

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 612.015:577.112.856].08

Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Каба С.И., Кухарчук В.В.

**ЛИПОЛИЗ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ РАННИХ ЛИПОПРОТЕИНАХ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И БОЛЕЕ ПОЗДНИХ ЛИПОПРОТЕИНАХ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ; ФУНКЦИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПОЕ И АПОС-III**

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

Согласно филогенетической теории общей патологии, функция липопротеинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП), гидролиз в них триглицеридов (ТГ) при действии печеночной глицеролгидролазы (ПГГ) + апоС-III начались на ступенях филогенеза намного ранее функции инсулинзависимых, филогенетически поздних ЛПОНП. Миллионы лет липолиз, действие ПГГ + апоС-III активировали переход из ЛП высокой плотности (ЛПВП) в линолевые и линоленовые ЛПНП полиеновых ЖК в форме полиэфиров холестерина (ХС) при действии белка, переносящего полиеновые эфиры ХС. Реально полагать, что гепатоциты физиологично секретируют олеиновые и пальмитиновые ЛП с гидратированной плотностью ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), а линолевые и линоленовые ЛП – с плотностью ЛПНП. Лигандные олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП клетки поглощают путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза, линолевые и линоленовые ЛПНП – путем апоВ-100-эндоцитоза. Физиологично ЛПОНП не становятся ЛПНП. Если гепатоциты секретируют пальмитиновых ЛПОНП больше, чем олеиновых, при медленном гидролизе пальмитиновых ТГ и действии постгепариновой липопротеинлипазы + апоС-II только часть пальмитиновых ТГ клетки поглощают как ЛПОНП; часть их становится безлигандными пальмитиновыми ЛПНП. Они-то и повышают в плазме крови содержание ТГ, холестерина общего, ХС-ЛПНП, формируют малые плотные пальмитиновые ЛПНП. Для гидролиза ТГ в афизиологичных пальмитиновых ЛПНП компенсаторно и происходит экспрессия синтеза ПГГ + апоС-III. Ингибитором липолиза *in vivo* апоС-III ни физиологично, ни при патологии не является. Повышение содержания апоС-III в плазме крови – тест накопления афизиологичных пальмитиновых ЛПНП, фактор риска атеросклероза и атероматоза. В пальмитиновых ЛПНП одновременно с апоС-III увеличивается и содержание апоЕ; его не поглотили клетки в составе лигандных ЛПОНП при апоЕ/В-100-эндоцитозе. Увеличение в ЛПНП содержания апоС-III и апоЕ является достоверным тестом избыточного количества *in vivo* пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и секреции гепатоцитами избытка пальмитиновых ЛПОНП. Содержание апоС-III и апоЕ в ЛПНП – дополнительные тесты оценки профилактики атеросклероза при нормализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** липопротеины низкой плотности; апоС-III; апоЕ; белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина; апоЕ/В-100-эндоцитоз

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(12): 4–14.

Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kaba S.I., Kukharchuk V.V.

THE LIPOLYSIS IN PHYLOGENETICALLY EARLY LIPOPROTEINS OF LOW DENSITY AND MORE LATER LIPOPROTEINS OF VERY LOW DENSITY: FUNCTION AND DIAGNOSTIC VALUE OF APOE AND APO111

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

According to phylogenetic theory of general pathology, the function of low density lipoproteins (LDL) and hydrolysis of triglycerides (TG) in them under the effect of hepatic glycerol hydrolase apoC-III (HGH) developed at much earlier stages of phylogenesis than functioning of insulin-dependent phylogenetically late very low density lipoproteins (VLDL). For millions of years, lipolysis and HGH + apoC-III have activated transfer of polyenic fatty acids (FA) in the form of cholesteryl polyesters (CLE) from high density lipoproteins (HDL) to linoleic and linolenic LDL under the effect of cholesteryl ester transfer protein. It is reasonable to suggest that hepatocytes physiologically secrete oleic and palmitic VLDL and linoleic and linolenic LDL. Cells uptake ligand oleic and palmitic VLDL by apoE/B-100 receptor-mediated endocytosis. Physiologically, VLDL are not converted to LDL. If hepatocytes secrete palmitic VLDL in greater amounts than oleic VLDL upon slow hydrolysis of palmitic TG and under the effect of postheparinic lipoprotein lipase + apoC-II, only some proportion of palmitic TG is uptaken by cells as VLDL, and the rest is converted in ligand-free palmitic LDL. These LDL increase plasma contents of TG and LDL-cholesterol and form small dense palmitic LDL. Expression of HGH + apoC-III synthesis compensates TG hydrolysis in nonphysiological palmitic LDL. *In vivo*, apoC-III is neither physiological nor pathological inhibitor of lipolysis. Increase in plasma apoC-III content is an indicator of accumulation of non-physiological palmitic LDL and atherosclerosis-atheromatosis risk factor. ApoE content of palmitic LDL increases together with apoC-III, i.e., apoE in ligand VLDL is not internalized via apoE/B-100 endocytosis. An increase in apoC-III and apoE contents are reliable *in vivo* tests for the rise in palmitic FA, palmitic TG and excessive secretion of palmitic VLDL by hepatocytes. ApoC-III and apoE contents in LDL are additional tests to evaluate the efficiency of atherosclerosis prevention when physiological function of trophology and biological reaction of exotrophy are normalized.

**Key words:** low density lipoproteins; apoC-III; apoE; polyenic cholesterol ester transfer protein; apoE/B-100 endocytosis.

**Citation:** Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (12): 4–14. (in Russ.)

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn\_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn\_titov@mail.ru

### Становление в филогенезе системы липопротеинов

Согласно филогенетической теории общей патологии, становление переноса жирных кислот (ЖК) в липопротеинах (ЛП) *in vivo*, пассивное вначале и активное далее поглощение их клетками претерпело в филогенезе три функционально обособленных этапа. Позже эти этапы в форме классов ЛП сформировали единую систему. ЛП задействованы в биологической функции питания (трофологии), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и в реализации биологической функции гомеостаза, биологической реакции эндотрофии. Биологическая функция гомеостаза означает, что *in vivo* в межклеточной среде для каждой из клеток всегда и всего должно быть достаточно.

Первыми в филогенезе переносить в межклеточной среде ЖК к клеткам стали ЛП высокой плотности (ЛПВП). ЖК это: насыщенные (НЖК) без двойных связей (ДС) (-C=C-) в цепи атомов углерода; мононенасыщенные ЖК (МЖК) с одной ДС; ненасыщенные ЖК с двумя-тремя ДС (ННЖК); полиеновые ЖК (ПНЖК) с четырьмя-шестью ДС. ЛПВП переносят все ЖК в форме полярных эфиров со спиртом глицерином в фосфолипидах (ФЛ). Будучи в филогенезе ранним аполипипroteinом (апо), апоА-I связывает и переносит небольшое количество полярных липидов – ФЛ и диглицеридов. Все клетки пассивно поглощают ЖК путем перезтерификации между ФЛ в составе ЛПВП и ФЛ наружного монослоя плазматической мембраны.

Позже в филогенезе произошел синтез нового, специфичного апо, апоВ и двух его изоформ: апоВ-48 и апоВ-100. АпоВ-48 – половина (48% полипептида апоВ-100 мол. массы 490 кДа) апоВ-100; апоВ-48 связывает только триглицериды (ТГ) и не имеет домена-лиганда. В отличие от апоА-I, который переносит полярные ФЛ, апоВ-100 доставляет к клеткам НЖК + МЖК + ННЖК как неполярные эфиры со спиртом глицерином – ТГ, а более длинные и ненасыщенные ПНЖК – эфиры со спиртом холестерином (ХС) как полиеновые эфиры ХС (поли-ЭХС). Происходит это в ЛП низкой плотности (ЛПНП). Все клетки поглощают ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. АпоВ-48 переносит НЖК + МЖК + ННЖК в форме «капель» ТГ от энтероцитов к гепатоцитам; далее ко всем клеткам *in vivo* ЖК переносит апоВ-100 в ЛПНП.

Все пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) гепатоциты секретируют в кровь в форме безлигандных ЛПОНП; все они физиологично «перегружены» ТГ. При этом линоленовых ЛПОНП гепатоциты секретируют в 10 раз меньше, чем линолевых; далее мы будем обсуждать превращения только линолевых ЛПОНП. С ранних ступеней филогенеза в ЛПОНП преобладают олеиновые ТГ и одноименные ЛПОНП над пальмитиновыми. После гидролиза ТГ гидратированная плотность становится равной ЛПНП. При действии печеночной глицеролгидролазы (ПГГ) и ее кофактора апоС-III в ЛПНП тоже происходит гидролиз ТГ. Липолиз в ЛПНП активизируют ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП. Происходит это в тройственном ассоциате, который формирует белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ) – ЛПВП+БППЭХ+ЛПНП. Когда апоВ-100 связывает оптимальное количество поли-ЭХС, они из связи с апо вытесняют ТГ. При этом апоВ-100 меняет конформацию, стерическую форму и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Клетки, связывая лиганд одноименными рецепторами, активно поглощают ЛПНП и переносимые НЖК + МЖК + ННЖК

+ ПНЖК. Так в филогенезе сформировалось активное, рецепторное поглощение клетками ЖК в неполярных эфирах с глицерином и ХС в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

На следующих ступенях филогенеза совершенствование системы ЛП проходило при становлении биологической функции локомоции – движение за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов. В рамках биологической функции локомоции произошло становление системы инсулина и пулов инсулинзависимых клеток. В пище в несколько раз возросло содержание экзогенных пальмитиновых и олеиновых ТГ; увеличился и эндогенный синтез ЖК из углеводов пищи по пути С16:0 пальмитиновая НЖК → С18:0 стеариновая НЖК → ω-9 С18:1 олеиновая МЖК. Гидратированная плотность секретированных гепатоцитами ЛП соответствует ЛПОНП. Биологическая роль филогенетически позднего инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии биологической функции локомоции всех пулов инсулинзависимых клеток.

