

БИОХИМИЯ

© ТИТОВ В.Н., 2015

УДК 616-008.9-092:612.015

Титов В.Н.

СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ПЕРЕНОСА В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЕ И АКТИВНОГО ПОГЛОЩЕНИЯ КЛЕТКАМИ ПОЛИЕНОВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО В ЛИПОПРОТЕИНАХ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, ЛИПОПРОТЕИНАХ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И АПОЕ-ЛИПОПРОТЕИНАХ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, г. Москва

После более полувека иных представлений мы на основе филогенетической теории общей патологии обосновали, что все липопротеины (ЛП) по структуре – это бислой белок:липид. Основная функция ЛП высокой плотности (ЛПВП), как и всех ЛП, перенос к клеткам жирных кислот (ЖК) и во вторую очередь отвоз спирта холестерина (ХС) от клеток. На ступенях филогенеза последовательно стали функционировать ЛПВП, ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПВП переносили ЖК в полярных липидах при пассивном поглощении клетками. Позже ЛП переносят ЖК в неполярных эфирах со спиртами глицерином и ХС, а клетки поглощают их рецепторным эндоцитозом. Гепатоциты секретируют в кровь пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП; первые и вторые ЛПОНП физиологично поглощают инсулинзависимые клетки apoE/B-100-эндоцитоза, линолевые и линоленовые ЛПОНП, после перехода полиэфиров ХС из ЛПВП превращаются в ЛПНП; клетки поглощают их apoB-100-эндоцитозом. Формирование хиломикрон (ХМ) происходит в крови, и гепатоциты поглощают их путем apoE/B-48-эндоцитоза. Поглощение клетками полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) apoB-100-эндоцитозом формирует чувствительность животных к экзогенной гиперХС, поглощение ПНЖК через apoE/A-I-рецепторы – резистентность. ApoE в ЛП формирует кооперативные лиганды – apoE/B-48 для ХМ, apoE/B-100 для ЛПОНП и apoE/A-I для ЛПВП. ХМ в крови формирует apoB-48 из комплексов триглицеридов, секретированных энтероцитами. Наши воззрения меняют представления о патогенезе и профилактике атеросклероза, метаболического синдрома и резистентности к инсулину, патогенез которых объединяют нарушение переноса в межклеточной среде и поглощение клетками ЖК.

Ключевые слова: липопротеины; жирные кислоты; липиды; атеросклероз; триглицериды.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(6): 4–14.

Titov V.N.

THE BECOMING IN PHYLOGENESIS OF TRANSFER IN INTERCELLULAR MEDIUM AND ACTIVE ABSORPTION OF POLYENOIC FATTY ACIDS BY CELLS SEQUENTIALLY OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS, LOW DENSITY LIPOPROTEINS AND HIGH DENSITY APOE-LIPOPROTEINS

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

After more than half-century of different conceptions, the theory of general pathology was used to substantiate that all lipoproteins are bi-layer:lipid by their structure. The main function of high density lipoproteins as of all lipoproteins is transfer of fatty acids to cells and only in second turn taking away of spirit cholesterol from cells. At the stages of phylogenesis high density lipoproteins, low density lipoproteins and very low density lipoproteins began to function in a subsequent way. The fatty acids were transferred by low density lipoproteins in polar lipids at passive absorption by cells. Later on, lipoproteins transfer fatty acids in non-polar ethers with spirits glycerin and spirit cholesterol. The cells absorb them by receptor endocytosis. The hepatocytes secret in blood palmitic, oleic, linoleic and linoleic very low density lipoproteins. The palmitic and oleic very low density lipoproteins absorb physiologically insulin-dependent cells apoE/B-100=endocytosis. The linoleic and linoleic very low density lipoproteins after transition of polyethers cholesterol from high density lipoproteins turn into low density lipoproteins. The cells absorb them by apoB-100=endocytosis. The formation of chylomicrons occurs in blood and hepatocytes absorb them by the way of apoE/B-48=endocytosis. The absorption of poly-unsaturated fatty acids by cells with apoB-100=endocytosis form sensitivity of animals to exogenous hyper spirit cholesterol and absorption of poly-unsaturated fatty acids by apoE/A-I=receptors form corresponding resistance. The ApoE in lipoproteins form cooperative ligands - apoE/B-48 for chylomicrons, apoE/B-100 for very low density lipoproteins and apoE/A-I for high density lipoproteins. The chylomicrons in blood form apoB-48 from complexes of triglycerides secreted by enterocytes. These views change conceptions of pathogenesis and prevention of atherosclerosis, metabolic syndrome and resistance to insulin whose pathogenesis is unified by disorder of transfer in intercellular medium and absorption of fatty acids by cells.

Key words: lipoproteins; fatty acids; lipids; atherosclerosis; triglycerides

Citation: Klinicheskaja Laboratornaia Diagnostika. 2015; 60 (6): 4–14.

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn_titov@mail.ru

Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическая роль липопротеинов (ЛП) состоит в переносе, пассивном и активном (рецепторном) поглощении клетками экзогенных и эндогенно синтезированных жирных кислот (ЖК) [1]. ЖК являются субстратом для наработки клетками энергии,

синтеза митохондриями АТФ; построения новых и обновления клеточных мембран; синтеза биологически активных, ранних в филогенезе гуморальных медиаторов эйкозаноидов [2]. Холестерин (ХС) – циклический, вторичный, одноатомный, гидрофобный спирт; физико-химическая роль спиртов ХС и глицерина состоит в том, что они превращают полярные ЖК в неполярную форму триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХС).

Трехатомный спирт глицерин формирует глицериды: полярные моно-, диглицериды, фосфолипиды (ФЛ) и неполярные ТГ. ТГ – неполярная форма для насыщенных ЖК (НЖК), моносоединенных ЖК (МЖК) с одной двойной связью (ДС, $-C=C-$) и ненасыщенных ЖК (ННЖК) с двумя – тремя ДС. ФЛ – полярная форма для НЖК, МЖК, а аминокислоты (аминоФЛ) – полярная форма полиеновых ЖК (ПНЖК) с четырьмя-шестью ДС. Биологически ЭХС являются функционально разными; моно-ЭХС, холестерололеат – неполярная форма спирта ХС; поли-ЭХС – неполярная форма ПНЖК. С позиций физико-химии ХС в структуре ЛП является упаковочным материалом; используя его, клетка поглощает липиды, проводя их через бислой полярных липидов клеточной мембраны. Осуществить это путем активного (против градиента концентрации), рецепторного поглощения можно только, если превратить ЖК в форму неполярных липидов, в ТГ или ЭХС.

ХС-ЛП низкой плотности (ЛПНП) – количество ХС, которым этерифицированы ПНЖК в форму поли-ЭХС. Биологическое и диагностическое значение ХС-ЛПНП состоит в том, что содержание ХС эквивалентно количеству ПНЖК, которое переносят ЛПНП в крови и которое не могут поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. Чем выше содержание ХС-ЛПНП, тем большее количество ПНЖК, которые клетки не могут поглотить, и тем больше их дефицит в клетках. Атеросклероз – это синдром внутриклеточного дефицита ПНЖК и компенсаторный синтез *in vivo* афизиологичных эйкозаноидов не из физиологичных экзогенных ω -3-С20:5 и ω -6-С20:4-ПНЖК, а из эндогенной ω -9-С20:3-дигомо- γ -линоленовой, мидовой ННЖК. Все ω -9-эйкозаноиды, синтезируемые из эндогенных предшественников, а не из экзогенных ПНЖК, действуют афизиологично, формируя синдром патологической компенсации. Столь афизиологичная регуляция ими метаболизма и биологических реакций на аутокринном уровне (в паракринных сообществах клеток) и на уровне организма и составляет основу патогенеза атеросклероза.

Являясь упаковочным материалом в ЛПНП и ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС+ФЛ (фосфатидилхолин, ФХ) формируют монослой из полярных липидов на поверхности массы неполярных ТГ. ХС+ФЛ покрывают монослоем массу ТГ, которую апоВ-100 в гепатоцитах структурирует в ЛПОНП; это происходит перед тем, как ЛПОНП секретированы в кровотоки и межклеточную среду. В отличие от ЛПОНП в ЛПНП спирт ХС каждую полярную ПНЖК превращает в неполярную форму поли-ЭХС, т.е. в этерифицированную ХС эссенциальную ПНЖК. В ЛПНП количество ПНЖК, которые они переносят к клеткам, эквивалентно содержанию в них спирта ХС [3].

Олеат холестерина (моно-ЭХС) – неполярная форма ХС; поли-ЭХС – неполярная форма ПНЖК. ЛП высокой плотности (ЛПВП). В реакции между спиртом и кислотой образуется ковалентная эфирная связь ($-C-O-C-$) и освобождается молекула воды. Химики считают, что при взаимодействии спирт + кислота (реакция этерификации) спирт этерифицирует кислоту. Поэтому продукты этерификации называют эфирами по названию спирта: ТГ – эфиры спирта глицерина; ЭХС – эфиры спирта ХС. Функционально моно-ЭХС (холестерололеат) – это неполярная форма ХС, а поли-ЭХС, холестероларахидонат, – ПНЖК, этерифицированная ХС. Липидами являются все ЖК и все соединения, в состав которых они входят. ХС – спирт; олеат холестерина и арахидонат ХС – липиды; в составе есть ЖК.

На ступенях филогенеза ЛПВП самые ранние; они сотни миллионов лет реализуют *in vivo* одновременно две функции:

перенос к клеткам всех ЖК в форме полярных ФЛ и диглицеридов и отвоз от клеток синтезированного ими ХС в форме неполярного моно-ЭХС. Каждая из клеток в биологической реакции краткосрочной адаптации синтезирует спирт ХС *in situ de novo*, quantum sates: ни одна из клеток в подводе ХС не нуждается. Позже в филогенезе в ЛПВП *in situ* лецитин-холестерин ацилтрансфераза (ЛХАТ) стала превращать полярный ХС в неполярную форму олеат ХС. Его более удобно упаковывать в ЛПВП и переносить вначале миллионами лет к энтероцитам, а позже к гепатоцитам. В полярной форме ХС функционирует в монослой и бислой ФЛ в мембранах; в неполярной форме олеата ХС его переносят ЛПВП. Гепатоциты поглощают ЛПВП, гидролизуют моно-ЭХС и используют ХС как предшественник для синтеза желчных кислот – активных эндогенных детергентов.

