поли-ЭХС – практически нулевая.

Результатом становится высокий уровень ХС-ЛПНП; это количество спирта ХС, которым эквивалентно этерифицированы ПНЖК в форму поли-ЭХС, которые не в состоянии поглотить клетки. Чем выше ХС-ЛПНП, тем больше ПНЖК не могут поглотить клетки, тем более выражен в них дефицит ПНЖК. Действие печеночной липазы + апоС-III в крови продолжается и пальмитиновые прелигандные ЛПНП постепенно превращаются в самые малые, с высокой гидратированной плотностью, выражены атерогенные ЛПНП. Всю массу безлигандных ЛПНП, которые не могут быть рецепторно поглощены клетками, физиологично денатурируют нейтрофилы путем окисления активными формами кислорода; все их опсонизируют компоненты комплемента. Далее клетки моноцита эндотелия, реализуя биологическую реакцию эндцитоза, выводят все безлигандные ЛПНП в интиму артерий эластического типа, в физиологичный пул сбора и утилизации «биологического мусора» из локального, внутрисосудистого пула межклеточной среды. Повышение в плазме крови содержания апоС-III, мы полагаем, отражает увеличение в ЛПНП уровня пальмитиновых ЛПНП; концентрация апоС-III белка позитивно коррелирует с ХС-ЛПНП.

Повышение в плазме крови содержания апоС-III можно рассматривать и как тест снижения перехода поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП при действии БППЭХ. Это этап филогенетически раннего варианта переноса и активного поглощения клетками ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС; функционирует он у кроликов, морских свинок, приматов и человека. Чем больше поли-ЭХС переходят в небольшой пул линолевых и линоленовых ЛПОНП из ЛПВП при действии БППЭХ, тем активнее: а) становится гидролиз ТГ печеночной липазой + апо-III; б) быстрее формируются лигандные ЛПНП и в) быстрее их поглощают клетки путем апоВ-100-эндоцитоза со всеми ПНЖК.

Когда же поли-ЭХС из ЛПВП переходят в афизиологичный пул пальмитиновые + линолевые + линоленовые ЛПОНП, в котором доминируют пальмитиновые ЛПНП, пула поли-ЭХС оказывается явно недостаточно для активации гидролиза ТГ при действии печеночной липазы + апоС-III; по причине низкого гидролиза ТГ, все ЛПОНП превращаются в одноименные ЛПНП; лигандными они уже не станут. Биодоступность для клеток безлигандных ЛПНП нулевая; при этом возрастает ХС-ЛПНП и формируется дефицит в клетках ПНЖК и развивается атеросклероз. При этом безлигандные пальмитиновые,

линолевые и линоленовые ЛПНП оказываются в атероматозной массе в интима артерий со всеми ПНЖК, которые не смогли поглотить клетки.

*Причины низкой биодоступности ЛПНП, повышения ХС-ЛПНП и дефицита в клетках  $\omega$ -3 +  $\omega$ -6 ПНЖК.* Чтобы апоВ-100 принял активную конформацию и все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП стали лигандными, необходим оптимальный по скорости гидролиз ТГ в прелигандных ЛПОНП. Все факторы, которые ингибируют гидролиз ТГ в ЛПОНП, замедляют формирование активной конформации апоВ-100, блокируют образование лиганда в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП – снижают активное поглощение их инсулинозависимыми клетками, являясь причиной ГТГ без ХМ.

Секреция гепатоцитами преимущественно пальмитиновых ЛПОНП при высоком содержании в пище (экзогенной) пальмитиновой НЖК (более 15% всех ЖК) и пальмитиновых ТГ. В пальмитиновых ТГ, во второй позиции (sn-2) трехатомного глицерина, со вторичной спиртовой группой этерифицирована С 16 : 0 пальмитиновая НЖК [19]. Гепатоциты не могут понизить содержание экзогенной пальмитиновой НЖК. Пальмитиновую НЖК не связывают рецепторы активации пролиферации пероксисом (РАПП) на мембране ядра гепатоцитов и не понижают избыточное ее количество при активации  $\beta$ -окисления НЖК в пероксисомах [20].

Секреция гепатоцитами преимущественно пальмитиновых ЛПОНП из-за усиления эндогенного синтеза клетками пальмитиновой НЖК *in situ de novo* из глюкозы. Напомним, что инсулин активирует поглощение инсулинозависимыми клетками глюкозы через ГЛЮТ4 главным образом для активации липогенеза, для синтеза ЖК. С ранних ступеней филогенеза все клетки из ацетил-КоА, в том числе и из глюкозы, синтезируют в цикле Линнена только пальмитиновую НЖК.