Инсулинзависимыми клетками стали: поперечнополосатые миоциты, кардиомиоциты синцития миокарда, подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и филогенетически поздние макрофаги Купфера. Все они на плазматической мембране имеют рецепторы к инсулину и инсулинзависимые глюкозные транспортеры GLUT4. *In vivo* инсулинзависимые клетки стали доминировать. Они начали поглощать и метаболизировать основное количество НЖК+МЖК как субстратов для наработки митохондриями АТФ. При этом филогенетически ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и забрюшинной клетчатки нечувствительны к инсулину; на плазматической мембране ВЖК нет рецепторов к гормону. Вместо филогенетически позднего GLUT4 ВЖК имеют на мембране филогенетически ранние транспортеры глюкозы – GLUT3. При становлении функции ВЖК инсулин еще не был синтезирован, действовал только инсулиноподобный фактор роста.

В ситуации, когда в пище количество НЖК+МЖК возросло почти на порядок и окислять их стали главным образом инсулинзависимые клетки, на третьем этапе в филогенезе сформировались ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). В них пальмитиновые + олеиновые ТГ составляют более 80%. ЛПОНП призваны переносить пальмитиновые НЖК+олеиновые МЖК к инсулинзависимым клеткам. В реализации биологической функции локомоции секретированные гепатоцитами олеиновые+пальмитиновые ЛПОНП стали соотноситься с линолевым+линоленовым ЛПОНП как 10:1. Физиологически олеиновых ТГ и одноименных ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровотоки, всегда больше пальмитиновых ТГ и ЛПОНП.

Физиологическим свойством филогенетически поздних ЛПОНП является то, что они не становятся ЛПНП; в конце постпрандиальной ГЛП физиологически в крови практически нет ни олеиновых, ни пальмитиновых ЛПНП. Всех ЛП в форме лигандных ЛПОНП поглотили инсулинзависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. В силу этого пул физиологических линоленовых апоВ-100 ЛПНП не содержит апоЕ; клетки поглощают апоЕ в составе лигандных апоЕ-ЛПОНП. Физиологически ЛПНП – небольшой пул в основном линоленовых + линоленовых ЛПНП, в который при действии БППЭХ из ЛПВП переходят ПНЖК в форме поли-ЭХС.

Гепатоциты секретируют в кровь все ЛПОНП как безлигандные ЛПОНП, поскольку они физиологически перегружены ТГ. Избыток ТГ, связанных с апоВ-100,

гидролизует филогенетически поздняя постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и ее кофактор апоС-II. И если гидролиз ТГ в филогенетически ранних олеиновых, пальмитиновых, линолевых и линоленовых ЛПНП осуществляется ПГГ + апоС-III, то гидролиз ТГ в филогенетически поздних олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП реализует ЛПЛ и ее кофермент апоС-II. Они-то и инициируют формирование апоЕ/В-100-лиганда и поглощение клетками олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП.

*Разобшение субстрата и фермента (ТГ в ЛПОНП и ЛПЛ в крови) – причина филогенетически поздней гиперлиппротеинемии (ГЛП)*

Много лет исследователи выясняли оптимальные параметры субстратов – индивидуальных ТГ, которые с наиболее высокой константой скорости реакции, с высокой аффинностью гидролизуют ЛПЛ и печеночной глицеролгидролазы (ПГГ). Начали с разделения ЛПОНП и ЛПНП и выделения субфракций ЛП методами ультрацентрифугирования и препаративного электрофореза. Первичную структуру ЛПЛ и ПГГ определяли для выяснения различий в активных центрах липаз, подбора оптимального субстрата для липолиза. Кинетическое определение активности фермента проводили на основании: а) динамики освобождения НЭЖК при ферментативном их определении; б) автоматического микротитрования рН инкубационной среды и в) флуоресцентно-меченного субстрата – НЭЖК как продуктов реакции. ЛПОНП являются наиболее предпочтительным субстратом для ЛПЛ, но не для ПГГ. При препаративном электрофорезе в геле полиакриламида показано, что преβ-ЛП – более предпочтительный субстрат для ЛПЛ по сравнению с β-ЛП. Содержание ТГ в преβ-ЛП (в ЛПОНП) много выше, чем во фракции β-ЛП (в ЛПНП).

Используя различия заряда ЛП, методом препаративного электрофореза выделяли ЛПОНП, ЛП промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП. Кровь брали у кроликов при моделировании экзогенной гиперхолестеринемии и у пациента с врожденной мутацией и низкой активностью ПГГ. В модельной системе тестировали активность ЛПЛ; на основании содержания НЭЖК в динамике рассчитывали константу Михаэлиса. У пациента с врожденной недостаточностью ПГГ фракция преβ-ЛП является выражено гетерогенной. Это позволило выделить субфракции апоВ-100 ЛП, которые содержали преимущественно ТГ, поли-ЭХС при наличии апоС-II и апоС-III.

Наиболее предпочтительным субстратом для гидролиза ЛПЛ являются ЛПОНП с высоким отношением ТГ/апоВ-100. Возрастание отношения апоЕ/апоВ-100 в ЛПОНП не ингибирует липолиз, как и повышение уровня апоС-II. В большей мере свойства ингибитора проявляет ХС, содержание которого, более вероятно, меняется в монослое полярных липидов на поверхности ТГ в составе ЛПОНП. Ингибирует липолиз и накопление в реакционной среде продуктов липолиза – НЭЖК, если их не связывает акцептор, – альбумин. При врожденной недостаточности ПГГ  $\approx 80\%$  ЛП в инкубационной среде составляют не ЛПОНП, а ЛППП при наличии апоЕ и апоС-II. Физиологически в крови натошак не бывает ЛППП. Полагают, что основной причиной ГЛП как теста незавершенного липолиза ТГ в ЛПОНП является разобшение гидрофильного фермента и гидрофобного субстрата. Иницируют разобшение разные физико-химические факторы, в том числе и структурные. Выраженная ГЛП, которая развивается у мышей с патологией гена апоС-III, является результатом разобшения фермента и субстрата. Чем выше содержание апоЕ в ЛППП, тем

больше в плазме крови ЛПНП и в большей мере блокирован гидролиз ТГ в ЛПОНП.

Спонтанные мутации (нарушение первичной структуры, последовательности аминокислотных остатков) происходят в доменах, которые участвуют в образовании активного центра. Именно они определяют специфические свойства субстрата и аффинность (предпочтения) для липолиза. Гидролиз липазы – полипептиды на две части и соединяя разные их половинки, авторы формировали «химерные» ферменты [1]. Моноклональные антитела, которые ингибируют активность физиологической ЛПЛ, влияющая на активность химерной ЛПЛ не оказывают [2].

Преинкубация плазмы крови с додецилсульфатом натрия (SDS) селективно ингибирует активность ПГГ; активность ЛПЛ у мужчин и женщин не одинаковая. И ЛПЛ и ПГГ в кровотоке связаны с протеогликановыми цепями гликокаликса эндотелия. При этом ЛПЛ располагается по всей длине артериол и обменных капилляров; в то время как ПГГ депонируется в капиллярах и синусоидах печени. В ответ на введение гепарина в кровотоке свободными оказываются как ЛПЛ, так и ПГГ. Определение активности ПГГ проводят в среде, которая содержит и ЛПЛ; ингибируют ее, добавляя в инкубационную среду NaCl концентрации 1 ммоль/л. Хлорид натрия ингибирует активность ЛПЛ [3]. Предпочтительным субстратом для ЛПЛ являются ЛПОНП с более высоким содержанием ФЛ – фосфатидилхолина; он со спиртом ХС формирует полярный монослой (ФЛ+ХС). Монослой покрывает ТГ, которые переносят ЛПОНП, формируя наружную поверхность ЛПОНП. В ЛППП содержание ФЛ существенно меньше; в ЛПНП они содержатся в малых количествах. Скорость гидролиза ТГ при действии ЛПП на ЛПОНП (высокоаффинный субстрат) и на ЛПНП (низкоаффинный субстрат) различается в 7 раз.