Более чем через 150 лет, после Р. Вирхова и клеточной теории патологии (1848), мы предложили иную филогенетическую теорию общей патологии. Одним из трех основных положений ее является понимание последовательного, в течение сотен миллионов лет, становления на ступенях филогенеза каждой из биологических функций и биологических реакций. Согласно филогенетической теории общей патологии, система ЛП – перенос в гидрофильной, межклеточной среде гидрофобных ЖК и поглощение их клетками – претерпела на ступенях филогенеза три функционально разных, последовательных этапа [4].

1. Синтез апоА-I, перенос ЖК в межклеточной среде в ЛПВП в форме полярных липидов и пассивное поглощение их клетками. Перенос ХС от клеток к энтероцитам в форме полярного ХС в ассоциации с апоА-I и экскреция стерола с калом.

2. Синтез изоапо, апоВ-48 и апоВ-100, позже апоЕ, образование хиломикрон (ХМ), перенос ЖК в неполярных липидах (ТГ и ЭХС) и активное, рецепторное поглощение клетками ПНЖК в ЛПНП. Отток от клеток ХС в неполярных моно-ЭХС (олеат ХС) и активированное поглощение их гепатоцитами в апоА-I+апоА-II ЛПВП в кассетных транспортных [5].

3. Действие инсулина, образование филогенетически поздних ЛПОНП и векторное, активное поглощение только инсулинзависимыми клетками НЖК+ МЖК в форме неполярных ТГ в ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [6].

На ранних ступенях филогенеза у одноклеточных (архей) первым субстратом для выработки энергии, синтеза АТФ в митохондриях, вероятно, был ацетат (уксусная кислота), в водной среде – циклический диацетат. Миллионами лет позже прокариоты и ранние эукариоты для выработки энергии стали использовать глюкозу. Для развития и совершенствования организмов в филогенезе пассивного поглощения клетками субстратов для выработки энергии (синтез АТФ) стало явно недостаточно. Для окисления в митохондриях, синтеза АТФ и депонирования (запасания) субстратов, реализации биологической функции локомоции оптимальным являются НЖК+МЖК. Среди ЖК, которые ЛПОНП переносят к клеткам в форме ТГ, две ЖК: С16:0-пальмитиновая (Пальм) НЖК и С18:1-олеиновая МЖК составляют более 80% всех ЖК, которые в форме одноименных диглицеридов ТГ переносят к клеткам ЛПВП.

АпоА-I, формирование ЛПВП и пассивное поглощение клетками ЖК в полярных липидах. Становления в филогенезе ЛП началось с того, что первый стационарный апо апоА-I стал связывать и переносить к клеткам ЖК. Структуру и функцию сформированных ЛПВП можно оценить, рассматривая липофорин насекомых. На всех ступенях филогенеза при выраженном различии физико-химических свойств апобелки раздельно переносили к клеткам НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК. АпоА-I формирует ЛПВП в цитозоле энтероцитов путем связывая части С16 и С18 НЖК+МЖК в форме диглицеридов, а ННЖК и более длинные ПНЖК в форме ФЛ (аминоФЛ); ЛПВП энтероциты секретуют в межклеточную среду. Поскольку апоА-I слабо связывает даже по-

лярные липиды, их по отношению к белку в ЛПВП всегда мало [7].

Одновременно в паракринном сообществе (ПС) энтероцитов и жировых клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ) сальника происходит следующее. Энтероциты этерифицируют НЖК+МЖК с глицерином, образуя неполярные ТГ. В рамках ПС синтезированные *in situ* ТГ по каналам эндоплазматической сети энтероцитов переходили в каналы эндоплазматической системы клеток РСТ. В жировых клетках РСТ происходит депонирование НЖК+МЖК в ТГ в составе липидных капель цитозоля. В межклеточное пространство жировые клетки ПС энтероцитов секретируют НЖК+МЖК в полярных незтерифицированных ЖК (НЭЖК) после гидролиза ТГ. В межклеточной среде НЭЖК связывает липидпереносящий белок альбумин [8].

На более поздних ступенях филогенеза ПС энтероциты и жировые клетки РСТ сформировали *in vivo* раздельно тонкую кишку и сальник. Они вместе поочередно в биологической функции трофологии стали реализовать биологическую реакцию экзотрофии после приема пищи и биологическую реакцию эндотрофии в период ее отсутствия. И если депонирование НЖК+МЖК в жировых клетках происходит в форме неполярных ТГ, то в межклеточной среде перенос НЖК+МЖК происходит в форме полярных НЭЖК+альбумин. Можно полагать, что уже на первом этапе переноса к клеткам в межклеточной среде ННЖК+ПНЖК в форме полярных ФЛ в ПС энтероциты + сальник по внутренним путям, которые явились прообразом лимфатической системы, перенос и депонирование НЖК+МЖК проходили в форме ТГ (рис. 1). Будущая система лимфотока объединила ПС клеток при образовании анатомически очерченных органов и систем органов. Можно сказать, что прообразом лимфатической системы стало ПС энтероциты + жировые клетки сальника и первый опыт физико-химически непростого локального переноса НЖК+МЖК в неполярных ТГ.

Молекула альбумина специфично связывает две ЖК длиной С16 и С18; НЖК+МЖК из ассоциатов с альбумином связывались с локальными кавеолами на плазматической мембране клеток. Последние поглощали НЖК и НЖК путем жидкостного эндоцитоза, пиноцитоза. Экзогенные НЖК+МЖК в форме ТГ, секретированные энтероцитами, вначале западали клетки пула РСТ в ПС энтероцитов. Когда депонировать ТГ в жировых клетках энтероцитов становится негде, ТГ из лимфатических путей изливаются в кровотоки в форме комплексов, которые в жировых клетках пула РСТ сформировали микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБПТ). В лимфе, гемолимфе и крови филогенетически ранний апоВ-48 связывает комплексы ТГ, сформированные МБПТ, и формирует ХМ, с которыми ассоциируется столь же ранний динамичный апоЕ. Размеры ХМ велики потому, что апоВ-48 и апоЕ связывают не ТГ, а комплексы из ТГ, сформированные МБПТ. По форме ХМ напоминают ягоду малины, поэтому их размеры столь велики, а гидратированная плотность столь низка. На более поздних ступенях филогенеза синтез МЖК+МЖК из глюкозы (липогенез) и этерификация в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и лноленовые ТГ происходят в цитозоле жировых клеток [9].

Клетки из ЛПВП поглощают ЖК только пассивно [10]. Это происходит путем Perezтерификации ЖК с разным количеством ДС между ФЛ в ЛПВП и ФЛ наружного монослоя мембраны клеток; встраивания полярных диглицеридов в наружный монослой ФЛ мембраны клеток; это происходит при соударении ЛПВП и клеток в потоке. На самых ранних ступенях филогенез ЛПВП переносят к клеткам НЖК+МЖК+ННЖК в полярных ФЛ. С этого времени ЛПВП исполняют и вторую функцию: обеспечивают отток синтезированного каждой из клеток полярного, гидрофобного спирта ХС [11].

Каждая из клеток, реализуя биологическую реакцию краткосрочной адаптации, синтезирует ХС *in situ de novo quantum sates*. Растворимость полярного ХС в межклеточной среде не превышает 8 нмоль/л, однако полярный ХС может формиро-

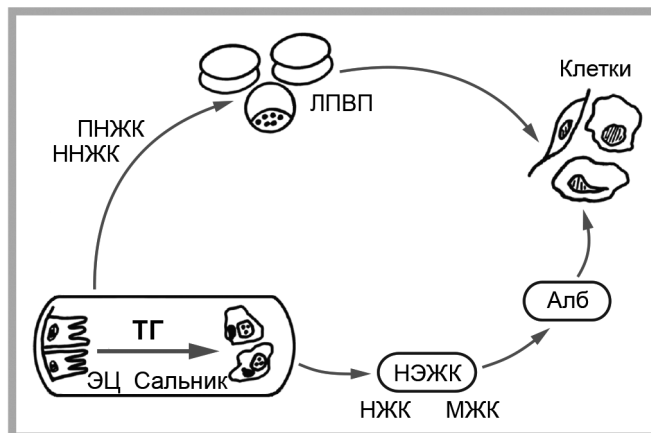


Рис. 1. Перенос НЖК + МЖК в неполярных ТГ в ПС энтероциты + сальник; в межклеточной среде – в форме полярных НЭЖК + АЛБ. ННЖК + ПНЖК раздельно переносят ЛПВП в полярных ФЛ.

вать гомо- и гетерологичные прямые мицеллы. Из межклеточной среды апоА-I+ФЛ ЛПВП связывают и накапливают ХС. Однако для большого количества полярного ХС в ЛПВП места не столь много. На более поздних ступенях филогенеза в ЛПВП произошла этерификация полярного ХС с образованием неполярной формы моно-ЭХС. Это происходит в реакции этерификации с эндогенной ω-9-С18:1-цис-олеиновой МЖК. Этерифицируют ХС ЛХАТ и кофермент апоА-II; оба – секреторные белки гепатоцитов. В форме моно-ЭХС структурировать в ЛПВП и переносить к гепатоцитам стало удобнее. Кофермент ЛХАТ – апоА-II; белок назван так потому, что его выделили из ЛПВП после апоА-I, т. е. вторым. У стационарного апоА-I и динамичного апоА-II мало общего; функционально апоА-II сходен с апоС-II и апоС-III [12].

Становление в филогенезе переноса ЖК в форме неполярных ТГ, поли-ЭХС в апоВ-100 ЛП и активное поглощение их клетками. Формирование второго этапа в переносе и поглощении клетками ЖК *in vivo* началось с синтеза апоВ, двух изоформ апоВ-48 и апоВ-100 [13]. Мол. масса апоВ-48 – 48% от полипептида апоВ-100; мол. масса апоВ-100 близка к 500 кД. Если при жизни в водах Мирового океана отношение в пище НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК составляло приблизительно 1:1, то на более поздних ступенях филогенеза количество НЖК+МЖК становилось все больше. При этом лимфа переносит к клеткам физико-химические комплексы из ТГ + МБПТ в форме ХМ [14]. В плазме крови в структуру ХМ их объединили ранние апоВ-48 и апоЕ [15].