И только при становлении биологической функции локомоции, системы инсулина, гормон, мы полагаем, инициировал замену потенциально малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК и синтеза АТФ на олеиновый, высокопроизводительный вариант обеспечения инсулинозависимых клеток энергией в форме АТФ. Для этого инсулин экспрессирует синтез гепатоцитами двух ферментов: а) пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу. Инсулинозависимые ферменты активируют биологические реакции: а) С16 : 0 пальмитиновая НЖК  $\rightarrow$  (пальмитоилэлонгаза)  $\rightarrow$  С18 : 0 стеариновая НЖК; б) далее С18 : 0 стеариновая НЖК  $\rightarrow$  (стеарил-КоА-десатураза)  $\rightarrow$   $\omega$ -9 С18 : 1 олеиновая МЖК [21]. Можно сказать: инсулин активирует поглощение клетками глюкозы с целью реализации биологической функции локомоции – превращения всей экзогенной глюкозы в биохимически высокоэффективную олеиновую МЖК и депонирования ее в инсулинозависимых адипоцитах в олеиновых ТГ.

В условиях резистентности к инсулину, инсулинорезистентности (ИР), из глюкозы инсулинозависимые гепатоциты синтезируют только пальмитиновую НЖК, образуют пальмитиновые ТГ и секретируют пальмитиновые ЛПОНП. При этом *in vivo* функционирует малоэффективный, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и наработки АТФ [22].

Высокое содержание в животной пище пальмитиновой НЖК всегда сопровождается повышенным уровнем полярного спирта ХС. Поскольку ни одной из клеток *in vivo* экзогенный ХС не нужен, в энтероцитах нет систем

всасывания ХС; однако спирт все-таки попадает в энтероциты путем пассивной диффузии через плазматическую мембрану по градиенту концентрации. Полярный ХС гепатоциты поглощают в составе секреторируемых энтероцитами апоА-I ЛПВП. Чем больше ХС поглощают гепатоциты в ЛПВП, тем активнее клетки от него «избавляются»; они включают его в монослой полярных липидов на поверхности неполярных ТГ в структуре ЛПОНП. Чем выше отношение ХС/ФЛ в монослое полярных липидов ЛПОНП, тем в большей мере монослой разобщает (отделяет) гидрофобный субстрат липолиза (ТГ в ЛПОНП) от ЛПЛ + апоС-II, которые функционируют в гидрофильной плазме крови. Синтез этого пула спирта ХС в гепатоцитах и ингибируют статины, активируя гидролиз ТГ в пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Это и объясняет способность статинов понижать концентрацию ТГ в плазме крови [23].

ГЛП фенотипа II б именуют семейной комбинированной ГЛП; она включает дефекты нарушения первичной структуры и активности постгепариновой ЛПЛ. Если нарушения первичной структуры постгепариновой ЛПЛ + кофактор апоС-II при ГЛП фенотипа I являются столь «серьезными», что липаза не гидролизует в ЛПОНП физиологичные, олеиновые ТГ, то при ГЛП фенотипа (типа) II б происходит сниженной активности постгепариновой ЛПЛ при гидролизе физиологичных, но не оптимальных, пальмитиновых ТГ в ЛПОНП [24]. Сколь часто снижение активности ЛПЛ является причиной семейной комбинированной ГЛП фенотипа II б?

Нарушение гидролиза ТГ в ЛПНП может инициировать и низкое содержание в пище  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК [25]. Они в малом количестве переходят из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП при действии БППЖК, формируя низкую скорость гидролиза одноименных ТГ. Нарушение фенотипа не столь раннего в филогенезе апоЕ, что подробно рассмотрено нами выше, является причиной выраженной ГТГ + ХМ; происходит это при афизиологичных фенотипах E2/E2 и E4/E4 [26]. Пуляционные и генетические протоколы показывают, что эти фенотипы выявляются чаще, чем происходит выявление ГЛП фенотипов III и V в клинике. Видимо, при продолжении нарушения биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии мы имеем возможность иметь большее количество пациентов с этими фенотипами (типами) ГЛП [27].