Моделирование гидролиза ТГ и определение активности липаз в монослое диолеилфосфатидилхолина при использовании 1-[<sup>14</sup>C]триолеата как субстрата позволило получить важные результаты при определении продуктов реакции – [<sup>14</sup>C]НЭЖК. ЛПЛ быка в монослое диолеилфосфатидилхолина освобождает олеиновую МЖК из ТГ с вдвое большей скоростью, чем пальмитиновую НЭЖК. В монослое ФЛ гидролиз ТГ не зависит от апоС-II. Влияние на гидролиз ТГ в монослое ФЛ оказывают и физико-химические параметры ФЛ, этерифицированные цепи ЖК. Этерификация в ФЛ более коротких НЭЖК способствует более активному гидролизу меченных ТГ - 1-[<sup>14</sup>C]олеил-олеил-олеат (ООО) при действии ЛПЛ по сравнению с этерификацией в ФЛ более длинных НЭЖК. Когда мы определяли активность постгепариновой ЛПЛ в плазме крови пациентов с синдромом резистентности к инсулину (ИР) и ишемической болезнью сердца, в качестве субстрата использовали 1-[<sup>14</sup>C]триолеат [4].

Если сформировать монослой из сфингомиелинов, добавление диолеилфосфатидилхолина повышает активность ЛПЛ. В монослое же из более гидрофобного дипальмитоилфосфатидилхолина добавление ХС активирует ЛПЛ и гидролиз ООО. Если же добавить ХС к мембране из диолеилфосфатидилхолина, параметры липолиза снижаются. Влияние на активность гидролиза ТГ оказывает изменение ФЛ и поверхностного натяжения; такое воздействие не опосредовано апоС-II. Полагают, что каталитическая активность ЛПЛ при гидролизе зависит и от пространственной формы самих ТГ, которую они принимают в силу структуры (длина этерифицированных ЖК и число в них ДС) [5]. ТГ ассоциированы с

Таблица 1

**Физико-химические различия и состав апобелков в разных классах ЛПЛ в плазме крови**

Показатель	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	Лп(а)	ЛВП <sub>2</sub>	ЛВП <sub>3</sub>
Плотность, г/мл	< 0,95	< 1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,050–1,090	1,063–11,25	1,125–1,210
Диаметр, нм	18–120	30–80	23–35	18–25	21–26		5–12
Электрофоретическая подвижность	На старте	Пре-β	Широкая β	β	Пре-β		α
Состав в % от общей массы:							
белок	2% (В48; Е; С2; С3; А1; А2)	10% (В100; Е; С2; С3)	18% (В100; Е)	25% (В100)	30% [апо(а)-В100]		55% [А1; А2; С3; Е)
ТГ	85%	50%	26%	10%	6%		4%
ХС	1%	7%	12%	8%	8%		2%
эфир ХС	3%	13%	22%	37%	36%		15%
ФЛ	9%	20%	22%	20%	20%		24%

ФЛ, ферментом и кофактором, а также с гидрофобным субстратом.

Эксперименты с использованием «конечных» липидов молока – глобул липидов + лактальбумин как субстрата для ЛПЛ проведены с пальмитиновыми ТГ; именно они преобладают в молоке млекопитающих. Конечные липиды из свежего, теплого молока ЛПЛ не гидролизует. При охлаждении молока глобулы пальмитиновых ТГ становятся аффинным субстратом для ЛПЛ и гидролиза. Происходит это после стояния молока в течение 5–10 ч при температуре ≈10°C. Если выстаивать молоко при температуре 4°C, субстратом для ЛПЛ оно станет через 3–5 ч. Естественно, что сравнительное измерение активности ЛПЛ проводят в стандартизованных условиях при температуре 37°C.

Когда [<sup>125</sup>J]ЛПЛ добавляют в парное молоко, фермент связывается с глобулами ТГ, но гидролиза ТГ не происходит. Лишь при охлаждении начинались не только образование комплекса ТГ+ЛПЛ, но и активация гидролиза пальмитиновых ТГ. В них пальмитиновая НЖК этерифицирована в sn-2 спирта глицерина. Можно полагать, что при понижении температуры с глобул ТГ диссоциировал лактальбумин; вероятно, он мешает формированию ассоциата ТГ+ЛПЛ. В результате субстрат стал доступен для формирования фермент-субстратного комплекса и действия фермента.

При многих возможных вариантах основной причиной формирования ГЛП, в первую очередь гипертриглицеридемии, является разобщение субстрата (гидрофобные ТГ в ЛПОНП) и гидрофильного белка-фермента (ЛПЛ в плазме крови), низкая «биодоступность» субстрата для ЛПЛ. На этом же принципе – повышение доступности субстрата для фермента – основано и гиполипидемическое действие статинов. Увеличивая «биодоступность» ТГ в ЛПОНП для действия ЛПЛ, статины снижают в плазме крови содержание ТГ. Патогенетически значимыми факторами разобщения единения субстрат ↔ фермент являются повышенное содержание в пище ХС и низкое поступление экзогенных, эссенциальных ПНЖК.

*Семейство липаз, различие коферментов при гидролизе ТГ в ЛПНП и ЛПОНП в свете филогенетической теории общей патологии*

ЛПЛ – член семейства триглицеролгидролаз: оно включает панкреатическую липазу тонкой кишки, в крови это ЛПЛ, ЛПП, а также липаза эндотелия. Все липазы – водорастворимые протеины; они гидролизуют ги-

дрофобные ТГ в крови, в содержимом тонкой кишки на границе гидрофобной и гидрофильной фаз. В крови это происходит в составе апоВ-48 хиломикрон (ХМ), в апоВ-100 ЛПНП и ЛПОНП. Липаза эндотелия, которую синтезируют клетки монослоя, оседлые макрофаги и гепатоциты, больше проявляет активность фосфолипазы, гидролизует ФЛ. Вероятно, липаза эндотелия задействована в гидролизе ФЛ в полярном монослое липидов (ФЛ + ХС), который покрывает массу неполярных ТГ в ЛПОНП; этого монослоя уже нет в ЛПНП.

Синтез ЛПЛ экспрессирован в первую очередь в инсулинзависимых клетках с высоким уровнем окисления или депонирования ЖК [6]. Синтезируют ЛПЛ и филогенетически ранние клетки как оседлые макрофаги, эпителиальные клетки эндокринных желез. После синтеза в паренхиматозных клетках специфичные белки переносят ЛПЛ в сосудистое русло. Поскольку ЛПЛ в биологической функции питания, биологической реакции экзотрофии определяет поступление в кровотоки НЭЖК, синтез же ферментов происходит с уровня транскрипции и посттрансляционно [7]. В действительности ЛПЛ задействованы секреторные протеины печени, включая семейство апоС (апоС-I – апоС-V) и апоЕ, а также группа белков, подобных ангиопоэтину, которые выносят ЛПЛ из паренхиматозных клеток в кровь [8]. Преобладание в пище углеводов или ЖК влияет на активность ЛПЛ по типу индукции субстратом. Количество липидных капель в цитоплазме кардиомиоцитов как инсулинзависимых клеток также определено повышением активности ЛПЛ и усилением липолиза ТГ в первую очередь в олеиновых ЛПОНП и меньше в пальмитиновых ЛПОНП [9].

В то же время пока непонятно, почему при синдроме ИР и у пациентов с метаболическим синдромом размеры ЛППП и ЛПНП достоверно больше, чем у здоровых людей [10]. Это, по нашему мнению, определено: а) особенностями питания; б) феноменом индукции субстратом; в) раздельной секрецией гепатоцитами олеиновых ЛПОНП, пальмитиновых, ЛПОНП, линолевых и линоленовых ЛПОПН и г) дальнейшими их метаболическими превращениями, которые не являются одинаковыми.

Панкреатическая липаза освобождает две ЖК из связи с первичными спиртовыми группами глицерина: из sn-1 и sn-3 и 2-моноацилглицерол; все их всасывают энтероциты. В тонкой кишке желчные кислоты – эндогенные детергенты, продукты метаболизма спирта ХС, активируют гидролиз ТГ и всасывание энтероцитами продуктов реакции. Энтероциты ресинтезируют погло-

щенные ТГ, формируя в канальцах эндоплазматической сети ХМ при действии микросомального белка, переносимого ТГ. Далее через канальцы эндоплазматической сети ХМ попадают в лимфатические сосуды и изливаются в кровь через ductus thoracicus.

Филогенетически ранняя ППГ гидролизует ТГ в секретируемых гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Скорость гидролиза олеиновых и пальмитиновых ТГ в ЛПОНП более высокая; в конце постпрандиальной гипертриглицеридемии в крови остаются линолевые и линоленовые ЛПОНП. Липолиз в линолевых и линоленовых ЛПОНП при действии ППГ активируют ПНЖК; они как поли-ЭХС при действии БППЭХ переходят из ЛПВП. Будучи более гидрофобными и на 1/3 меньше по объему, чем ТГ, поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с апоВ-100. Когда апоВ-100 связывает оптимальное количество поли-ЭХС, он принимает активную конформацию и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Связывая его рецепторами, клетки активно поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП с переносимыми ННЖК+ПНЖК (табл. 1).