АпоВ-48 – первый в филогенезе апо, который сформировал в крови ЛП из неполярных ТГ. При электронной микроскопии ХМ, о чем уже говорилось выше, напоминают ягоду малины; ХМ намного больше всех ЛП – липидпереносящих макромолекул белка, которые клетки формируют в цитозоле. Все ЛП физико-химически – это бислоиные структуры белок:липид. Столь большие размеры ХМ определены тем, что апоВ-48 связывает не молекулы ТГ, а структуры из ТГ + МБПТ. ХМ содержат все НЖК +МЖК+ННЖК в ТГ, которые поглотили энтероциты, включая и афизиологичные ЖК [16].

Таковыми ЖК для приматов и человека являются: 1) ЖК с нечетным количеством атомов углерода; 2) транс-формы МЖК; 3) конъюгированные ННЖК с необычным расположением ДС в цепи; 4) очень длинноцепочечные ЖК – С 24 и более; 5) ЖК с более чем шестью ДС; 6) ЖК с разветвленной цепью атомов С; 7) ЖК с циклическими пяти- и шестичленными кольцами; 8) дикарбоновые ЖК [17]. Накопление в цитозоле ТГ, которые липазы цитозоля не могут гидролизовать, является условием гибели клеток по типу апоптоза. На последующих ступенях филогенеза при совершенствовании

ЛП произошло так, что ХМ поглощают только гепатоциты, окисляя их все в пероксисомах.

АпоВ-48 – половина молекулы апоВ-100; он не имеет домена, который формирует лиганд. На более поздних ступенях филогенеза клетки стали синтезировать динамичный апоЕ; в структуре он имеет специфичный домен, который предназначен для взаимодействия апо:апо. Этим доменом апоЕ взаимодействует с апоВ-48; вместе они сформировали кооперативный апоЕ/В-48-лиганд [18]. Одновременно гепатоциты синтезируют и выставляют на мембрану апоЕ/В-48-рецепторы. Так сформировалось первое в филогенезе активное рецепторное поглощение гепатоцитами НЖК+МЖК+ННЖК в ТГ, ХМ путем апоЕ/В-48-эндоцитоза.

Для того чтобы апоВ-48 принял активную конформацию (пространственную, стерическую форму), сформировал и выставил на поверхность апоЕ/В-48-лиганд, в ХМ из связи с апоВ-48 происходит удаление избыточного количества ТГ путем гидролиза. Для этого клетки эндотелия синтезируют постгепариновую липопроотеинлипазу (ЛПЛ), а гепатоциты – кофактор апоС-II [19]. При гидролизе части ТГ и переходе полярных диглицеридов в ЛПВП апоЕ/В-48 изменяет свою конформацию и формирует лиганд; далее только гепатоциты поглощают ХМ путем апоЕ/В-48 эндоцитоза [20]. При нарушении гидролиза ТГ в крови накапливаются безлигандные (прелигандные) ХМ [21].

После поглощения ХМ липазы гепатоцитов гидролизуют все ТГ до НЭЖК и 2-моноацилглицерина и происходит оптимизация экзогенных ЖК. Этот процесс реализуют органеллы цитозоля – пероксисомы. Используя реакции α -, β - и ω -окисление, они утилизируют афизиологичные ЖК пищи. Происходит это путем укорочения ЖК; насыщения ДС; превращения очень длинноцепочечных ЖК в более короткие, менее ненасыщенные ЖК [22]. После оптимизации ЖК гепатоциты ретерифицируют их, образуя пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ. Это определено тем, какая ЖК этерифицирована в позиции sn-2 молекулы ТГ с вторично спиртовой группой. При связывании апоВ-100 большого количества ТГ они формируют новый класс ЛП – ЛПОНИ. Они предназначены для переноса к клеткам в межклеточной среде НЖК+МЖК+ННЖК в форме ТГ. Поскольку стерическая форма ТГ выражено разная, апоВ-100 раздельно связывает пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ, формируя четыре одноименных субкласса ЛПОНИ. На ранних ступенях филогенеза, при жизни в водах третьего Мирового океана при температуре 4–6°C и невысокой физической активности, отношение секретированных пальмитиновых+олеиновых ЛПОНИ и линолевых+линоленовых ЛПОНИ составляет приблизительно 1:1.

В крови при действии постгепариновой ЛПЛ и апоС-II, как и в ХМ, происходит гидролиз части ТГ. Когда количество ТГ в ассоциации с апоВ-100 становится оптимальным, апо принимает функционально активную конформацию и на поверхности ЛПОНИ формирует апоВ-100-лиганд. Клетки, связывая его апоВ-100-рецепторами, активно поглощают ЛПОНИ; поглотив один ЛПОНИ, клетка приобретает около 3000 молекул ТГ или около 9000 НЖК + МЖК. Это во много раз больше количества ЖК, которое на более ранних ступенях филогенеза клетки поглощали из ЛПВП путем пассивной диффузии в полярных ФЛ. Так на ступенях филогенеза сформировалось активное рецепторное поглощение клетками НЖК+МЖК+ННЖК [23]. Поглощение клетками ПНЖК из полярных ФЛ в ЛПВП оставалось пассивным.

Рецепторное поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза; белок, переносящий эфиры холестерина (БПЭХ). На последующих ступенях филогенеза по мере развития организмов пассивного поглощения клетками ПНЖК стало явно недостаточно [24]. ПНЖК необходимы всем клеткам для синтеза аминокислот и построения клеточных мембран; синтеза филогенетически ранних, биологически активных, гуморальных, медиаторов эйкозаноидов. В sn-2 аминокислоты этерифицированы ω -6-С20:4-арахидоновая (Ара-

хи), ω -3-С20:5-эйкозапентаеновая (Эйкоза) или ω -3-С22:6-докозагексаеновая (Докоза). Аминокислоты (фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин) имеют заряд; в плазматической мембране они располагаются локально вокруг каждого из интегральных белков (рецептор, транспортер, ионный насос), формируя менее гидрофобное микроокружение в выражено безводной структуре мембране из ФХ. В окружении аминокислот интегральные белки могут легче изменять стерическую форму молекулы.

При жизни в водах Мирового океана при низкой температуре окружающей среды активные эйкозаноиды регулируют биологические функции адаптации, гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и функцию продолжения вида в течение миллионов лет. Субстратом для синтеза гуморальных медиаторов является Эйкоза; Докоза – форма депонирования ПНЖК во внутриклеточных мембранах. При жизни в океане все клетки используют Эйкоза для синтеза простагландинов, простациклинов, тромбоксанов, лейкотриенов, резольвинов и липоксинов. Многие биологические реакции в ПС регулируют наиболее активные эйкозаноиды группы 3. Их синтезируют клетки РСТ в ПС из ω -3-С20:5-Эйкоза; функционально наиболее активные эйкозаноиды группы 3 имеют в молекуле три ДС.

Ни одна животная клетка не может синтезировать ПНЖК; все морские животные получают их с пищей, поедая красные, бурые водоросли или используя «пищевые цепи». После выхода на сушу, где растения не синтезируют ω -3-Эйкоза и Докоза, предшественником синтеза эйкозаноидов и аминокислот стала ω -6-С20:4-Арахис; эйкозаноиды группы 2 имеют в молекуле две ДС. По функциональной активности ω -6-эйкозаноиды группы 2 уступают ω -3-эйкозаноидам группы 3. При выходе на сушу животные стали синтезировать эйкозаноиды, количество ДС в них уменьшилось – две вместо трех. Это привело к снижению функциональной активности эйкозаноидов; вероятно, это «цена» за адаптацию к жизни на суше. Однако если клетка имеет возможность поглощать ω -3-Эйкоза, синтезировать эйкозаноиды группы 3, то, несмотря на наличие в цитозоле ω -6-Арахиса, клетки синтезируют эйкозаноиды группы 3 [25]. Эндогенно синтезированные эйкозаноиды из ω -9-ННЖК имеют в структуре одну ДС (группа 1), и все они функционально афизиологичны.

Согласно методологическим подходам общей биологии, преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, активное поглощение клетками ПНЖК сформировалось на основе того, что сделано ранее. Поскольку в филогенезе уже произошло формирование активного поглощения клетками НЖК+МЖК+ННЖК в форме ТГ в составе ЛПОНИ путем апоВ-100-эндоцитоза, наиболее реально сделать то же и с ПНЖК. Однако для этого необходим переход ПНЖК из ЛПВП в ЛПОНИ. Физико-химически это возможно, если в ЛПВП осуществить перетерификацию ПНЖК из полярных ФЛ в неполярные поли-ЭХС. В филогенезе это и послужило началом активного поглощения клетками ПНЖК в ЛПОНИ в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза.

Преставления о структуре ЛПВП (рис. 2) сформированы на основе физико-химических параметров и их полифункциональной роли *in vivo*: отвоз от клеток спирта ХС в форме моно-ЭХС; подвоз к клеткам ПНЖК в форме поли-ЭХС [26]. ЛПВП – структура апобелок:липид в форме диска; в ассоциации с апоА-I в ЛПВП полярные ФЛ располагаются, мы полагаем, на обеих сторонах диска. На гидрофобной стороне формируется монослой ФХ, а на гидрофильной – бислой аминокислот. На гидрофобной стороне апоА-I при действии ЛХАТ происходит этерификация спирта ХС с эндогенной ω -9-С18:1-олеиновой МЖК с образованием неполярного моно-ЭХС, олеата ХС [27]. В ЛПВП он локализован между гидрофобной стороной апоА-I и цепями ЖК ФХ.

Накопление моно-ЭХС изменяет форму ЛПВП: из дисковидных они становятся цилиндрическими. В гидрофильной среде в стремлении иметь наименьшую площадь поверхности цилиндрические ЛПВП приобретают форму псевдосфер. Если энтероциты структурировали в ЛПВП мало аминокислот и с обе-

их сторон апоА-I диска располагается не имеющий заряда ФХ, ЛПВП в крови слипаются между собой, образуя монетные столбики. При электронной микроскопии структуру ЛП приходится додумывать, и каждый автор делает это субъективно.

Активное поглощение клетками ПНЖК начинается с перэтерификации их в ЛПВП из полярных аминоФЛ в неполярные поли-ЭХС. Активирует реакцию, полагаем, аминоФЛ-холестеринацилтрансфераза, вероятно, изоформа ЛХАТ. Проходит реакция перэтерификации на более гидрофильной стороне аминоФЛ; гидрофобные поли-ЭХС накапливаются между цепями ЖК двух слоев аминоФЛ. Так в ЛПВП одновременно реализуются две биологические реакции; они образуют два разных пула ЭХС: моно-ЭХС – неполярная форма ЭХС и поли-ЭХС – неполярная форма ПНЖК [28]. Образование в ЛПВП моно-ЭХС и поли-ЭХС правильнее рассматривать раздельно [29]. Принесенные моно-ЭХС гепатоциты подвергают гидролизу [30] и используют в синтезе желчных кислот – активных эндогенных детергентов [31].