Фактором снижения липолиза ТГ в ЛПОНП у отдельных пациентов могут стать и невыразительные нарушения первичной структуры апоВ-100, в липидсвязывающих доменах, которые более эффективно связывают пальмитиновые и олеиновые ТГ с формированием одноименных ЛПОНП. При более высокой аффинности физико-химического связывания апоВ-100  $\leftrightarrow$  ТГ реакции гидролиза может оказалась сниженной [28].

Понизить гидролиз ТГ в ЛПНП может и низкая активность БППЭХ при формировании ими тройственного ассоциата ЛПВП + БППЭХ + ЛПОНП, что даже при возрастании ХС-ЛПВП будет инициировать низкую биодоступность для клеток ЛПНП и внутриклеточный дефицит ПНЖК с развитием атеросклероза и атероматоза.

Уменьшить липолиз ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП и ЛПНП может и повышенное содержание пальмитиновой НЖК, этерифицированной в sn-1 и sn-3 спирта глицерина, а также низкая активность печеночной липазы и ее кофактора апоС-III.

В последнее время внимание исследователей привлекает и роль в патогенезе ГЛП мутаций нового апо - апоА-V; это гикозил-фосфатидилинозитол «заякоренный» протеин рафтов (выраженно гидрофобных плотов) плазматической мембраны клеток, который способен ассоциироваться с ЛПВП [29]. При повышении концентрации апоА-V в плазме крови он способен активировать постепариную ЛПЛ [30]. Формирование мутантных форм апоА-V связывают с формированием ГТГ и развитием панкреатита в случаях выраженной ГЛП [31].

Нормализовать параметры метаболизма ЛПОНП в крови, активировать формирование лигандных ЛПОНП и апоЕ/В-100-эндоцитоз их клетками можно, если: а) уменьшить количество ЛПОНП, которые секретируют в кровотоке гепатоциты, уменьшить индукцию субстратом (количество пищи); б) уменьшить в ЛПОНП содержание пальмитиновых ЛПОНП и увеличить количество олеиновых за счет изменения качественного состава пищи; в) повысить количество линолевых и линоленовых ЛПОНП и заменить ими части пальмитиновых ЛПОНП [32] и г) увеличить содержание экзогенных  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК за счет увеличения индукции субстратом.

Следовательно, при семейной комбинированной ГЛП фенотипа II б даже самое добросовестное соблюдение пациентом диеты может не привести к нормализации ГЛП и снижению ХС-ЛПНП [33]. В этом случае потребуется проведение гиполлипидемической терапии статинами и фибратами; применение блокаторов активности БППЭХ - афизиологично. И действие всех гиполлипидемических препаратов будет направлено на нормализацию липолиза ТГ в инсулинозависимых ЛПОНП. Действие обоих гиполлипидемических препаратов будет существенно более эффективным при снижении содержания в пище пальмитиновой НЖК и увеличении количества  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ПНЖК.

Статины (ингибиторы активность  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарол-КоА-редуктазы – ключевой фермент синтеза спирта ХС) активируют липолиз пальмитиновых, олеиновых ТГ в одноименных ЛПОНП путем ингибирования синтеза пула спирта ХС в ЛПОНП. Чем выше в монослое полярных липидов отношение ХС/ФЛ, тем более ингибирован гидролиз ТГ. Происходит это в результате физико-химического разобщения липаза + апоС-II и субстрат липолиза – неполярные ТГ в ЛПОНП. Статины: а) ингибируют синтез ХС в локальном пуле ЛПОНП; б) активируют гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в одноименных ЛПОНП; в) усиливают формирование лигандных ЛПОНП и поглощение их клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [34]. Физиологично более 90% ЛПОНП в крови не превращаются в ЛПНП; клетки поглощают их как ЛПОНП. Это и есть причина снижения действия статинов в плазме крови ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и ХС-ЛПНП.