В крови филогенетически поздняя, инсулинзависимая ЛПЛ гидролизует избыток ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП. В отличие от панкреатической липазы ЛПЛ гидролизует в ТГ только одну ЖК в sn-1 или sn-3, освобождая ее в форме НЭЖК. Освобожденные в межклеточную среду НЭЖК связывает альбумин. Образованные диглицериды из состава ЛПОНП переходят в ЛПВП. Все зависимые от инсулина клетки поглощают лигандные олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; ни олеиновые, ни пальмитиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются.

ЛПЛ синтезируют клетки эндотелия, печени и миокарда в форме гликированного гомодимера. Гликирование ЛПЛ происходит в канальцах эндоплазматической сети у Asn-43, Asn-257 и Asn-359. Три эпитопа гликирования и структура гомодимера необходимы для формирования фермент-субстратного комплекса из далеко отстоящих доменов N- и C-концов молекулы, которые имеют разную α- и β-вторичную структуру. В кристаллической форме постгепариновую ЛПЛ получить не удалось. АпоС-II формирует промежуточную структуру при функциональном связывании гидрофильного фермента с гидрофобным ТГ, которые структурированы в апоВ-100 ЛП. На границе раздела гидрофильная/ гидрофобная фаза гидрофобный субстрат и гидрофильный фермент разделяет еще и монослой полярных липидов ФЛ+ХС в ЛПОНП.

Регуляция экспрессии синтеза ЛПЛ в органах происходит на уровне транскрипции и посттрансляционно. Инсулин активирует синтез ЛПЛ в печени, жировой ткани и «депонирование» липазы с гликокаликсом на эндотелии артериол и обменных капилляров. После 16 дней потребления пищи с высоким содержанием углеводов или жиров активность ЛПЛ выражено повышается в тканях одновременно с увеличением содержания функционально не совсем ясных апоА-IV и апоА-V [11].

**Формирование ГЛП по причине низкой аффинности субстрата для липолиза – индивидуальных олеиновых и пальмитиновых ТГ и ЛПОНП**

Анализ информации о регуляции *in vivo* активности ЛПЛ и ППГ, о коферментах апоС-II и апоС-III, а также апоЕ, которая была накоплена в 80 – 90-е годы прошлого века, может быть продуктивным с позиций предложенной нами филогенетической теории общей патологии. Необходимо ответить на вопрос, в какой мере при фи-

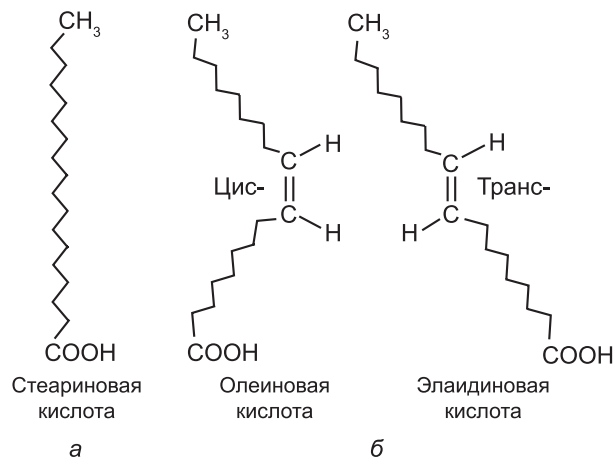
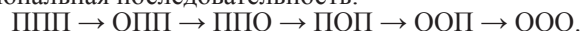


Рис. 1. Формула исходной С18:0 стеариновой НЖК (а) и структурные различия цис-олеиновой и транс-олеиновой (элаидиновой) МЖК (б).

зиологической активности липаз и действии коферментов причиной нарушения гидролиза ТГ в ЛП является синтез неоптимального субстрата – пальмитиновых ТГ, секреция гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП, количество которых превышает олеиновые ТГ и олеиновые ЛПОНП. В какой мере за формирование ГЛП отвечают афизиологический субстрат гидролиза в ранних в филогенезе ЛПНП и более поздних ЛПОНП?

Физиологическим *in vivo* является синтез олеиновых ТГ, секреция гепатоцитами в кровотоки олеиновых ЛПОНП в большем количестве, чем пальмитиновых. Это отношение определяют в основном два фактора: а) физиологическое, более высокое содержание олеиновых ТГ в пище по сравнению с пальмитиновыми; б) превращения *in vivo* синтезированной из глюкозы (из ацетил-КоА) пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК при действии инсулина. Следовательно, основными причинами формирования смешанной ГЛП являются избыток в пище пальмитиновой НЖК и нарушение действия *in vivo* инсулина. Это определено тем, что для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ ранние в филогенезе пальмитиновые ТГ являются физиологическим, но далеко не оптимальным субстратом (рис. 1).

Если мы выстроим пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза (липолиза) при действии ЛПЛ+апоС-II, получится функциональная последовательность:



С наибольшей константой скорости реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как ООО, температура плавления ООО -15°C. Фермент ни *in vivo*, ни *in vitro* не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП); температура плавления ППП 49°C. Константа скорости гидролиза индивидуальных ТГ уменьшается справа налево [12]. Производя некоторые расчеты, можно видеть, что различие в температуре плавления почти негидролизуемого *in vivo* ТГ – ППП и гидролизуемого с максимальной константой скорости реакции ТГ как ООО, составляет ≈ 60°C; различие в температуре гидролиза каждого из перечисленных ТГ ≈ 10°C.

Сопоставления, приведенные выше, сочетаются с различиями точки плавления для каждого липида, в том числе и ТГ, является физико-химической, а следовательно, функциональной константой [13]. В экспериментах показана достоверная, негативная, коррелятивная зави-

Таблица 2

Температура (точка) плавления индивидуальных ЖК

ЖК	t° плавления
Насыщенные:	
12:0 Лауриновая	44
14:0 Миристиновая	58
16:0 Пальмитиновая	63
18:0 Стеариновая	71
20:0 Арахидиновая	77
Мононенасыщенные:	
16:1 Пальмитолеиновая	-0,5
18:1 Олеиновая	16
Насыщенные:	
18:2 Линолевая	-5
18:3 Линоленовая	-11
Полиеновые:	
20:4 Арахидоновая	-49

симось между точкой плавления ТГ и скоростью гидролиза индивидуальных ТГ в модельной системе при действии ЛПЛ быка. При скармливании крысам повышенного количества НЖК отмечено достоверное снижение гидролиза ТГ параллельно повышению температуры плавления индивидуальных ТГ. Замена в молекуле ТГ одной цис-олеиновой МЖК на транс-олеиновую (элаидиновую) НЖК приводит к выраженным изменениям физико-химических свойств индивидуальных ТГ, понижая параметры липолиза при действии ЛПЛ [14]. Для физико-химических свойств индивидуальных ТГ имеет значение, этерифицирована ли транс-С18:1 элаидиновая МЖК в sn-1, sn-3 или в sn-2-моноацилглицероле.

В табл. 2 приведена температура плавления ЖК, которые реально этерифицированы в ТГ *in vivo*. Из ЖК можно исключить ПНЖК; у приматов и человека арахидоновая ЖК этерифицирована в ТГ редко. Чем длиннее цепь атомов углерода в ЖК, тем температура плавления НЖК выше: 44→77°С. Точка плавления длинноцепочечных МЖК с одной ДС в цепи является более низкой по сравнению с таковой НЖК: плюс 16 – минус 0,5°С. Точка плавления всех ННЖК располагается ниже 0°, составляя интервал минус 5 – минус 15°С. Большое различие температуры плавления влияет и на этерификацию ЖК со спиртами: глицерином при образовании ТГ, ФЛ, а также ХС при образовании функционально разных моно-ЭХС и поли-ЭХС. Эта же константа (точка плавления) определяет параметры активности и последовательность освобождения ЖК в процессе липолиза из sn-1 и sn-3 глицерина при гидролизе ТГ при действии как ЛПЛ, так и ПГТ. При этерификации индивидуальных ЖК в ТГ различия в температуре плавления индивидуальных ТГ уже не столь выражены.

Температура плавления каждого специфического ТГ, как и ЖК, также является физико-химической константой, величиной постоянной и индивидуальной. Из табл. 2 следует, что основные закономерности, характерные для ЖК, сохраняются и в отношении ТГ, в которых они этерифицированы глицерином. Температура плавления насыщенных ТГ в 1,5–2 раза выше температур, в которых этерифицирована одна МЖК. При этерификации двух МЖК точка плавления ТГ снижается в еще большей мере [15]. Если все этерифицированные ЖК являются

МЖК, температура плавления ТГ становится близкой к нулю. И она опускается ниже нуля, если три этерифицированные ЖК – ННЖК. Точка плавления ТГ достоверно меняется в том случае, если одни и те же ЖК этерифицированы с глицерином в разных позициях: sn-1 и sn-3, тем более sn-2 [16].