Первый этап активного поглощения клетками ПНЖК – перэтерификация их из ФЛ в поли-ЭХС; далее поли-ЭХС переходят из ЛПВП в апоВ-100-линолевые и линоленовые ЛПОИП. Это происходит спонтанно при соударении ЛПВП и ЛПНП в кровотоке; инициирует переход градиент гидрофобности между ЛПВП из полярных ФЛ и ЛПОИП из неполярных ТГ. Переход поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОИП активирует БПЭХ. Первичная структура БПЭХ такова, что связывать и переносить поли-ЭХС он не может. В крови белок формирует тройственный ассоциат ЛПВП+БПЭХ+ЛПОИП; в нем поли-ЭХС спонтанно (по градиенту гидрофобности) из ЛПВП переходят в линолевые и линоленовые ЛПОИП (рис. 3).

Каталитические параметры перехода поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОИП в ассоциате ЛПВП+БПЭХ+ЛПОИП во много раз выше, чем для моно-ЭХС [32].

В обратном направлении, из ЛПНП в ЛПВП, спонтанно переходят полярные ДГ, образованные при липолизе ТГ в апоВ-100 ЛП. В филогенезе перенос полярных ДГ в ЛПВП является ранней функцией БПЭХ; белок связывает и переносит полярные ДГ, но не поли-ЭХС. При обмене ДГ ↔ поли-ЭХС гидратированная плотность линолевых и линоленовых ЛПОИП становится выше, а размеры меньше. Более гидрофобные поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПОИП вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, ускоряя гидролиз ТГ. При действии БПЭХ линолевые и линоленовые ЛПОИП превращаются в одноименные ЛПНП. Переход ТГ из ЛПОИП в ЛПВП практически невозможен, хотя об этом часто пишут [33].

Филогенетически ранние, полярные по структуре ЛПВП не могут связывать ни ТГ, ни моно-, ни поли-ЭХС. Все моно- и поли-ЭХС синтезированы в ЛПВП in situ de novo. При этом моно-ЭХС и поли-ЭХС располагаются на разных сторонах апоА-I диска в кружении цепей ЖК, полярных ФЛ. Напомним, что современные лаборатории клинической биохимии не определяют содержание ТГ. Внося в бланки результаты ТГ, они на самом деле измеряют содержание спирта глицерина. Основную массу его действительно содержат ТГ, однако в равной мере вместо ТГ реагировать могут и ди-, и моноглицериды, и свободный глицерин. Когда же авторы пишут о ТГ в ЛПВП, на самом деле это ди- и моноглицериды.

АпоВ-100 в линолевых и линоленовых ЛПОИП, когда количество связанных ТГ становится оптимальным, принимает активную конформацию и выставляет на поверхность одноименных ЛПНП апоВ-100-лиганд. Далее клетки активно поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. Активное поглощение клетками ПНЖК происходит по следующему пути: энтероциты → аминоФЛ в ЛПВП → поли-ЭХС в ЛПВП → переход поли-ЭХС в ЛПОИП при действии БПЭХ → превращение линолевых и линоленовых ЛПОИП в одноименные ЛПНП → формирование лиганда и → поглощение ПНЖК в поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. Следовательно, БПЭХ – это облигатный (обяза-

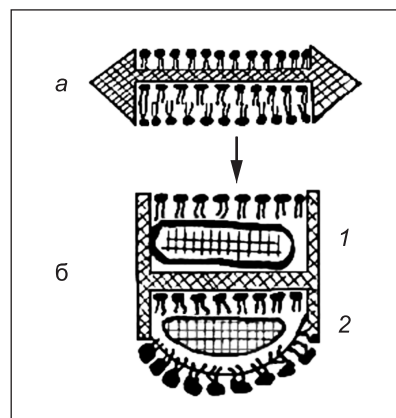


Рис. 2. Структура ЛПВП диска: белок (апоА-I) + ФЛ (а) и его превращение в цилиндрический ЛПВП – гетерогенную псевдосферу (б).

1 – локализация отвозимого от клеток ЭХС в моно-ЭХС; 2 – расположение синтезированных in situ de novo ПНЖК в форме поли-ЭХС.

тельный) участник активного поглощения клетками ПНЖК. БПЭХ присутствует в крови всех видов животных, однако далеко не в равной концентрации и с неодинаковой функцией.

Многоэтапное активное поглощение клетками ПНЖК путем апоВ-100-эндоцитоза мы назвали последовательным;

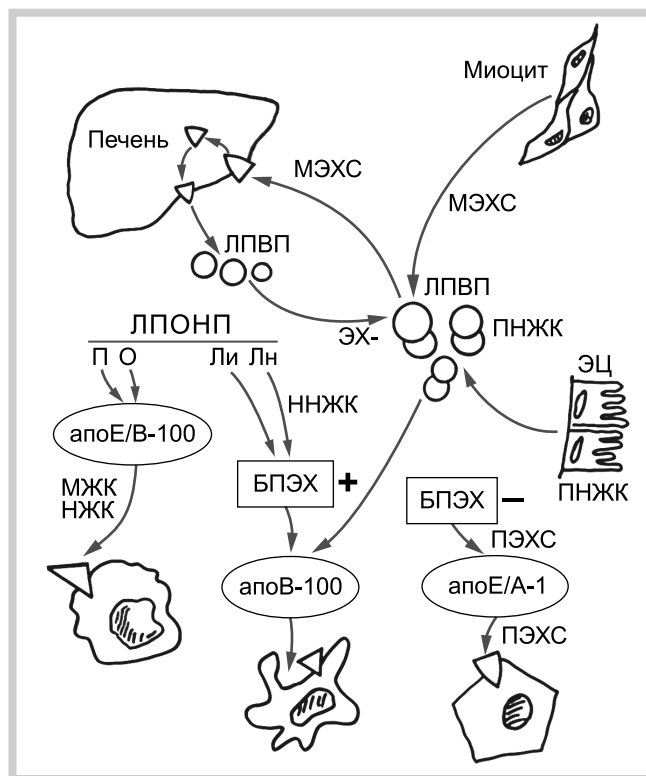


Рис. 3. ЛПВП, реверсивный перенос моно-ЭХС к гепатоцитам и функция каскадных транспортеров. Поглощение клетками НЖК + МЖК через апоЕ/В-100-рецепторы в форме ТГ. Поглощение клетками поли-ЭХС (ННЖК+ПНЖК) путем апоВ-100-эндоцитоза при наличии БПЭХ и через апоЕ/А-1-рецепторы при отсутствии БПЭХ.

Здесь и на рис. 4, 5: ЭЦ – энтероциты, П – пальмитиновые, О – олеиновые, Ли – линолевые, Лн – линоленовые ЛПОИП.

вначале ПНЖК в форме поли-ЭХС переносят апоА-I ЛПВП, далее ПНЖК переходят в апоВ-100-линолевые и линоленовые ЛПОНП, затем в одноименные ЛПНП. Если в пище и гепатоцитах повышено содержание пальмитиновой НЖК и гепатоциты секреторируют в кровь много пальмитиновых ЛПОНП, большая часть поли-ЭХС из ЛПВП переходит в количественно преобладающие афизиологичные пальмитиновые ЛПОНП. Поскольку в крови пальмитиновых ЛПОНП может быть много, это понижает содержание поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПОНП; нарушает конформацию апоВ-100, и линолевые и линоленовые ЛПНП не формируют апоВ-100-лиганд; клетки не поглощают ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Вот эти нарушения и являются (при избытке в пище пальмитиновой НЖК) причиной повышения уровня ХС-ЛПНП, образования избыточного количества безлигандных ЛПНП. Это они далее окажутся в филогенетически раннем пуле сбора и утилизации биологического мусора из локального пула внутрисосудистой межклеточной среды. Из них затем оседлые макрофаги сформируют атероматозные массы – основную причину клинических симптомов ишемической болезни сердца.

Так, полагаем, клетки активно поглощали ПНЖК миллионы лет пока не произошла спонтанная мутация БПЭХ-нуль или эпигенетически обусловленное снижение экспрессии БПЭХ. Мутации БПЭХ затронули многие виды животных, включая собак, мышей, крыс. Это привело к нарушению биодоступности ЖК для клеток, блокаде поглощения ими *in vivo* ПНЖК и гибели части популяции. Однако стараниями биологической функции адаптации и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем позже в филогенезе сформировался более короткий, филогенетически поздний, прямой вариант активного поглощения клетками ПНЖК. При этом клетки, как и прежде, поглощали ПНЖК в форме поли-ЭХС, но в составе не ЛПНП, а ЛПВП.

В условиях мутации БПЭХ-нуль, отсутствия синтеза БПЭХ, когда поглощение клетками ПНЖК оказалось практически блокированным, биологическая функция адаптации второй раз в филогенезе задействовала апоЕ и его способность взаимодействия апо:апо. Первый раз апоЕ использован в филогенезе при формировании в ХМ апоЕ/В-48 лиганда, связывая который одноименными рецепторами, гепатоциты стали поглощать ХМ путем эндоцитоза. Во второй раз в филогенезе два апо – апоА-I и апоЕ, полагаем, сформировали кооперативный апоЕ/А-I-лиганд. Связывая его рецепторами, клетки стали активно поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС, но в ЛПВП апоЕ/А-I-эндоцитозом. Это привело к тому, что у видов животных клетки активно поглощают ПНЖК двумя путями: филогенетически ранним последовательным и филогенетически более поздним прямым. Функциональные различия между последовательным и прямым поглощением клетками ПНЖК выявили при экспериментах с экзогенной гиперхолестеринемией. Добавление в пищу животным ХС в течение 4 нед привело к формированию синдрома атеросклероза и его симптома атероматоза интимы артерий эластического типа у кроликов, морских свинок и приматов, которые имеют высокое содержание в плазме крови БПЭХ. Низкое содержание БПЭХ характерно для крыс, мышей и собак. Если для второй группы животных ХС является обычным компонентом пищи, то травоядные кролики,

морские свинки с ХС в пище не встречались. В чем причина столь наглядного различия атероматоза интимы артерий эластического типа в зависимости от содержания БПЭХ? Мы не разберемся в различии становления атероматоза в зависимости от содержания в крови БПЭХ, пока не рассмотрим третий в филогенезе этап переноса ЖК в ЛП и поглощение их клетками [34].