Фибраты – афизиологичные, синтетические, циклические, более гидрофобные, чем натуральные, короткоцепочечные ЖК в форме эфиров с этиловым и изопропиловым спиртами. При гидролизе в тонком кишечнике эфиров фибровой кислоты энтероциты всасывают полярные синтетические ЖК и, более вероятно, этерифицируют их, как и все афизиологичные ЖК, в пальмитиновые и олеиновые ТГ и секретируют в лимфо- и кровотоке. Далее ХМ с фибратами поглощают гепатоциты путем апоЕ/В-48 рецепторного эндоцитоза. После гидролиза ТГ и освобождения фибратов из ТГ их связывают рецепторы активации пролиферации пероксисом

(РАПП) на мембране ядра. Далее для утилизации фибратов, как и иных афизиологичных ЖК, взаимодействие фибраты + РАПП активируют синтез в пероксисомах комплекс оксидаз ( $\beta$ -оксидаза,  $\alpha$ - и  $\omega$ -оксидаза). Комплекс фибраты (лиганд) + РАПП (рецептор) вызывают выраженную активацию пероксисом вплоть до их гипертрофии; при этом пероксисомы усиливают окисление не только самих фибратов, но и части экзогенной пальмитиновой НЖК и пальмитиновых ЛПОНП. Это активирует гидролиз ТГ, формирование лигандных ЛПОНП и поглощение клетками путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза [35]. При этом фибраты понижают содержание в плазме крови ТГ, спирта ХС, ЛПОНП, ЛПНП и ХС-ЛПНП.

Статины и фибраты оказывают гипогликемическое действие по единому алгоритму. И статины и фибраты: а) активируют гидролиз ТГ в пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП; б) усиливают поглощение зависимыми от инсулина клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [36]; в) нормализуют биохимические превращения ЛПНП, не допуская формирования пальмитиновых ЛПНП и г) нормализуют биодоступность для клеток ПНЖК в составе линолевых и линоленовых ЛПНП при апоВ-100 рецепторном эндоцитозе [37]. Только статины для этого ингибируют синтез локального пула спирта ХС в гепатоцитах, полярного пула ХС одновременно в пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Фибраты же понижают содержание в гепатоцитах экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП, предотвращая формирование пальмитиновых ЛПНП.

Используя этот же алгоритм, гиполлипидемическое действие проявляют и ПНЖК, особенно  $\omega$ -3 ПНЖК рыбьего жира [38, 39]. Будучи активными экзогенными лигандами для РАПП на мембране ядра,  $\omega$ -3 ПНЖК выражено активируют функцию пероксисом, окисление ими части экзогенной пальмитиновой НЖК до момента формирования и секреции в кровотоке ЛПОНП.  $\omega$ -3 ПНЖК понижают секрецию в кровотоке пальмитиновых ЛПОНП, нормализуют поглощение их всеми инсулинозависимыми клетками, а далее и поглощение всеми клетками ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза.

В ЛПОНП, но в линолевых и линоленовых, оказывает физико-химическое действие и гиполлипидемический препарат пробукол [40]. Будучи ксенобиотиком, также как статины и фибраты, пробукол не вступает *in vivo* ни в какие биохимические реакции. Синтезированный изначально как акцептор (захватчик) активных форм кислорода (АФК) [41], пробукол проявляет низкую активность в инактивации АФК в силу выраженных особенностей строения его молекулы. В то же время физико-химические параметры пробукола во многом оказались схожими с параметрами поли-ЭХС,  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, этерифицированными спиртом ХС. В организме пробукол проявляет физико-химическое действие, сходное с поли-ЭХС. Энтероциты всасывали пробукол и включали его в состав апоА-I + апоА-II ЛПВП. Когда в крови в рамках тройственного ассоциата ЛПВП + БППЭХ + ЛПОНП поли-ЭХС из ЛПВП переходили в состав линолевых и линоленовых ЛПОНП, вместе с ними переходит и пробукол. Обладая большей гидрофобностью, чем ТГ, пробукол «вытесняет» линолевые и линоленовые ТГ из связи с доменами апоВ-100, активирует их гидролиз, превращение ЛПОНП в ЛПНП, формирование лиганд-

ных ЛПНП, которые клетки поглощают путем апоВ-100-эндоцитоза [42]. Таким образом, пробукол активирует поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе лигандных линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

Трудно предположить, что ксенобиотики статины, фибраты и пробукол, чуждые для животного организма вещества с разной структурой молекулы могут проявлять *in vivo* биологическое, плейотропное действие. Физиологично *in vivo* его проявляют только филогенетически ранние гуморальные медиаторы эйкозаноиды – простагландины, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и резольвины [43]. Все они являются производными от  $\omega$ -6 С20 : 4 арахидоновой,  $\omega$ -3 С20 : 5 эйкозапентаеновой и С22 : 6 докозагексаеновой ПНЖК [44]. Более реально полагать, что, действуя по единому алгоритму, все гиполлипидемические препараты в итоге нормализуют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза [45].