Биологическая функция питания (трофологии), биологическая реакция экзотрофии (внешнего питания) имеют большое значение в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, патологии паренхиматозных органов и даже при новообразованиях [17]. ТГ в зависимости от точки плавления являются оптимальным (неоптимальным) субстратом для действия ЛПЛ. Температура плавления ТГ меняется и после воздействия на них высокого давления [18]; вероятно, оно изменяет пространственную форму ТГ и условия формирования комплекса фермент–кофермент–субстрат.

Если мы определим спектр индивидуальных ТГ в плазме крови практически здоровых людей и пациентов с ГЛП, количество пиков на хроматограмме составит 40–45. Среди них много: а) ТГ с низкой концентрацией, которые не оказывают большого влияния на параметры гидролиза ТГ; б) ТГ с афизиологическими, транс-формами экзогенных МЖК и в) ЖК с нечетным числом атомов углерода, которые формирует микрофлора толстой кишки в анаэробных условиях *in vivo*. В табл. 3 приведена половина индивидуальных ТГ, о которых можно с уверенностью сказать, что они будучи субстратом реально

Таблица 3

Температура плавления индивидуальных триглицеридов

Триглицериды	Точка плавления
Насыщенные:	
ССС	73,1
ППП	66,4
ССП	65,2
СПП	62,7
СПС	68,5
ПСП	68,6
Мононенасыщенные:	
СОС	41,6
СОП	38,0
ПОП	35,2
ССО	41,6
ССП	41,0
СПО	41,5
ППЛ	38,0
ССЛ	38,0
Ди-ненасыщенные:	
ОПО	22,0
ОСО	25,2
ООП	18,2
ООС	24,0
Три-ненасыщенные:	
ООО	5,5
ЛЛЛ	-13,1

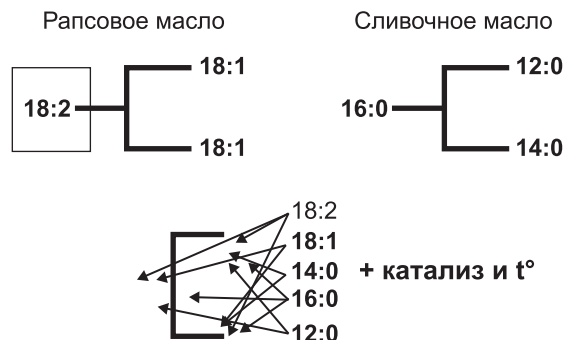


Рис. 2. Преимущественная этерификация ЖК в ТГ рапсового масла, в сливочном масле и преимущественная локализация средне- и длинноцепочечных ЖК в молекуле ТГ (внизу).

воздействуют на гидролиз ТГ в ЛПОНП и ЛПОНП при постпрандиальной ГЛП.

Параметры постпрандиальной ГЛП определяют два фактора: а) количество и состав ЖК, ТГ пищи (индукция субстратом) и б) ЖК, которые клетки синтезируют *in situ de novo* из углеводов (глюкозы) пищи. Homo sapiens не сформировал в филогенезе «контроль» количества поступающей с пищей пальмитиновой НЖК. Сколько пальмитиновой НЖК лежит на тарелке, столько же гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОНП вынесут в кровь. Снизить количество пальмитиновой НЖК в продуктах из жирного коровьего молока *in vivo* возможности нет; в молоке млекопитающих пальмитиновая НЖК этерифицирована в sn-2; рис.2. Все клетки *in vivo* из глюкозы (без промежуточных продуктов) синтезируют в реакции Линнена С16:0 пальмитиновую НЖК. И только филогенетически поздний инсулин призван активировать превращение синтезированной *in situ de novo* пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Каковы принятые с пищей ЖК и ТГ, как их изменили гепатоциты в биохимических реакциях оптимизации, как ЖК реэтерифицированы в ТГ, в каком отношении гепатоциты синтезируют пальмитиновую НЖК или олеиновую МЖК из экзогенных углеводов (глюкозы) – это и определяет параметры ГЛП после приема пищи [19].

В зависимости от состава ЖК и позиции их в ТГ происходит: а) гидролиз ТГ панкреатической липазой в тонкой кишке; б) всасывание энтероцитами НЭЖК и 2-моноацилглицерола; в) ресинтез энтероцитами ТГ, формирование из липидных капель при действии микросомального белка переносящего ЖК в первичных ХМ [20]; г) перенос их с потоком лимфы к гепатоцитам [21]. В крови в ассоциации с апоВ-48 формируются вторичные ХМ [22], которые гепатоциты поглощают путем активного, апоЕ/В-48 эндоцитоза.

*Количественная оценки оптимальности ТГ как субстрата липолиза и формирования лигандных ЛПОНП и ЛПНП в крови*

Возвращаясь к табл. 2, к двум ее колонкам хочется добавить третью, указав в ней индивидуальные константы скорости гидролиза каждого из ТГ. Рассчитать константы можно в модельной системе при действии экзогенной ЛПЛ+апоС-II на субстраты – стереоизомеры ТГ. Можно не сомневаться, что чем выше точка плавления ТГ, тем ниже константа скорости гидролиза ТГ и меньше возможность для ТГ быть оптимальным субстратом для действия ЛПЛ. Определение количества индивидуальных ТГ, при использовании высокоэффективной жидкостной (флуидной) хроматографии и С17:0 маргарино-

вой НЖК в качестве внутреннего стандартного образца, много времени не требует. Если умножить количество каждого из ТГ на константу скорости гидролиза и сложить все результаты, получится количественная, объективная, интегрированная оценка качества субстрата для липолиза. Эта величина, мы полагаем, позволит составить объективное представление: оптимальны, физиологические ли экзогенные + эндогенные ТГ *in vivo* как субстрат для гидролиза при действии ЛПЛ в ЛПОНП.

Насущной проблемой каждого диетолога является правдивость пациентов при рассказе о соблюдении рекомендованной диеты. Пока врач «доверяет» тому, что рассказывает пациент, не имея возможности объективно оценить исполнение диеты. Естественно, можно определить массу тела пациента и окружность талии, содержание спирта ХС и спирта глицерина (ТГ) в плазме крови, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП. Как правило, редко кто оценивает содержание в плазме крови НЭЖК. Можно полагать, что оценка содержания и соотношения в плазме крови 20 индивидуальных ТГ позволит при некоторой предварительной проработке ретроградно оценивать исполнение диетотерапии. Ориентировочно с этой же целью можно определить содержание в липидах плазмы крови пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК, а также отношение пальмитат/олеат.

На ступенях филогенеза активность ПГГ и гидролиз в крови линолевых + линоленовых ТГ на миллионы лет старше липолиза пальмитиновых и олеиновых ТГ в ЛПОНП при действии ЛПЛ. Поэтому за исключением редких врожденных мутаций в первичной структуре ПГГ и кофактора апоС-III [23] эпигенетические нарушения активности ПГГ развиваются редко. Наиболее часто ГЛП и гипертриглицеридемия являются патологией филогенетически поздних инсулинзависимых ЛПОНП при переносе ими в межклеточной среде и поглощении клетками физиологических пальмитиновых ЛПОНП, когда количество их, однако, становится афизиологическим, значительно превышая пул олеиновых ЛПОНП. Определено это тем, что оптимальным субстратом для поздней в филогенезе инсулинзависимой ЛПЛ являются столь же поздние, зависимые от инсулина ЛПОНП, а не филогенетически ранние независимые от гормона пальмитиновые ЛПНП.

На рис. 3 в виде схемы показано наше представление о формировании гипертриглицеридемии при избытке в гепатоцитах экзогенной и эндогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и секреции в кровь пальмитиновых ЛПОНП в количестве, значительно превышающем таковое олеиновых ЛПОНП.

1. Физиологически основное количество олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП в форме лигандных ЛПОНП поглощают инсулинзависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; в крови остаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Ни олеиновые ЛПОНП, ни пальмитиновые ЛПОНП в ЛПНП физиологически не превращаются. Секреция гепатоцитами линолевых и линоленовых ЛПОНП физиологически в 10 раз меньше таковой суммы олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП.

2. Гидролиз ТГ в малом пуле линолевых+линоленовых ЛПОНП при действии ПГГ+апоС-III инициируют ПНЖК. Они в форме поли-ЭХС при действии БППЭХ переходят из ЛПВП в состав ЛПОНП; поли-ЭХС, будучи более гидрофобными и на треть меньшими по объему, поли-ЭХС «замещают», вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, ТГ же гидролизует ПГГ. В процессе этого замещения гидратированная плотность ЛПОНП становится равной таковой ЛПНП. Когда апоВ-100 связывает

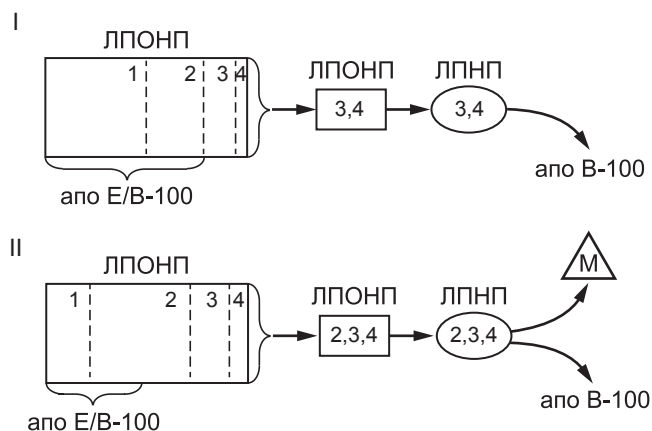


Рис. 3. Физиологическое превращение ЛПОНП и ЛПНП в крови (I) и при избытке *in vivo* пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ, ЛПОНП и афизиологических ЛПНП (II). 1 – олеиновые, 2 – пальмитиновые, 3 – линолевые и 4 – линоленовые ЛПОНП; М – макрофаги.