Филогенетически позднее поглощение инсулинзависимыми клетками НЖК+МЖК в ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. На первом в филогенезе этапе становления ситемы ЛП сформировался перенос ЖК в ЛПВП в форме полярных липидов (ФЛ, диглицериды и НЭЖК); клетки все ЖК поглощали пассивно. На втором этапе осуществлены перенос ЖК в составе апоВ-100 в неполярных липидах (ТГ и ЭХС) и активное рецепторное поглощение клетками ПНЖК и ННЖК в линолевых и линоленовых ЛПОНП → ЛПНП при апоВ-100-эндоцитозе. На третьем этапе в филогенезе сформировались перенос и поглощение клетками ЖК в рамках становления биологической функции локомоции (движение за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов) и регуляторной, гуморальной системы инсулина. Третий этап – это перенос НЖК+МЖК в форме ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и активное поглощение их клетками путем позднего апоЕ/В-100-эндоцитоза. Следовательно, на ранних ступенях филогенеза клетки поглощали все ЖК только пассивно; позже сформировалось активное поглощение ПНЖК+ННЖК, и в последнюю очередь клетки стали активно поглощать НЖК+МЖК.

При жизни в третьем Мировом океане, при низкой температуре (4–6°С) и умеренной физической активности отношение в крови содержания НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК составляло примерно 1:1. При выходе на сушу необходимости постоянно поддерживать температуру тела, добывать пищу и обеспечивать субстратами для наработки энергии поперечнополосатые, скелетные миоциты, реализации новой биологической функции локомоции (перелеты и миграции) отношение содержания НЖК+МЖК/ННЖК+ПНЖК выражено изменилось. После оптимизации экзогенных ЖК, утилизации афизиологичных ЖК в гепатоцитах апоВ-100 фор-

морские свинки с ХС в пище не встречались. В чем причина столь наглядного различия атероматоза интимы артерий эластического типа в зависимости от содержания БПЭХ? Мы не разберемся в различии становления атероматоза в зависимости от содержания в крови БПЭХ, пока не рассмотрим третий в филогенезе этап переноса ЖК в ЛП и поглощение их клетками [34].

При жизни в третьем Мировом океане, при низкой температуре (4–6°С) и умеренной физической активности отношение в крови содержания НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК составляло примерно 1:1. При выходе на сушу необходимости постоянно поддерживать температуру тела, добывать пищу и обеспечивать субстратами для наработки энергии поперечнополосатые, скелетные миоциты, реализации новой биологической функции локомоции (перелеты и миграции) отношение содержания НЖК+МЖК/ННЖК+ПНЖК выражено изменилось. После оптимизации экзогенных ЖК, утилизации афизиологичных ЖК в гепатоцитах апоВ-100 фор-

морские свинки с ХС в пище не встречались. В чем причина столь наглядного различия атероматоза интимы артерий эластического типа в зависимости от содержания БПЭХ? Мы не разберемся в различии становления атероматоза в зависимости от содержания в крови БПЭХ, пока не рассмотрим третий в филогенезе этап переноса ЖК в ЛП и поглощение их клетками [34].

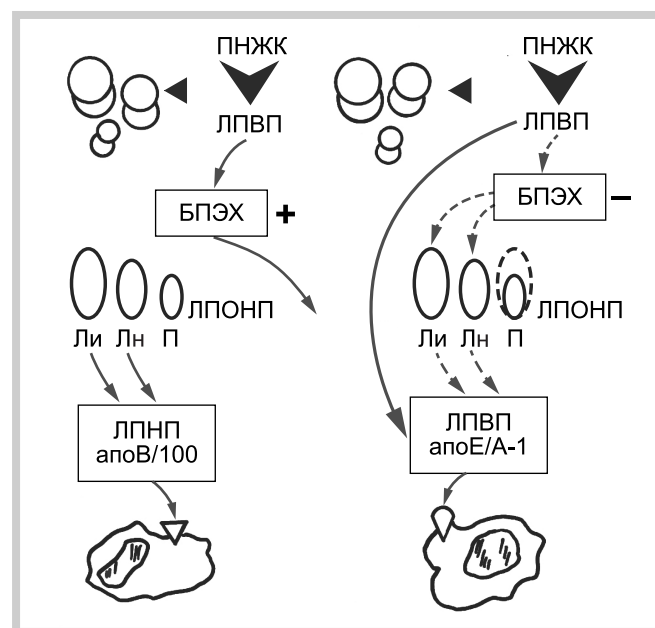


Рис. 4. При активной функции БПЭХ (+) клетки поглощают ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. При отсутствии активного БПЭХ (-), повышении содержания его в плазме крови клетки поглощают ПНЖК в ЛПВП путем апоЕ/А-I-эндоцитоза.

мируют раздельно пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОИП.

При постпрандиальной гиперлиппротеинемии (после еды) гепатоциты формируют ЛПОИП, которые в ТГ содержат ЖК в отношении:

- пальмитиновая НЖК + олеиновая МЖК – 100;
- линолевая + линоленовая ННЖК – 10;
- ω -6- и ω -3-эссенциальные ПНЖК – 1.

Физиологично отношение содержания ω -6/ ω -3 менее чем 3:1. Для переноса к клеткам столь большого количества НЖК+МЖК понадобились высокопроизводительные ЛП. Все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции, являются инсулинзависимыми. На третьем этапе становления в филогенезе функции ЛП произошло формирование ЛПОИП; они предназначены для векторного (направленного) переноса и поглощения НЖК+МЖК только инсулинзависимыми клетками субстратов для наработки энергии, синтеза митохондриями АТФ [35].

Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем (биологических функций и биологических реакций), обеспечение функции локомоции субстратами для наработки энергии реализовано путем образования нового класса ЛП – ЛПОИП и нового варианта поглощения ЛПОИП только инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. На ступенях филогенеза в третий раз задействованы апоЕ и его способность формировать кооперативные апо/апо-лиганды. АпоЕ формировал кооперативный апоЕ/В-100-лиганд и синтез одноименных рецепторов только зависимыми от инсулина клетками.

В гепатоцитах апоВ-100 синтезируют пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ, структурируют их в одноименные ЛПОИП и секретируют одновременно четыре субкласса ЛПОИП в кровотоки. При физиологичном содержании и соотношении ЖК в пище количественно субклассы ЛПОИП соотносятся как:

- пальмитиновые ЛПОИП + олеиновые ЛПОИП – 90;
- линолевые ЛПОИП + линоленовые ЛПОИП – около 10.

При секреции в кровь все ЛПОИП физиологично перегружены ТГ и не имеют активного лиганда – безлигандные (прелигандные); лиганд скрыт избытком ТГ. В крови при действии постгепариновой ЛПЛ и апоС-II только в пальмитиновых и олеиновых ЛПОИП проходит гидролиз ТГ. При оптимальном количестве связанных ТГ апоВ-100 принимает активную конформацию (стерическую форму) и с апоЕ они формируют кооперативный апоЕ/В-100-лиганд, выставляя его на поверхность. В кровотоке формируются лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОИП. Инсулинзависимые клетки физиологично, быстро поглощают все пальмитиновые и олеиновые ЛПОИП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; в ЛПНП физиологично ни первые, ни вторые не превращаются.

При физиологичном содержании в пище и гепатоцитах Пальм-НЖК (не более 15% всего количества ЖК) через 4–5 ч после еды в плазме крови уже нет пальмитиновых и олеиновых ЛПОИП: их поглотили инсулинзависимые клетки. Количество ТГ (спирт ГЛ) в плазме крови уменьшается приблизительно на порядок; в крови остаются преимущественно линолевые и линоленовые ЛПОИП. В эти же сроки после еды энтероциты структурируют ПНЖК в аминоФЛ, которые апоА-I включает в ЛПВП; энтероциты секретируют их в кровь. В ЛПВП проходит реакция переэтерификации ПНЖК из полярных аминоФЛ в неполярные поли-ЭХС. Это происходит не быстро, и, вероятно, накопление в ЛПВП поли-ЭХС совпадает с окончанием поглощения инсулинзависимыми клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОИП. В крови физиологично остаются линолевые и линоленовые ЛПОИП.

Линолевые и линоленовые ЛПОИП при секреции их в кровь тоже физиологично перегружены ТГ – прелигандные ЛПОИП. При действии в крови печеночной ЛПЛ (глицеролгидролаза) + апоС-III происходит гидролиз части ТГ. Из связи с апоВ-100 менее гидрофобные ТГ вытесняют более гидрофобные поли-ЭХС; поли-ЭХС переходят в линолевые и лино-

леновые ЛПОИП из ЛПВП при действии БПЭХ. Образаемые при гидролизе полярные ДГ при действии БПЭХ переходят в ЛПВП. По сравнению с ТГ молекулы поли-ЭХС на треть меньше и их плотность выше. В ходе физико-химических и биохимических реакций ЛПОИП превращаются в линолевые и линоленовые ЛПНП. По завершении столь специфического гидролиза ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОИП апоВ-100 принимает активную конформацию и образует лигандные одноименные ЛПНП; клетки поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза со всеми ПНЖК в форме поли-ЭХС. Содержание в пище линолевых и линоленовых ЛПОИП не бывает высоким, и поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП, достаточно для образования лигандных ЛПНП и поглощения их клетками. Однако при избытке в пище пальмитиновой НЖК, в гепатоцитах пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОИП в крови в течение длительного времени пальмитиновых ЛПОИП в крови во много раз больше, чем содержание в сумме линолевые+линоленовые ЛПОИП.

Сложности поглощения клетками ПНЖК путем апоВ-100-эндоцитоза, низкая биодоступность ПНЖК и ингибирование БПЭХ. Отработанное на более ранних ступенях филогенеза последовательное (ЛПВП → ЛПНП → клетка) рецепторное поглощение ПНЖК в ЛПНП функционирует сотни миллионов лет. Так было в третьем Мировом океане и при выходе животных на сушу, когда содержание в пище С16:0-Пальм-НЖК не превышало 15% всех ЖК. Линолевые и линоленовые ЛПНП физиологично доносят до клеток ω -3 Эйкоза и Докоза при жизни в Мировом океане и ω -6-Арахид на суше. Если содержание в пище Пальм-НЖК превышает 15%, количество пальмитиновых ЛПОИП, которые гепатоциты секретируют в кровь, становится больше. Напомним, что кинетические параметры гидролиза пальмитиновых ТГ в ЛПОИП при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II являются самыми низкими; пальмитиновые ЛПОИП могут длительно не формировать апоЕ/В-100-лиганд и циркулировать в крови, обретая гидратированную плотность пальмитиновых ЛПНП [36].