Многочисленные клинические наблюдения позитивного действия ПНЖК при атеросклерозе и ишемической болезни сердца подтверждают высказанное нами 15 лет назад мнение, что атеросклероз – это синдром дефицита в клетках эссенциальных ПНЖК [46, 47]. Основная причина развития – не алиментарный дефицит в пище полиеновых жирных кислот, хотя и это имеет место, а формирование *in vivo* низкой биодоступности для клеток ПНЖК в составе ЛПНП из-за афизиологично высокого содержания в пище насыщенных и трансформ МЖК [48]. В настоящее время в клинике ПНЖК используют не только в форме этиловых эфиров, как Омакор, но и в форме свободных ПНЖК [49, 50]. Сколь высок ХС-ЛПНП, столь же велико содержание в плазме крови ПНЖК, которые при низкой биодоступности не могут активно поглотить клетки. Поэтому основу первичной профилактики атеросклероза в первую очередь составляет уменьшение в пище содержания НЖК и трансформ МЖК, в первую очередь физиологичной С16 : 0 пальмитиновой насыщенной ЖК.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 5-7, 10-12, 15-16, 18-19, 21-22, 24-25, 28-32, 34-37, 39-50 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий. Артериальная гипертония.* М.: ИНФРА-М; 2014.
2. Титов В.Н., Востров И.А., Ширяева Ю.К., Каба С.И. Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности и инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов. *Успехи современной биологии.* 2012; 132(5): 506 - 26.
3. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет.* М.: ИНФРА-М; 2014.
4. Титов В.Н. Статины, холестерин, жирные кислоты и сахарный диабет. Научный диалог. *Естественнонаучное, экологическое, научное о земле.* 2013; 3(15): 148 – 83.
5. Рожкова Т.А., Малышев П.П., Титов В.Н. и др. Оценка комплекса генетически зависимых показателей: аполипопротеинов А1, В, СIII и Е и апо(а) у пациентов с гипертриглицеридемией в клинической амбулаторной практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013; 2(11): 40 – 5.
6. Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б. и др. Клинико-

7. лабораторное выявление фенотипических особенностей у пациентов с высокой гипертриглицеридемией. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 5: 10 - 6.
8. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н. и др. Полиморфизм гена апоЕ у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами. *Артериальная гипертензия.* 2012; 18(5): 421 - 8.
9. 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 гиперлипидемии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 1: 27 38.
10. Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А. и др. Диагностика умеренной и высокой гипертриглицеридемии у пациентов в поликлинической практике: первичные и вторичные нарушения липидного обмена. *Терапевтический архив.* 2010; 4: 10 - 7.
11. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 1: 22 - 43.
12. Павленко М.А., Байрамукова А.А., Алибаева Н.Т. и др. Роль полиморфизма гена аполипопротеина Е в развитии атеросклероза (Обзор). *Вестник КРСУ.* 2007; 7(9): 32 - 5.
13. Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Титов В.Н. и др. Лечение пациентов с гипертриглицеридемией. *Терапевтический архив.* 2009; 9: 29 - 33.
14. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов, гиполлипидемическая терапия и профилактика атеросклероза. *Клинико-лабораторный консилум.* 2014; 2(49): 4 - 15.
15. Суркова Е.А., Дупляков Д.В. Практическая ценность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике внезапной сердечной смерти. *Кардиология.* 2013; 6: 91 - 6.