оптимальное количество поли-ЭХС, апоВ-100 изменяет конформацию и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100 домен-лиганд. Связывая его своими филогенетически ранними апоВ-100-рецепторами, все клетки активно поглощают ЛПНП с переносимыми ими ПНЖК. Чем меньше в плазме крови ХС-ЛПНП, тем большее количество ПНЖК поглотили клетки.

3. Когда гепатоциты секретируют в кровь пальмитиновые ЛПОНП, количество которых существенно превышает таковое олеиновых ЛПОНП, гидролиз их при действии ЛПЛ+апоС-II происходит медленно. В форме ЛПОНП клетки путем апоE/B-100-эндоцитоза поглощают олеиновые ЛПОНП и малую часть пальмитиновых ЛПОНП. Гидролиз основной массы пальмитиновых ТГ происходит медленно; при этом большая часть пальмитиновых ЛПОНП не могут сформировать апоE/B-100-лиганд; они остаются безлигандными и медленно превращаются в пул афизиологических, пальмитиновых ЛПНП.

4. Когда из ЛПВП физиологично переходят ПНЖК в форме поли-ЭХС при действии белка переносящего полиеновые эфиры холестерина, они вместо малого пула линолевых+линоленовых ЛПНП оказываются в большом, афизиологическом пуле пальмитиновые + линолевые + линоленовые ЛПНП. В столь большом пуле апоВ-100 в линолевых и линоленовых ЛПНП лишен возможности связать поли-ЭХС и сформировать лигандные ЛПНП. Среди пальмитиновых ЛПНП «биодоступность» для клеток ПНЖК оказывается практически блокированной, что формирует в клетках дефицит ПНЖК; это – основа патогенеза атеросклероза. Безлигандные пальмитиновые + линолевые + линоленовые ЛПНП не поглощают клетки; в крови этот пул ЛПНП становится биологическим «мусором», флогогенами, инициаторами воспаления, большой молекулярной массы.

Согласно биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления, все безлигандные ЛПНП утилизируют макрофаги: это поздние в филогенезе, совершенные макрофаги Купфера и частично филогенетически ранние, оседлые макрофаги интимы артерий эластического типа. Являясь филогенетически ранними, макрофаги интимы не имеют в лизосомах кислой гидролазы для поли-ЭХС. Макрофаги накапливают поли-ЭХС в липидных гранулах цитоплазмы, формируя пенные клетки. Далее они гибнут по типу некроза и

все ПНЖК в форме поли-ЭХС оказываются в интима артерий. В результате вся масса безлигандных ЛПНП, которые клетки не поглотили активно путем апоE/B-100-эндоцитоза в форме ЛПОНП и апоВ-100-эндоцитоза в форме ЛПНП, формируют атероматозные массы липидов в интима артерий.

Удалять безлигандные ЛПНП из крови призвана биологическая функция эндоэкологии путем активации биологической реакции воспаления. Поглощают безлигандные ЛПНП в первую очередь зависимые от инсулина, филогенетически поздние макрофаги Купфера в печени. Частично в реализацию биологической реакции воспаления вовлечены и филогенетически более ранние оседлые макрофаги интимы артерий. Не имея в лизосомах кислой гидролазы и будучи не в состоянии гидролизовать поли-ЭХС, макрофаги и формируют атероматоз интимы артерий эластического типа. Так избыточное содержание в гепатоцитах пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и секреция избыточного количества пальмитиновых ЛПОНП становятся основным условием формирования *in vivo* атеросклероза и атероматоза.

Избыток пальмитиновых ЛПОНП гепатоциты могут сформировать из избыточного количества экзогенной пальмитиновой НЖК пищи, пальмитиновых ТГ, секретированных гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП, и из эндогенно синтезированной из глюкозы пищи пальмитиновой НЖК, которую инсулин при синдроме ИР физиологично не превращает в олеиновую МЖК, олеиновые ТГ и секретированные гепатоцитами олеиновые ЛПОНП. В большинстве клинических наблюдений физиологической, активной ЛПЛ+апоС-II приходится гидролизовать в крови далеко не оптимальный субстрат – пальмитиновые ТГ в составе ЛПОНП. Это пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО), олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП). Оптимальным же субстратом для ЛПЛ являются ТГ – олеил-пальмитоил-олеат (ОПО), олеил-олеил-пальмитат (ООП) и олеил-олеил-олеат (ООО). Определение в плазме крови спектра ТГ в ЛП дает возможность детально оценить особенности экзогенного+эндогенного субстрата – ТГ, которые ЛПЛ и ПГГ гидролизуют в крови.

Пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП) из-за высокой температуры плавления (табл. 2) гидролизовать *in vivo* практически невозможно; если в гепатоцитах при неалкогольной жировой болезни печени и врожденных нарушениях ферментов происходит синтез ППП – трипальмитата, печень избавляется от этого ТГ путем иницирования гибели гепатоцитов по типу апоптоза. Длительно повторяющиеся инциденты гибели гепатоцитов приводят к фиброзу печени, развитию неалкогольной жировой болезни, атрофическому циррозу с синдромом портальной гипертензии [24, 25]. Полагают, что одной из причин неалкогольной жировой болезни печени одновременно с мутацией МБПТ может быть и мутация гена апоС-III [26].

*Функциональное взаимоотношение в плазме крови апоE и апоС-III в ЛПНП и диагностическое значение*

Для ГЛП, гипертриглицеридемии характерно увеличение содержания апоС-III. У пациентов с умеренной ГЛП (2,0–6,4 ммоль/л) содержание апоС-III в преципитированных антисывороткой апоВ-100 ЛП увеличено по сравнению с пациентами с нормолипидемией более чем в 2 раза. Содержание апоС-III мы определяли методом «ракетного» иммуноэлектрофореза [27]. Концентрацию апоС-III в плазме крови определяют редко [28]; зависит это от высокой гидрофильности молекулы и склонности к сиаированию, спонтанному ковалентному взаимодей-



ствию с нейраминовой кислотой. Обычно при зональном электрофорезе, апоС-II в плазме крови представлен как несколько фракций-изоформ; это результат реакции сиапирования [29].

АпоС-III – гликопротеин полипептид из 79 аминокислотных остатков с мол. массой 8,8 кДа; синтезируют его клетки печени и тонкой кишки. АпоС-III при ГЛП ассоциирован с ЛПОНП и в меньшей мере с ЛПВП. Сложилось устоявшееся мнение, что апоС-III является ингибитором активности как ЛПЛ, так и ПГГ [30]. При высоком содержании апоС-III в плазме крови происходит блокада липолиза одновременно в ЛПОНП и ЛПНП, за которой следует прекращение поглощения клетками апоВ-100 ЛП путем как апоЕ/В-100, так и апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. Повышенное содержание апоС-III формируется не за счет экспрессии синтеза, а по причине торможения его катаболизма. Одновременно апоС-III может активировать синтез апоВ-100 в гепатоцитах и усиливать секрецию ими олеиновых ЛПОНП [31]. Содержание апоС-III позитивно коррелирует с уровнем ТГ, ХС-ЛПНП; апоС-III рассматривают как фактор риска атероматоза коронарных артерий и инфаркта миокарда [32].

Повышение содержания апоС-III считают предиктором метаболического синдрома, гиперлипидемии и гипергликемии. Применение *per os* гормональных контрацептивов инициирует формирование ГЛП с одновременным увеличением в крови содержания апоС-III и апоЕ. Высокий уровень апоС-III ассоциирован с повышением содержания и апоА-V при воспроизведении ГЛП у трансгенных мышей и пациентов с семейной гиперхиломикронемией, ГЛП фенотипа I [33]. Полагают, что апо – функциональные синергисты при формировании ГЛП, блокаде активности ЛПЛ+апоС-II и накоплении в крови афизиологических, безлигандных пальмитиновых ЛПНП. В клинических наблюдениях при действии фибратов и статинов содержание апоЕ и апоС-III в плазме крови и в апоВ-100 ЛП достоверно снижается параллельно с повышением фракционного катаболизма ЛПОНП, формированием лигандных пальмитиновых ЛПОНП и поглощением их инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [34]. Сходное с фибратами снижение содержания апо в плазме крови вызывают и  $\omega$ -3 ПНЖК; они, активируя оксидазы пероксином, уменьшают в гепатоцитах содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП [35].