Если переход поли-ЭХС из ЛПВП при действии БПЭХ происходит в крови одновременно в линолевые, линоленовые и пальмитиновые ЛПОИП, количество которых может доминировать, только малая часть ПНЖК оказывается в физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП. Гидролиз ТГ в них отнюдь не оптимальный; при этом не происходит формирование апоВ-100-лиганда ни в линолевых, ни линоленовых, ни в пальмитиновых ЛПОИП. Однако их гидратированная плотность увеличивается, размеры уменьшаются, и все они соответственно физико-химическим параметрам становятся ЛПНП. В крови образуется много пальмитиновых + линолевых + линоленовых ЛПНП, которые не сформировали апоВ-100-лиганд. Не имея лиганда, ЛПНП с переносимыми ими ПНЖК становятся в крови биологическим мусором.

Физиологично поглотить безлигандные ЛПНП могут только функциональные фагоциты, оседлые макрофаги путем сквенджер-эндоцитоза рецепторами-мусорщиками. В ПС эндотелия клетки РСТ локализованы в месте сбора и утилизации биологического мусора из внутрисосудистого пула межклеточной среды. Макрофаги поглощают ЛПНП как афизиологичные, денатурированные макромолекулы белка. Пул сбора и утилизации большого (более 70 кД) биологического мусора локализован в интима артерий эластического и смешанного типа. Вот там-то при последовательном действии нейтрофилов, системы комплемента и биологической реакции транцитоза монослоем эндотелия и окажется большинство безлигандных ЛПНП [37]. Далее оседлые макрофаги превратят все ЛПНП в атероматозную массу [38].

Оседлые макрофаги в интима артерий эластического и смешанного типов сформировались на ранних ступенях филогенеза; ПНЖК они поглощают из ЛПВП в форме ФЛ; апоВ-100-рецепторов у макрофагов нет. Не имея рецепторов, макрофаги не имеют в липосомах и кислых гидролаз для поли-ЭХС. Макрофаги накапливают ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС, в цитозоле, превращаются в пенистые клетки; далее

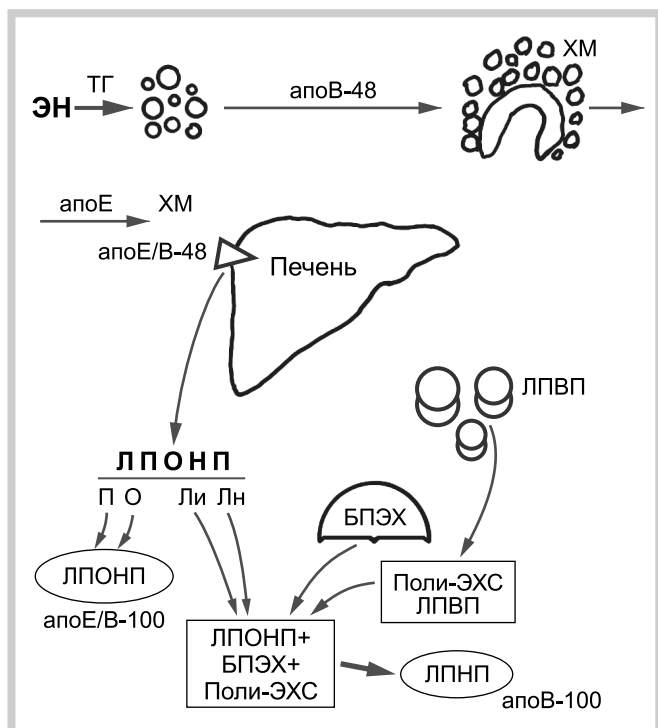


Рис. 5. Иные представления о физиологии ЛП: формировании ХМ в крови из секретированных энтероцитами комплексов ТГ + МБПТ; физиологичном делении ЛПОНП на четыре функциональных субкласса; участие БПЭХ в переносе и активном поглощении клетками ПНЖК.

развивается эндоплазматический стресс, и клетки гибнут по типу некроза, формируя атероматоз. Атероматозная масса липидов в интиме артерий состоит из поли-ЭХС с ω -6-линолевой и линоленовой ННЖК и укороченных метаболитов поли-ЭХС с ω -3 Эйкоза, Докоза и ω -6-Арахис. Реально в клетках *in vivo* при недостатке ПНЖК развивается атеросклероз; макрофаги, которые накапливают избыток ПНЖК в поли-ЭХС (пенистые макрофаги), формируют атероматоз.

Атеросклероз и атероматоз – понятия разные, однако мы их часто не различаем. Атеросклероз – это патология организма, при которой все клетки испытывают дефицит ПНЖК при низкой их биодоступности для поглощения. Атероматоз – наиболее клинически значимое проявление атеросклероза, накопление безлигандных ЛПНП с переносимыми ими ПНЖК, ННЖК в интиме артерий. Афизиологично наиболее долго циркулируют в крови пальмитиновые ЛПОНП, медленно превращаясь в безлигандные пальмитиновые ЛПНП. Пальмитиновые ЛПОНП исходно самые меньшие; они-то и формируют малые плотные наиболее атерогенные ЛПНП, накопление которых в плазме крови характерно для пациентов с синдромом резистентности к инсулину и сахарным диабетом.

Много безлигандных, физиологично денатурированных, модифицированных ЛПНП поглощает и функциональные фагоциты печени, макрофаги Купфера. Однако они не формируют пенистые клетки, не накапливают атероматозные массы [39]. Это определено тем, что макрофаги Купфера сформировались на более поздних ступенях филогенеза по сравнению с интимой артерий. Макрофаги Купфера на мембране имеют apoB-100-рецепторы, а в лизосомах – кислые гидролазы для поли-ЭХС. Макрофаги Купфера располагаются в синусоидальных капиллярах, которые имеют специфичную, фенестрированную базальную мембрану и такой же монослой эндотелия. Только у синусоидальных капилляров есть субэндотелиальные пространства Диссе. Это позволяет макрофагам Купфера непосредственно контактировать с

плазмой крови: нет необходимости в реализации макрофагической реакции трансцитоза и нет атероматоза. Макрофаги Купфера гидролизуют поли-ЭХС до спирта ХС и ПНЖК.

Трудно сказать, осознание ли *in vivo* функционального несовершенства переноса ПНЖК как поли-ЭХС по пути ЛПВП → ЛПНП → клетка, мутация БПЭХ-нуль или что-то иное инициировало в филогенезе эпигенетическое влияние в самом позднем варианте прямого поглощения клетками ПНЖК в поли-ЭХС по прямому пути ЛПВП → клетка. Это привело к тому, что у отдельных видов животных содержание БПЭХ в плазме крови осталось высоким, в то время как у других экспрессия синтеза БПЭХ стала низкой. У человека содержание БПЭХ в плазме крови высоко, как у приматов, кроликов и морских свинок. У этих видов животных клетки активно поглощают ПНЖК как поли-ЭХС по филогенетически раннему варианту ЛПВП → ЛПНП → клетка. У крыс, мышей и собак содержание БПЭХ в крови низкое, и филогенетически позднее поглощение ПНЖК в форме поли-ЭХС происходит по пути ЛПВП → клетка. В силу этого у животных с последовательным вариантом поглощения клетками ПНЖК легко смоделировать атеросклероз и атероматоз на модели экзогенной гиперхолестеринемии. И эту модель трудно воспроизвести у животных, клетки которых поглощают ПНЖК по пути ЛПВП → клетка.

В то же время у крыс и мышей достаточно выбить ген apoE, заблокировать apoE/A-I эндоцитоз ЛПВП и сформировать дефицит в клетках ПНЖК и атероматоз на модели экзогенной гиперхолестеринемии воспроизвести столь же просто, как и у кроликов. Различие между кроликами и крысами состоит в том, что у кроликов (приматов и человека) для моделирования дефицита в клетках ПНЖК надо заблокировать apoB-100-эндоцитоз ЛПНП, а у крыс – apoE/A-I-эндоцитоз apoE-ЛПВП. У крыс при прямом варианте поглощения клетками ПНЖК по пути apoE-ЛПВП → клетка избыток ХС в пище не нарушит поглощение их клетками. У кроликов при последовательном переносе и поглощении клетками ПНЖК по пути ЛПВП → ЛПНП → клетка избыток в пище ХС блокирует формирование лигандных линолевых и линоленовых ЛПНП; избыток в пище как ХС, так и пальмитиновой НЖК столь опосредованно блокирует поглощение их клетками. Избыток в пище пациентов пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП является причиной низкой биодоступности для клеток ПНЖК даже при достаточном количестве в пище ПНЖК. Принятые с профилактической целью ω -3 ПНЖК в условиях высокого содержания в пище пальмитиновой НЖК окажутся в интиме артерий в составе атероматозной массы.

Остается решить, являются ли два варианта активного поглощения клетками ПНЖК (последовательный и прямой) взаимоисключающими или они функционируют одновременно? Если они функционируют параллельно, прямой или последовательный вариант поглощения клетками ПНЖК определяют только экспрессия БПЭХ и функция этого белка в плазме крови. При действии БПЭХ клетки *in vivo* поглощают ПНЖК путем apoB-100-эндоцитоза; при низкой активности БПЭХ путем apoE/A-I-эндоцитоза. Первый вариант блокирует избыточное содержание в пище Пальм-НЖК и ХС; второй нет. При избытке в пище Пальм-НЖК всегда формируется гипертриглицеридемия; она и формирует низкую биодоступность для клеток ПНЖК, блокируя apoB-100-эндоцитоз ЛПНП. Следовательно, чем больше Пальм-НЖК в пище, выше активность и концентрация БПЭХ, тем ниже содержание ХС-ЛПВП, выше уровень ХС-ЛПНП и совместное развитие синдрома атеросклероза и его симптома атероматоза прогрессирует.