## REFERENCES

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of health pandemics. Arterial hypertension.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
2. Titov V.N. Phylogenetically theory of general pathology. Nutritive disturbance is the basis of metabolic syndrome pathogenesis overeating syndrome. Leptin and adiponectin role. *Eur. J. Med.* 2013; 1(1): 48 - 60.
3. Titov V.N., Vostrov I.A., Shiryayeva Yu.K., Kaba S.I. Becoming phylogeny lipoprotein, very low density and insulin. Lipotoxicity fatty acids and lipids. Positional isomers of triglycerides. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2012; 132(5): 506 - 26. (in Russian)
4. Titov V.N. *Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes.* Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
5. Kee P., Caiazza D., Rye K. et al. Effect of inhibiting cholesteryl ester transfer protein on the kinetics of high-density lipoprotein cholesteryl ester transport in plasma: in vivo studies in rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 884 - 90.
6. Barter P.J., Rye K.A. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J. Lipid. Res.* 2012; 53(9): 1755 – 66.
7. Kim E., Campbell S., Schueller O. et al. A small-molecule inhibitor of enterocytic microsomal triglyceride transfer protein, SLX-4090: biochemical, pharmacodynamic, pharmacokinetic, and safety profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 337(3): 775 - 85.
8. Titov V.N. Statins, cholesterol, fatty acids and diabetes. *Nauchnyy dialog/ Estestvoznaniye, ekologiya, nauki o zemle.* 2013; 3(15): 148 - 83. (in Russian)
9. Rozhkova T.A., Malyshev P.P., Titov V.N. et al. Evaluation of complex genetically dependent indicators: apolipoproteins A1, B, CIII, and E, and apo (a) in patients with hypertriglyceridemia in clinical outpatient practice. *Atherosclerosis i dislipidemii.* 2013; 2(11): 40 - 5. (in Russian)
10. Gotoda T., Shirai K, Ohta T. et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 19(1): 1 - 12.
11. Chen T.Z., Xie S., Jin R., Huang Z.M. A novel lipoprotein lipase