Мы не можем согласиться с устоявшимся мнением, что апоС-III являются физиологическими ингибиторами липолиза ТГ в ЛПОНП. У экзотрофов, для которых ЖК пищи являются основным субстратом для выработки энергии в форме макроэргического АТФ, блокада липолиза экзогенных и эндогенных ТГ равносильна «физиологической атрезии пищевода». С позиций общей биологии быть этого не может. В таком случае необходимо изложить биологическое предназначение ПГГ и апоС-III, поскольку апоС-III – кофактор печеночной глицерол-гидролазы. Мы не можем согласиться и с устоявшимся мнением, что все ЛПОНП являются предшественниками ЛПНП, которые клетки поглощают путем апоВ-100 активного эндоцитоза.

*Функциональная роль апоС-III в афизиологических условиях ГЛП и сопоставление с апоЕ*

Можно не сомневаться, что абиологическим ингибитором липолиза *in vivo* апоС-III ни физиологично, ни в условиях патологии не является. Разобраться в этом можно на основе филогенетической теории общей патологии. Согласно теории, действие ЛПНП, гидролиз в них ТГ при действии ПГГ+апоС-III начались в филогенезе намного

раньше, чем функция инсулинзависимых, филогенетически поздних ЛПОНП. Миллионы лет действие ПГГ+апоС-III активировали линолевые+линоленовые ЛПНП, полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС, которые переходили из ЛПВП. Можно принять во внимание и такое мнение, что гепатоциты физиологично секретируют пальмитиновые и олеиновые ЛП с гидратированной плотностью ЛПОНП, а линолевые и линоленовые ЛП – изначально с плотностью ЛПНП. Согласно же методологическому приему единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, столь же вероятно, что линолевые и линоленовые ЛПОНП приобретают гидратированную плотность ЛПНП в результате перехода в них ПНЖК в форме неполярных поли-ЭХС из ЛПВП при действии БППЭХ.

Когда при реализации биологической функции локомоции гепатоциты секретируют в кровь преимущественно олеиновые ЛПОНП при меньшем количестве пальмитиновых, все инсулинзависимые клетки активно поглощают лигандных ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Если же гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, гидролиз ТГ в них при действии ЛПЛ+апоС-II афизиологично медленно. Только малую часть пальмитиновых ЛПОНП вместе со всеми олеиновыми ЛПОНП поглощают клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Большая часть пальмитиновых ЛПОНП при медленном действии ЛПЛ+апоС-II апоЕ/В-100 лиганда так и не формируют; гидратированная плотность их понижают, пока не становится равной ЛПНП.

Высокий уровень безлигандных пальмитиновых ЛПНП вместе с физиологическими линолевыми и линоленовыми ЛПНП уже не станут лигандными, не будут физиологично поглощены клетками. Именно масса пальмитиновых ЛПНП определяет повышенное содержание в плазме крови ТГ, спирта ХС, ХС-ЛПНП, низкие значения ХС-ЛПВП и формирование малых плотных атерогенных ЛПНП. При реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления, все – пальмитиновые+линолевые+линоленовые безлигандные ЛПНП является субстратом атероматоза интимы артерий эластического типа. К концу постпрандиальной ГЛП в крови уже нет ЛПОНП, но в афизиологических условиях много безлигандных ЛПНП. При этом нет оснований компенсаторно экспрессировать синтез ЛПЛ и апоС-II, поскольку нет субстрата для липолиза, но есть основания для экспрессии синтеза ПГГ и апоС-III. В рамках биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации, в стремлении сформировать лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП, осуществить поглощение их клетками со всеми переносимыми ПНЖК *in vivo* происходит экспрессия синтеза филогенетически ранней ПГГ и ее кофактора апоС-III.

Успеха это не приносит, поскольку избыточное количество пальмитиновых ЛПНП, связывая все ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП, не дает возможности сформировать лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП. При этом клетки лишены возможности активно поглощать ПНЖК. Это и есть основа патогенеза атеросклероза как синдрома дефицита в клетках ПНЖК и атероматоза интимы артерий при утилизации пальмитиновых+линолевых+линоленовых ЛПНП. Повышение содержания в плазме крови апоС-III – филогенетически более ранняя компенсаторная реакция; она, однако, не реализована по причине избытка афизиологического субстрата гидролиза – пальмитиновых ЛПНП.

Мы полагаем, что повышение содержания апоС-III в плазме крови – тест накопления в крови афизиологич-

ных пальмитиновых ЛПНП, предиктор атеросклероза и атероматоза. В пальмитиновых ЛПНП одновременно с апоС-III увеличивается и содержание апоЕ [36]; его не поглотили клетки в лигандных ЛПОНП при апоЕ/В-100-эндоцитозе. Увеличение в ЛПНП содержания апоС-III и апоЕ является достоверным тестом избыточного количества *in vivo* пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и секреции гепатоцитами избытка пальмитиновых ЛПОНП. АпоС-III и апоЕ в ЛПНП можно использовать как дополнительные диагностические тесты в оценке эффективности профилактики атеросклероза при нормализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Griffon N., Budreck E.C., Long C.J., Broedl U.C., Marchadier D.H., Glick J.M. et al. Substrate specificity of lipoprotein lipase and endothelial lipase: studies of lid chimeras. *J. Lipid. Res.* 2006; 47(8): 1803–11.
- Wong H., Davis R.C., Nikazy J., Seebart K.E., Schotz M.C. Domain exchange: characterization of a chimeric lipase of hepatic lipase and lipoprotein lipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88(24): 11290–.
- Henderson A.D., Richmond W., Elkeles R.S. Hepatic and lipoprotein lipases selectively assayed in postheparin plasma. *Clin. Chem.* 1993; 39(2): 218–23.
- Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории патогенеза. М.: Фонд «Клиника XXI века»; 2002.
- Titov V.N., Lisitsyn D.M. Plasma content of cholesterol and glycerol alcohols depends on the number of fatty acid double bonds in lipoprotein lipid pool. *Bul. Exp. Biol. Med.* 2006; 142(5): 577–80.
- Li Y., He P.P., Zhang D.W., Zheng X.L., Cayabyab F.S., Yin W.D. et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 237(2): 597–608.
- Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1841(7): 919–33.
- Dijk W., Kersten S. Regulation of lipoprotein lipase by Angpt14. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25(3): 146–55.
- Trent C.M., Yu S., Hu Y., Skoller N., Huggins L.A., Homma S. et al. Lipoprotein lipase activity is required for cardiac lipid droplet production. *J. Lipid. Res.* 2014; 55(4): 645–58.
- Shirakawa T., Nakajima K., Yatsuzuka S., Shimomura Y., Kobayashi J., Machida T. et al. The role of circulating lipoprotein lipase and adiponectin on the particle size of remnant lipoproteins in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2014; 440: 123–32.
- Merkel M., Loeffler B., Kluger M., Fabig N., Geppert G., Pennacchio L.A. et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(22): 21553–60.
- Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. М.: Фонд «Клиника XXI века»; 2002.
- Da Silva E., Rousseau D. Molecular order and thermodynamics of the solid-liquid transition in triglycerides via Raman spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2008; 10(31): 4606–13.
- Akita C., Kawaguchi T., Kaneko F. Structural study on polymorphism of cis-unsaturated triacylglycerol: triolein. *J. Phys. Chem. B.* 2006; 110(9): 4346–53.
- Bouzidi L., Narine S.S. Relationships between molecular structure and kinetic and thermodynamic controls in lipid systems. Part III. Crystallization and phase behavior of 1-palmitoyl-2,3-stearoyl-sn-glycerol (PSS) and tristearoylglycerol (SSS) binary system. *Chem. Phys. Lipids.* 212; 165(1): 105–19.
- Huey S.M., Hock C.C., Lin S.W. Characterization of low saturation palm oil products after continuous enzymatic interesterification and dry fractionation. *J. Food. Sci.* 2009; 74(4): E177–83.
- Shingfield K.J., Bonnet M., Scollan N.D. Recent developments in altering the fatty acid composition of ruminant-derived foods. *Animal.* 2013; 7(1): 132–62.
- Ferstl P., Gillig S., Kaufmann C., Dürr C., Eder C., Wierschem A. et al. Pressure-induced phase transitions in triacylglycerides. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1189: 62–7.
- Schwarz J.M., Linfoot P., Dare D., Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77(1): 43–50.
- Ahmad Z., Wilson D.P. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIIIBP1. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8(6): 635–9.
- Porsgaard T., Hoy C.E. Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J. Nutr.* 2000; 130(6): 1619–24.
- Varela L.M., Ortega-Comez A., Lopez S., Abia R., Muriana F.J., Bermudez B. The effects of dietary fatty acids on the postprandial triglyceride-rich lipoprotein/apoB48 receptor axis in human monocyte/macrophage cells. *J. Nutr. Biochem.* 2013; 24(12): 2031–9.
- Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., Alexander V.J., Singleton W., Hughes S.G. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(23): 2200–6.
- Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИИФРА-М; 2014.
- Marra F., Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(29): 5250–69.
- Petersen K.F., Dufour S., Hariri A., Nelson-Williams C., Foo J.N., Zhang X.M. et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(12): 1082–9.
- Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Титов В.Н., Яровая Е.Б., Котова Л.А., Мальшев П.П. и др. Лечение пациентов с гипертриглицеридемией. *Терапевтический архив.* 2009; 81(9): 29–33.
- Amar J., Sakurai T., Sakurai-Ikuta A., Sviridov D., Freeman L., Ahsan L. et al. A novel apolipoprotein C-II mimetic peptide that activates lipoprotein lipase and decreases serum triglycerides in apolipoprotein E-knockout mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015; 352(2): 227–35.
- Kei A.A., Filippatos T.D., Tsimihodimos V., Elisaf M.S. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2012; 61(7): 906–21.
- Ooi E.M., Chan D.T., Watts G.F., Chan D.C., Ng T.W., Dogra G.K. et al. Plasma apolipoprotein C-III metabolism in patients with chronic kidney disease. *J. Lipid. Res.* 2011; 52(4): 794–800.
- Sacks F.M., Zheng C., Cohn J.S. Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism. *J. Lipid. Res.* 2011; 52(6): 1067–70.
- Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D., Davignon J., Steiner G. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3949–55.
- Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., Alexander V.J., Singleton W., Hughes S.G. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(23): 2200–6.
- Chan D.C., Watts G.F., Ooi E.M., Ji J., Johnson A.G., Barrett P.H. Atorvastatin and fenofibrate have comparable effects on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in men with the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (10): 1831–7.
- Oh P.C., Koh K.K., Sakuma I., Lim S., Lee Y., Lee S. 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.
- Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б., Мальшев П.П., Титов В.Н. Клинико-лабораторное выявление фенотипических особенностей у пациентов с высокой гипертриглицеридемией. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 5: 10–6.