Складывается впечатление, что экспрессии синтеза БПЭХ в филогенезе стали предпоследним аккордом формирования *in vivo* активного рецепторного поглощения клетками ПНЖК путем apoB-100-рецепторного эндоцитоза по пути ЛПВП → ЛПНП → клетка. Вероятно, понимание *in vivo* того, что этот вариант не является оптимальным, пришло в филогенез много позже; возможны и иные биологические ситуации. Так произошло образование прямого варианта поглощения клетками ПНЖК в ЛПВП путем apoE/A-I-эндоцитоза [40]. Можно полагать, что прямой

путь поглощения ПНЖК (ЛПВП → клетка) сформировался у всех видов животных; экспрессия синтеза БПЭХ осталась высокой только у части видов. В этих условиях сосуществования двух (последовательного и прямого) вариантов рецепторного поглощения клетками ПНЖК через апоВ-100- или апоЕ/А-I-рецепторы их соотношение стали определять экспрессия синтеза БПЭХ и его содержание в плазме крови.

Можно полагать, что количество получаемых с пищей ω -3- и ω -6-ЭС-ПНЖК также оказывает влияние на становление активного поглощения их клетками [41]. Возможно поэтому эпигенетическое снижение экспрессии БПЭХ возникло и распространено в популяции Японии; около 10% японцев имеют низкое содержание БПЭХ, сниженный уровень ХС-ЛПНП и физиологичную гиперальфапопротеинемию при повышении концентрации поли-ЭХС. А физиологичная гиперальфапопротеинемию развивается при интоксикации алкоголем; содержание ХС-ЛПВП при этом повышается за счет накопления в ЛПВП главным образом неэтерифицированного ХС, а не моно-ЭХС, тем более не поли-ЭХС. Вероятно поэтому клиницисты попробовали использовать ингибиторы БПЭХ для лечения атеросклероза и атероматоза. Подобный способ клинического воздействия на афизиологичных процесс может стать и патологическим [42].

Для того чтобы патогенез атеросклероза – дефицита в клетках ПНЖК – стал более ясным в форме нарушения *in vivo* биодоступности их для клеток, желательнее принять во внимание представления, которые обоснованы филогенетической теорией общей патологии (рис. 5). Кроме того, важно понять, что структура ЛП не может быть сформирована *in vivo* при действии ультразвука, как это сделали *in vitro* биофизики в отношении апоА-I и апоВ-100 ЛП, а является обычным биологическим вариантом белок:липид. Структура бислоя, будучи гидрофобной, деформируется в гидрофильной, водной среде, межклеточной среде и плазме крови с образованием псевдосферических форм.

Основная функция ЛПВП, как и всех ЛП, состоит в переносе к клеткам ЖК, и только во вторую очередь они осуществляют отвоз ХС от клеток. На ступенях филогенеза последовательно стали функционировать ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. ЛПВП переносили ЖК в полярных липидах при пассивном поглощении клетками. Позже ЛП переносят ЖК в форме неполярных эфиров со спиртами глицерином и ХС, а клетки поглощают их путем рецепторного эндоцитоза. Гепатоциты секретируют в кровь пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП; первые и вторые ЛПОНП физиологично поглощают инсулинзависимые клетки апоЕ/В-100-эндоцитозом. Линолевые и линоленовые ЛПОНП после перехода поли-ЭХС из ЛПВП превращаются в ЛПНП; клетки поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза в составе ЛПНП. Формирование ХМ происходит в крови, и гепатоциты поглощают их апоЕ/В-48-эндоцитозом. Поглощение клетками ПНЖК путем апоВ-100-эндоцитоза формирует чувствительность животных к экзогенному ХС; поглощение ПНЖК через апоЕ/А-I-рецепторы в составе апоЕ-ЛПВП – резистентность к гиперхолестеринемии в пище. АпоЕ на ступенях филогенеза последовательно в разных классах ЛП формирует кооперативные лиганды: апоЕ/В-48 в ХМ, апоЕ/В-100 в ЛПОНП и апоЕ/А-I в ЛПВП. ХМ в крови формирует апоВ-48 из комплексов ТГ, секретированных энтероцитами, при действии МБПТ. Филогенетическая теория общей патологии меняет представления о патогенезе и профилактике атеросклероза, метаболического синдрома и симптома резистентности к инсулину; их патогенез объединяют нарушение переноса в составе ЛП и поглощение клетками ЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. *Успехи современной биологии*. 2009; 129(2): 124–42.
2. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н. и др. Генные сети

- липидного метаболизма. *Бюллетень СО РАМН*. 2006; 2: 29–42.
3. Redondo S., Martinez-Gonzalez J., Urraca C., Tejerina T. Emerging therapeutic strategies to enhance HDL function. *Lipids. Health. Dis.* 2011; 10(10): 175–82.
4. 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): 516–36.
5. Suguchi H., Matsushima K., Akiyoshi Y. et al. Development of the HDL-C and LDL-C direct methods and the subsequent evolution. *Rinsho. Byori*. 2012; 60(7): 632–6.
6. Titov V.N. Role of cholesterol esters in triglyceride transport. *Biochemistry*. 1995; 60(9): 1045–50.
7. Koivuniemi A., Sysi-Aho M., Oresic M., Ollila S. Interfacial properties of high-density lipoprotein-like lipid droplets with different lipid and apolipoprotein A-I compositions. *Biophys. J.* 2013; 104(10): 2193–201.
8. Fujiwara S., Amisaki T. Fatty acid binding to serum albumin: molecular simulation approaches. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830(12): 5427–34.
9. Tomkin G.H., Owens D. The chylomicron: relationship to atherosclerosis. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 21: 784536.
10. Maiga S.F., Kalopissis A., Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes. *Biochimie*. 2014; 96: 56–66.
11. Rajagopal G., Suresh V., Sachan A. High-density lipoprotein cholesterol: How High. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(Suppl. 1): S236–8.
12. Martinez L.R., Santos R.D., Miname M.H. et al. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 2013; 62(8): 1061–4.
13. Palm W., Sampaio J.L., Brankatschik W. et al. Lipoproteins in *Drosophila melanogaster* – assembly, function, and influence on tissue lipid composition. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): e1002828.
14. Hussain M.M., Rava P., Walsh M. et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab.* 2012; 9: 14–29.
15. Hoofnagle A.N., Heinedie J.W. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *J. Lipid. Res.* 2009; 50(10): 1967–75.
16. Demignot S., Beilstein F., Morel R. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie*. 2013; 96: 48–55.
17. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 12: 1–33.
18. Поляков Л.М., Панин Л.Е. Аполипопротеин Е: структура и функции. *Успехи современной биологии*. 1998; 118(6): 743–53.
19. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297(2): E271–88.
20. Annema W., Dijkers A., Freark de Boer J. et al. ApoE promotes hepatic selective uptake but not RCT due to increased ABCA1-mediated cholesterol efflux to plasma. *J. Lipid. Res.* 2012; 53(5): 929–40.
21. Jensen M.K., Rimm E.B., Furtado J.D., Sacks F.M. Apolipoprotein C-III as a Potential Modulator of the Association Between HDL-Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease. *J. Am. Heart. Assoc.* 2012; 1(2): 232–43.
22. Nakajima K., Nakano T., Tokita Y. et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin. Chim. Acta*. 2011; 412(15–16): 1306–18.
23. Titov V.N. Conformation of apolipoprotein B-100, structure of low density lipoproteins (LDL), and LDL functional classification: a review. *Biochemistry*. 1996; 61(1): 1–7.
24. Karupaiah T., Sundram K. Modulation of human postprandial lipemia by changing ratios of polyunsaturated to saturated (P/S) fatty acid content of blended dietary fats: a cross-over design with repeated measures. *Nutr. J.* 2013; 12(1): 122–9.
25. Titov V.N. Formation of biological function of locomotion and insulin system in phylogenesis: biological basis of hormone action. *Biol. Bull. Rev.* 2012; 2(4): 318–32.
26. Добрецов Г.Е., Дергунов А.Д. Пространственная структура дискоидальных липопротеинов высокой плотности. *Биологические мембраны*. 2001; 18(5): 339–52.