- gene missense mutation in Chinese patients with severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Lipids. Health. Dis.* 2014; 13: 52 - 5.
12. Connelly P.W. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin. Chim. Acta.* 1999; 286: 243 - 55.
  13. Rozhkova T.A., Ameluschkina V.A., Yarovaya E.B. et al. Clinical and laboratory identification of phenotypic features in patients with high hypertriglyceridemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 5: 10 - 6. (in Russian)
  14. Zueva I.B., Ulitina A.C., Gorab D.N. et al. ApoE gene polymorphism in patients with metabolic syndrome and cognitive disorders. *Arterialnaya gipertenziya.* 2012; 18(5): 421 - 8. (in Russian)
  15. Miyashita K., Kobayashi J., Imamura S. et al. A new enzyme-linked immunosorbent assay system for human hepatic triglyceride lipase. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 201 - 6.
  16. Zheng C. Updates on apolipoprotein CIII: fulfilling promise as a therapeutic target for hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25(1): 35 - 9.
  17. Titov V.N., Ameluschkina V.A., Rozhkova T.A. The conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoprotein and very low density. The algorithm for generating the phenotypes of hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 27 - 38. (in Russian)
  18. Bracco U. Am. Effect of triglyceride structure on fat absorption. *J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 1002S - 1009S.
  19. Nelson C.M., Innis S.M. Plasma lipoprotein fatty acids are altered by the positional distribution of fatty acids in infant formula triacylglycerols and human milk. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 62 - 9.
  20. Rogkova T.A., Titov V.N., Ameluschkina V.A. et al. Diagnosis of moderate and high hypertriglyceridemia in patients outpatient practice: primary and secondary lipid metabolism. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2010; 4: 10 - 7. (in Russian)
  21. Stamatikos A.D., Paton C.M. Role of stearoyl-CoA desaturase-1 in skeletal muscle function and metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 305: E767 - E775.
  22. Pang J., Chan D.C., Watts G.F. Origin and therapy for hypertriglyceridaemia in type 2 diabetes. *World J. Diabetes.* 2014; 5(2): 165 - 75.
  23. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers triglyceride oils, fats and apoB-100-lipoproteins. Palmitic and oleic variants of fatty acid metabolism - the substrates for producing energy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 22 - 43. (in Russian)
  24. Salvado L., Col T., Gomez-Foix A.M. et al. Oleate prevents saturated-fatty-acid-induced ER stress, inflammation and insulin resistance in skeletal muscle cells through an AMPK-dependent mechanism. *Diabetologia.* 2013; 56(6): 1372 - 82.
  25. Serhan C.N. Novel omega - 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacol. Therap.* 2005; 105: 7 - 21.
  26. Pavlenko M.A., Bayramukova A.A., Alibaeva N.T. et al. Role of apolipoprotein E polymorphism in the development of atherosclerosis (Review). *Vestnik KRSU.* 2007; 7(9): 32 - 5. (in Russian)
  27. Rozhkova T.A., Kuharchuk V.V., Titov V.N. et al. Treatment of patients with hypertriglyceridemia. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009; 9: 29 - 33. (in Russian)
  28. Ballantyne C.M., Raichlen J.S., Cain V.A. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(8): 626 - 32.
  29. Mendoza-Barbera E., Julve J., Nilsson S.K. et al. Structural and functional analysis of APOA5 mutations identified in patients with severe hypertriglyceridemia. *J. Lipid. Res.* 2012; 54(3): 649 - 61.
  30. Huang X., Zhao S., Bai Z. et al. Atorvastatin and fenofibrate increase apolipoprotein AV and decrease triglycerides by up-regulating peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 706 - 12.
  31. Coca-Prieto I., Valdivielso P., Olivecrona G. et al. Lipoprotein lipase activity and mass, apolipoprotein C-II mass and polymorphisms of apolipoproteins E and A5 in subjects with prior acute hypertriglyceridemic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 46 - 51.
  32. Sato M., Shibata K., Nomura R. et al. Linoleic acid-rich fats reduce atherosclerosis development beyond its oxidative and inflammatory stress-increasing effect in apolipoprotein E-deficient mice in comparison with saturated fatty acid-rich fats. *Br. J. Nutr.* 2005; 94(6): 896 - 901.
  33. Titov V.N. The clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins, lipid-lowering therapy and prevention of arteriosclerosis. *Kliniko-laboratorniy konsilium.* 2014; 2(49): 4 - 15. (in Russian)
  34. Susekov A.V., Basyrova E.R., Gorniakova N.B. et al. Inhibitors of HMG-Co-A reductase (statins) in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis at the turn of decades *Kardiologia.* 2010; 50(12): 84 - 91. (in Russian)
  35. Susekov A.V., Khokhlova N.V. Perspectives of the use of fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus: what is new after the ACCORD Study? *Kardiologia.* 2011; 51(9): 68 - 74. (in Russian)
  36. Rosenblit P.D. Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? *Curr. Cardiol. Rep.* 2012; 14(1): 112 - 24.
  37. Smith W.G., Wang J., Dang A.Q. et al. Gemfibrozil lowers plasma lipids and increases polyunsaturated fatty acid content and oxidative susceptibility of lipoproteins in hypertriglyceridemia. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 322(1-2): 77 - 84.
  38. Surkova E.A., Duplyakov D.V. The practical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid in the prevention of sudden cardiac death. *Kardiologiya.* 2013; 6: 91 - 96. (in Russian)
  39. Flachs P., Rossmeisl M., Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Physiol. Res.* 2014; 63(1): S93 - S118.
  40. Zhong J.K., Guo Z.G., Li C. et al. Probucof alleviates atherosclerosis and improves high density lipoprotein function. *Lipids. Health. Dis.* 2011; 10: 210 - 21.
  41. Noguer M., Cerezo A.B., Moya M.L., Troncoso A.M. Synergism effect between phenolic metabolites and endogenous antioxidants in terms of antioxidant activity. *Adv. Chem. Engin. Sci.* 2014; 4: 258 - 65.
  42. Meng X.P., Wang S.X., Zhang J.C. et al. Effects of probufof, aspirin and atorvastatin combination therapy upon atherosclerosis Zhonghua. *Yi. Xue. Zhi.* 2009; 89(28): 1986 - 8.
  43. Maki K.C., Orloff D.G., Nicholls S.J. et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin. Ther.* 2013; 35(9): 1400 - 11.
  44. Oh P.C., Koh K.K., Sakuma I. et al. Omega-3 fatty acid therapy dose-dependently and significantly decreased triglycerides and improved flow-mediated dilation, however, did not significantly improve insulin sensitivity in patients with hypertriglyceridemia. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176(3): 696 - 702.
  45. Vecka M., Dusejovska M., Stankova B. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2012; 33(2): 87 - 92.
  46. Galli C., Maggi F.M., Rise P., Sirtori C.R. Bioequivalence of two omega-3 fatty acid ethyl ester formulations: a case of clinical pharmacology of dietary supplements. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 74(1): 60 - 5.
  47. Aiman U., Najmi A., Khan R.A. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014; 5(3): 181 - 5.
  48. Davidson M.H., Johnson J., Rooney M.W. et al. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: the ECLIPSE (Epanova®) compared to Lovaza®) in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J. Clin. Lipidol.* 2012; 6(6): 573 - 84.
  49. Blair H.A., Dhillon S. Omega-3 carboxylic acids (Epanova): a review of its use in patients with severe hypertriglyceridemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2014; 14(5): 393 - 400.
  50. Kastelein J.J., Maki K.C., Susekov A. et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8(1): 94 - 106.