Поступила 25.02.15

## REFERENCES

- Griffon N., Budreck E.C., Long C.J., Broedl U.C., Marchadier D.H., Glick J.M. et al. Substrate specificity of lipoprotein lipase and endothelial lipase: studies of lid chimeras. *J. Lipid. Res.* 2006; 47(8): 1803–11.
- Wong H., Davis R.C., Nikazy J., Seebart K.E., Schotz M.C. Domain

- exchange: characterization of a chimeric lipase of hepatic lipase and lipoprotein lipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88(24): 11290–4.
3. Henderson A.D., Richmond W., Elkeles R.S. Hepatic and lipoprotein lipases selectively assayed in postheparin plasma. *Clin. Chem*. 1993; 39(2): 218–23.
  4. Titov V.N. *Atherosclerosis as a Pathology of Polyene Fatty Acids. Biological basis of the Theory of Pathogenesis [Ateroskleroz kak patologiya polienovykh zhirnykh kislot. Biologicheskie osnovy teorii patogeneza]*. Moscow: Fond «Klinika XXI veka»; 2002. (in Russian)
  5. Titov V.N., Lisitsyn D.M. Plasma content of cholesterol and glycerol alcohols depends on the number of fatty acid double bonds in lipoprotein lipid pool. *Bul. Exp. Biol. Med*. 2006; 142(5): 577–80.
  6. Li Y., He P.P., Zhang D.W., Zheng X.L., Cayabyab F.S., Yin W.D. et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2): 597–608.
  7. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1841(7): 919–33.
  8. Dijk W., Kersten S. Regulation of lipoprotein lipase by Angpt14. *Trends Endocrinol. Metab*. 2014; 25(3): 146–55.
  9. Trent C.M., Yu S., Hu Y., Skoller N., Huggins L.A., Homma S. et al. Lipoprotein lipase activity is required for cardiac lipid droplet production. *J. Lipid. Res*. 2014; 55(4): 645–58.
  10. Shirakawa T., Nakajima K., Yatsuzuka S., Shimomura Y., Kobayashi J., Machida T. et al. The role of circulating lipoprotein lipase and adiponectin on the particle size of remnant lipoproteins in patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta*. 2014; 440: 123–32.
  11. Merkel M., Loeffler B., Kluger M., Fabig N., Geppert G., Pennacchio L.A. et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem*. 2005; 280(22): 21553–60.
  12. Titov V.N. *Atherosclerosis as a Pathology of Polyene Fatty Acids. Biological Basis of the Pathogenesis, Diagnosis, Prevention and Treatment of Atherosclerosis [Ateroskleroz kak patologiya polienovykh zhirnykh kislot. Biologicheskie osnovy patogeneza, diagnostiki, profilaktiki i lecheniya ateroskleroza]*. Moscow: Fond «Klinika XXI veka»; 2002. (in Russian)
  13. Da Silva E., Rousseau D. Molecular order and thermodynamics of the solid-liquid transition in triglycerides via Raman spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys*. 2008; 10(31): 4606–13.
  14. Akita C., Kawaguchi T., Kaneko F. Structural study on polymorphism of cis-unsaturated triacylglycerol: triolein. *J. Phys. Chem. B*. 2006; 110(9): 4346–53.
  15. Bouzidi L., Narine S.S. Relationships between molecular structure and kinetic and thermodynamic controls in lipid systems. Part III. Crystallization and phase behavior of 1-palmitoyl-2,3-stearoyl-sn-glycerol (PSS) and tristearoylglycerol (SSS) binary system. *Chem. Phys. Lipids*. 212; 165(1): 105–19.
  16. Huey S.M., Hock C.C., Lin S.W. Characterization of low saturation palm oil products after continuous enzymatic interesterification and dry fractionation. *J. Food. Sci*. 2009; 74(4): E177–83.
  17. Shingfield K.J., Bonnet M., Scollan N.D. Recent developments in altering the fatty acid composition of ruminant-derived foods. *Animal*. 2013; 7(1): 132–62.
  18. Ferstl P., Gillig S., Kaufmann C., Dürr C., Eder C., Wierschem A. et al. Pressure-induced phase transitions in triacylglycerides. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2010; 1189: 62–7.
  19. Schwarz J.M., Linfoot P., Dare D., Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003; 77(1): 43–50.
  20. Ahmad Z., Wilson D.P. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIIIBP1. *J. Clin. Lipidol*. 2014; 8(6): 635–9.
  21. Porsgaard T., Hoy C.E. Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J. Nutr*. 2000; 130(6): 1619–24.
  22. Varela L.M., Ortega-Comez A., Lopez S., Abia R., Muriana F.J., Bermudez B. The effects of dietary fatty acids on the postprandial triglyceride-rich lipoprotein/apoB48 receptor axis in human monocyte/macrophage cells. *J. Nutr. Biochem*. 2013; 24(12): 2031–9.
  23. Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., Alexander V.J., Singleton W., Hughes S.G. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371(23): 2200–6.
  24. Titov V.N. *Phylogenetic Theory of General Pathology. The Pathogenesis of the Diseases of Civilization. Atherosclerosis [Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez bolezney tsivilizatsii. Ateroskleroz]*. Moscow: INFRA-M; 2014. (in Russian)
  25. Marra F., Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. *Curr. Pharm. Des*. 2013; 19(29): 5250–69.
  26. Petersen K.F., Dufour S., Harii A., Nelson-Williams C., Foo J.N., Zhang X.M. et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362(12): 1082–9.
  27. Rozhkova T.A., Kukharchuk V.V., Titov V.N., Yarovaya E.B., Kotovala L.A., Malyshev P.P. et al. Treatment of patients with hypertriglyceridemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; 81(9): 29–33. (in Russian)
  28. Amar J., Sakurai T., Sakurai-Ikuta A., Sviridov D., Freeman L., Ahsan L. et al. A novel apolipoprotein C-II mimetic peptide that activates lipoprotein lipase and decreases serum triglycerides in apolipoprotein E-knockout mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2015; 352(2): 227–35.
  29. Kei A.A., Filippatos T.D., Tsimihodimos V., Elisaf M.S. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2012; 61(7): 906–21.
  30. Ooi E.M., Chan D.T., Watts G.F., Chan D.C., Ng T.W., Dogra G.K. et al. Plasma apolipoprotein C-III metabolism in patients with chronic kidney disease. *J. Lipid. Res*. 2011; 52(4): 794–800.
  31. Sacks F.M., Zheng C., Cohn J.S. Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism. *J. Lipid. Res*. 2011; 52(6): 1067–70.
  32. Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D., Davignon J., Steiner G. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(8): 3949–55.
  33. Gaudet D., Brisson D., Tremblay K., Alexander V.J., Singleton W., Hughes S.G. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371(23): 2200–6.
  34. Chan D.C., Watts G.F., Ooi E.M., Ji J., Johnson A.G., Barrett P.H. Atorvastatin and fenofibrate have comparable effects on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in men with the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2008; 28(10): 1831–7.
  35. Oh P.C., Koh K.K., Sakuma I., Lim S., Lee Y., Lee S. 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.
  36. Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A., Yarovaya E.B., Malyshev P.P., Titov V.N. Clinical and laboratory identification of phenotypic characteristics in patients with high hypertriglyceridemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 5: 10–6. (in Russian)

Received 25.02.15