27. Namayandeh S.M., Kaseb F., Lesan S. Olive and sesame oil effect on lipid profile in hypercholesterolemic patients, which better? *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(9): 1059–62.
28. Ng T.W., Ooi E.M., Watts G.F. et al. Effect of fenofibrate and atorvastatin on VLDL apoE metabolism in men with the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21(2): 141–7.
29. Kontush A., Lhomme M., Chapman M. J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(11): 2950–63.
30. Usa S., Spolitu S., Angius F. et al. Role of HDL in cholesteryl ester metabolism of lipopolysaccharide-activated P388D1 macrophages. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(11): 3158–69.
31. Творогова М.Г., Васин П.В., Рожкова Т.А. и др. Липидный состав липопротеинов высокой плотности при наследственных гиперлипидопротеинемиях. *Вопросы медицинской химии.* 1998; 44(5): 452–8.
32. Besler C., Luscher T.F., Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of high-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol. Med.* 2012; 4: 251–68.
33. Nieser F.J., Magg C., Ogawa N. et al. Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre-beta-HDL formation and increases reverse cholesterol transport. *J. Lipid. Res.* 2010; 51(12): 3443–54.
34. Crook M.A. A place for assaying serum apolipoprotein AI and B? *Ann. Clin. Biochem.* 2011; 48(5): 485–6.
35. 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.
36. Hopkins P.N. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 2013; 93(3): 1317–42.
37. Dmitriev L.F., Titov V.N. Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. *Ag. Res. Rev.* 2010; 9(2): 200–10.
38. Goldberg I.J., Bornfeldt K.E. Lipids and the endothelium: bidirectional interactions. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013; 15(11): 365–71.
39. Welty F.K. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr. Cardiol. Rep.* 2013; 15(9): 400–12.
40. Saito H., Dhanasekaran P., Nguyen D. et al. Domain structure and lipid interaction in human apolipoproteins A-I and E, a general model. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 23227–32.
41. Watanabe S., Tsuneyama K. Eicosapentaenoic acid attenuates hepatic accumulation of cholesterol esters but aggravates liver injury and inflammation in mice fed a cholate-supplemented high-fat diet. *J. Toxicol. Sci.* 2013; 38(3): 379–90.
42. Zhao C., Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism. *J. Endocrinol.* 2010; 204: 233–40.
8. Fujiwara S., Amisaki T. Fatty acid binding to serum albumin: molecular simulation approaches. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(12): 5427–34.
9. Tomkin G.H., Owens D. The chylomicron: relationship to atherosclerosis. *Int. J. Vasc. Med.* 2012; 21: 784536.
10. Maiga S.F., Kalopissis A., Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes. *Biochimie.* 2014; 96: 56–66.
11. Rajagopal G., Suresh V., Sachan A. High-density lipoprotein cholesterol: How High. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(Suppl. 1): S236–8.
12. Martinez L.R., Santos R.D., Miname M.H. et al. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism.* 2013; 62(8): 1061–4.
13. Palm W., Sampaio J.L., Brankatschik W. et al. Lipoproteins in *Drosophila melanogaster* – assembly, function, and influence on tissue lipid composition. *PLoS Genet.* 2012; 8(7): e1002828.
14. Hussain M.M., Rava P., Walsh M. et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab.* 2012; 9: 14–29.
15. Hoofnagle A.N., Heinedie J.W. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *J. Lipid. Res.* 2009; 50(10): 1967–75.
16. Demignot S., Beilstein F., Morel R. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie.* 2013; 96: 48–55.
17. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 12: 1–33.
18. Polyakov L.M., Panin L.E. Apolipoprotein E: Structure and function. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1998; 118(6): 743–53. (in Russian)
19. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297(2): E271–88.
20. Annema W., Dijkers A., Freark de Boer J. et al. ApoE promotes hepatic selective uptake but not RCT due to increased ABCA1-mediated cholesterol efflux to plasma. *J. Lipid. Res.* 2012; 53(5): 929–40.
21. Jensen M.K., Rimm E.B., Furtado J.D., Sacks F.M. Apolipoprotein C-III as a Potential Modulator of the Association Between HDL-Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1(2): 232–43.
22. Nakajima K., Nakano T., Tokita Y. et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(15–16): 1306–18.
23. Titov V.N. Conformation of apolipoprotein B-100, structure of low density lipoproteins (LDL), and LDL functional classification: a review. *Biochemistry.* 1996; 61(1): 1–7.
24. Karupaiah T., Sundram K. Modulation of human postprandial lipemia by changing ratios of polyunsaturated to saturated (P/S) fatty acid content of blended dietary fats: a cross-over design with repeated measures. *Nutr. J.* 2013; 12(1): 122–9.
25. Titov V.N. Formation of biological function of locomotion and insulin system in phylogenesis: biological basis of hormone action. *Biol. Bull. Rev.* 2012; 2(4): 318–32.
26. Dobrezov G.E., Dergunov A.D. Spatial structure of a discoid high density lipoprotein. *Biologicheskie membrany.* 2001; 18(5): 339–52. (in Russian)
27. Namayandeh S.M., Kaseb F., Lesan S. Olive and sesame oil effect on lipid profile in hypercholesterolemic patients, which better? *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(9): 1059–62.
28. Ng T.W., Ooi E.M., Watts G.F. et al. Effect of fenofibrate and atorvastatin on VLDL apoE metabolism in men with the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21(2): 141–7.
29. Kontush A., Lhomme M., Chapman M. J. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(11): 2950–63.
30. Usa S., Spolitu S., Angius F. et al. Role of HDL in cholesteryl ester metabolism of lipopolysaccharide-activated P388D1 macrophages. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(11): 3158–69.
31. Творогова М.Г., Васин П.В., Рожкова Т.А. и др. Липидный состав липопротеинов высокой плотности при наследственных гиперлипидопротеинемиях. *Вопросы медицинской химии.* 1998; 44(5): 452–8. (in Russian)
32. Besler C., Luscher T.F., Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of high-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Mol. Med.* 2012; 4: 251–68.

Поступила 26.06.14

REFERENCES

1. Titov V.N. Atherosclerosis – a problem of general biology: a violation of biological functions and power Endoecology. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2009; 129(2): 124–42. (in Russian)
2. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznezova T.N. I drugie. Lipid metabolism gene networks. *Bulliten' SO Rossiyskoy Akademii nauk.* 2006; 2: 29–42. (in Russian)
3. Redondo S., Martinez-Gonzalez J., Urraca C., Tejerina T. Emerging therapeutic strategies to enhance HDL function. *Lipids. Health. Dis.* 2011; 10(10): 175–82.
4. 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): 516–36. (in Russian)
5. Sugiuchi H., Matsushima K., Akiyoshi Y. et al. Development of the HDL-C and LDL-C direct methods and the subsequent evolution. *Rinsho. Byori.* 2012; 60(7): 632–6.
6. Titov V.N. Role of cholesterol esters in triglyceride transport. *Biochemistry.* 1995; 60(9): 1045–50.
7. Koivuniemi A., Sysi-Aho M., Oresic M., Ollila S. Interfacial properties of high-density lipoprotein-like lipid droplets with different lipid and apolipoprotein A-I compositions. *Biophys. J.* 2013; 104(10): 2193–201.

33. Niesor F.J., Magg C., Ogawa N. et al. Modulating cholesteryl ester transfer protein activity maintains efficient pre-beta-HDL formation and increases reverse cholesterol transport. *J. Lipid. Res.* 2010; 51(12): 3443–54.
34. Crook M.A. A place for assaying serum apolipoprotein AI and B? *Ann. Clin. Biochem.* 2011; 48(5): 485–6.
35. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acids in the diet – the main reason for the increase of LDL cholesterol and artery intima atheromatosis. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2012; 3: 48–57. (in Russian)
36. Hopkins P.N. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 2013; 93(3): 1317–42.
37. Dmitriev L.F., Titov V.N. Lipid peroxidation in relation to ageing and the role of endogenous aldehydes in diabetes and other age-related diseases. *Ag. Res. Rev.* 2010; 9(2): 200–10.
38. Goldberg I.J., Bornfeldt K.E. Lipids and the endothelium: bidirectional interactions. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013;15(11): 365–71.
39. Welty F.K. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr. Cardiol. Rep.* 2013; 15(9): 400–12.
40. Saito H., Dhanasekaran P., Nguyen D. et al. Domain structure and lipid interaction in human apolipoproteins A-I and E, a general model. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 23227–32.
41. Watanabe S., Tsuneyama K. Eicosapentaenoic acid attenuates hepatic accumulation of cholesterol esters but aggravates liver injury and inflammation in mice fed a cholate-supplemented high-fat diet. *J. Toxicol. Sci.* 2013; 38(3): 379–90.
42. Zhao C., Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism. *J. Endocrinol.* 2010; 204: 233–40.

Received 26.06.14

© МОШКИН А.В., 2015

УДК 616.15-097.35-073.27

Мошкин А.В.

ПРОЦЕНТ ПРОБ СЫВОРОТКИ КРОВИ С ГЕМОЛИЗОМ У РАЗНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, РФ, 125047, г. Москва

Большинство ошибок в процессе лабораторного исследования происходит на преаналитическом этапе. Процент проб сыворотки крови с гемолизом широко используется как индикатор качества взятия и доставки проб крови в лабораторию. Цель работы – проанализировать долю проб с гемолизом в разных группах стационарных и амбулаторных пациентов. Доля проб с гемолизом была рассчитана в соответствии с последней рекомендацией рабочей группы IFCC «Laboratory Errors and Patient Safety» как процент проб со свободным гемоглобином более 0,5 г/л от общего количества проб сыворотки, которые исследовались на биохимическом анализаторе, способном измерять индекс гемолиза. Из 14 170 образцов сыворотки крови в 199 (1,40%) был обнаружен гемолиз. Обнаружен большой разброс результатов у разных групп пациентов. У детей до 7 лет, проходивших лечение в стационаре, доля гемолиза составила 2,44%, у больных отделения реанимации – 2,38%. У взрослых больных клиники этот индикатор качества колебался от 0,31 до 1,59%. В двух группах амбулаторных пациентов этот показатель был 0,36% (сотрудники клиники, диспансеризация) и 1,81% (амбулаторные больные). Такой разброс затрудняет межлабораторное сравнение качества по этому индикатору. Необходимо продолжать усилия по гармонизации индикаторов качества в лабораторной медицине.

Ключевые слова: преаналитическая фаза; индикаторы качества; гемолиз.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(6): 14–17.

Moshkin A.V.

THE PERCENTAGE OF BLOOD SERUM TESTS WITH HEMOLYSIS IN DIFFERENT GROUPS OF PATIENTS

The N.N. Burdenko research institute of neurosurgery, Moscow, Russia

In the process of laboratory analysis most of the errors occur at the pre-analytical stage. The percentage of blood serum tests with hemolysis is largely applied as an indicator of quality of sampling and transport of blood tests in laboratory. The study was carried out to analyze percentage of tests with hemolysis in different groups of in- and out-patients. The percentage of tests with hemolysis was estimated according actual recommendation of IFCC working group “Laboratory Errors and Patient Safety” as percentage of tests with free hemoglobin more than 0.5 g/l of total amount of serum tests analyzed on biochemical analyzer capable to measure hemolysis index. The hemolysis was identified in 199 (1.4%) out of 14 170 samples. The large dispersion of results in different groups of patient was established. In children younger than 7 years treated in hospital percentage of hemolysis amounted to 2.44%, in patients of reanimation department - 2.38%. In adult patients of hospital this indicator of quality ranged from 0.31% to 1.59%. In two groups of out-patients this indicator amounted to 0.36% (clinic personnel, dispensarization) and 1.81% (out-patients). Such a dispersion complicates inter-laboratory comparison of quality according this particular indicator. The necessity is substantiated to apply more efforts concerning harmonization of indicators of quality in laboratory medicine.

Key words: pre-analytical stage; indicators of quality; hemolysis

Citation: Klinicheskaja Laboratornaia Diagnostika. 2015; 60 (6): 14–17.

Введение. В середине 2014 г. рабочая группа IFCC «Laboratory Errors and Patient Safety» (WG-LEPS) опубликовала статью, посвященную гармонизации индикаторов каче-

ства в лабораторной медицине, в которой значительно расширен их список, а главное для большинства индикаторов даны более или менее четкие определения [1]. Но даже дополненные рекомендации WG-LEPS сняли только часть вопросов по практическому применению индикаторов качества в лабораторной медицине.

Процент проб сыворотки крови с гемолизом широко используют как индикатор качества взятия и доставки проб кро-

Для корреспонденции: Мошкин Алексей Владимирович, amoshkin@nsi.ru

For correspondence: Moshkin A.V., amoshkin@nsi.ru