

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.153.915-008.61-092:612.015.3

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Рожкова Т.А.<sup>1</sup>, Ариповский А.В.<sup>2</sup>, Амелюшкина В.А.<sup>1</sup>, Карганов М.Ю.<sup>3</sup>

### СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ РЕАКЦИЙ ЛИПОЛИЗА. ПАЛЬМИТИНОВЫЕ И ОЛЕИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ КАК СУБСТРАТЫ. ИНСУЛИН, СОСТОЯНИЕ НОРМОЛИПИДЕМИИ И ФОРМИРОВАНИЕ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ ТИПОВ IIb, IV И V

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва;

<sup>2</sup>ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Госсанэпиднадзора РФ, 142279, г. Оболонск Московской области;

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАН, 125315, Москва

Согласно филогенетической теории общей патологии, при жизни в океане все были плотоядными (рыбоядными); перенос к клеткам жирных кислот (ЖК) в форме неполярных триглицеридов (ТГ) начался апоВ-48 хиломикроны (ХМ), продолжили липопротеины (ЛП) очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП) и закончил его апоВ-100 эндоцитоз. ЖК переносят ХМ + ЛПОНП + ЛПНП; апоВ-48 + апоВ-100 + апоЕ, ТГ гидролизует печеночная глицеролиполаза (ГЛГ) и кофермент апоС-III; гиперлиппротеинемия (ГЛП) по классификации ВОЗ соответствует типу V. На суше у травоядных, которые ещё не синтезировали инсулин, в переносе ТГ не стало апоВ-48 и ХМ. Плотоядные в ЛПОНП и ЛПНП переносят экзогенные пальмитиновые ТГ, травоядные — тоже пальмитиновые, но синтезированные гепатоцитами из глюкозы эндогенно. У травоядных перенос пальмитиновых ТГ до синтеза инсулина формирует апоВ-100 в составе ЛПОНП и ЛПНП. Гидролиз пальмитиновых ТГ в ЛПОНП активируют печеночная ГЛГ и апоС-III; клетки поглощают ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Содержание в плазме крови ЛП при электрофорезе ЛП соответствует ГЛП типа IIb. В первом, втором вариантах переноса ЖК в форме ТГ в ЛПОНП + ЛПНП доминирует пальмитиновая ЖК, одноимённые ТГ и пальмитиновый метаболизм *in vivo* ЖК. Инсулин иницировал третий вариант переноса уже олеиновой ЖК к инсулинзависимым клеткам только в олеиновых ЛПОНП; гидролиз олеиновых ТГ активируют поздняя в филогенезе постгепариновая ЛПЛ и кофактор апоС-II. АпоВ-100 активно связывает динамичный апоЕ, формируя апоЕ/В-100 лиганд. На поздних ступенях филогенеза инсулин сформировал перенос ЖК в форме олеиновых ТГ в одноимённых ЛПОНП без образования олеиновых ЛПНП; электрофореграмма ЛП отражает отсутствие ГЛП. В филогенезе последовательно сформировались три варианта переноса ЖК в ТГ в составе ЛП: 1) ХМ + ЛПОНП + ЛПНП, 2) ЛПОНП + ЛПНП и 3) только в ЛПОНП. Первый характерен для рыбоядных (плотоядных) при жизни в океане. Второй реализуют травоядные, когда они ещё не начали синтез инсулина и гепатоциты ещё не превращают всю эндогенную пальмитиновую ЖК в олеиновую ЖК. Инсулин иницировал: а) перенос олеиновых ТГ в ЛПОНП, не образуя олеиновых ЛПНП; б) *in vivo* высокоэффективный олеиновый метаболизм ЖК и в) становление биологической функции локомоции. Афизиологичная индукция субстратом, избыток пальмитиновой НЖК в пище иницируют негативные изменения в составе ЛП в обратном, чем в филогенезе, направлении. Когда травоядный в филогенезе *Ното сарпиенс* начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей, вместо нормолиппротеинемии в плазме крови при электрофорезе ЛП можно выявить вначале транзиторную ГЛП IV типа, далее длительную ГЛП IIb типа. Если же пациент практически переходит на плотоядное питание, формируется ГЛП V типа.

Если содержание экзогенной пальмитиновой НЖК в пище превышает физиологические возможности переноса её в олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП), начинают формироваться пальмитиновые ТГ как олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) глицерол, эпигенетически образуются афизиологичные, безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП. Циркуляция их в крови — причина гипертриглицеридемии, высокого уровня ХС-ЛПНП, компенсаторного увеличения апоС-III. Далее происходит индуцированное субстратом формирование ГЛП вначале IV типа, далее ГЛП IIb типа и, наконец, ГЛП V типа. Патогенез атеросклероза и атероматоза активирован, когда травоядный в филогенезе *Ното сарпиенс* начинает злоупотреблять плотоядной пищей, нарушая биологические функции трофологии, реакцию экзотрофии (внешнего питания), функцию гомеостаза, эндоэкологии и функцию адаптации. Формирование пальмитинового метаболизма ЖК вместо олеинового — причина хронического *in vivo* дефицита энергии, синтеза АТФ. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы с целью использовать её для синтеза олеиновой ЖК. В первую очередь инсулин регулирует *in vivo* метаболизм ЖК и во вторую — метаболизм глюкозы.

Ключевые слова: инсулин; пальмитиновая, олеиновая жирные кислоты; атеросклероз; плотоядные; травоядные; триглицериды.

Для цитирования: Титов В.Н., Рожкова Т.А., Ариповский А.В., Амелюшкина В.А., Карганов М.Ю. Становление в филогенезе реакций липолиза. Пальмитиновые и олеиновые триглицериды как субстраты. Инсулин, состояние нормолипидемии и формирование гиперлиппротеинемии типа IIb, IV и V. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(1) 4-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-1-4-15>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Rozhkova T.A.<sup>1</sup>, Aripovsky A.V.<sup>2</sup>, Amelyushkina V.A.<sup>1</sup>, Karganov M.Yu.<sup>3</sup>

THE BECOMING OF REACTIONS OF LIPOLYSIS IN PHYLOGENESIS. THE PALMITIC AND OLEIC TRIGLYCERIDES AS SUBSTRATES. INSULIN, CONDITION OF NORMOLIPEMIA AND FORMATION OF HYPER LIPOPROTEINEMIA TYPE IIB, IV AND V

<sup>1</sup>The Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex" of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

<sup>2</sup>The Federal budget institution of science "The state research center of applied microbiology and biotechnology" of Gossanepidnadzor of Russia, 142279 Obolensk, Russia

<sup>3</sup>The Federal state budget scientific institution "The research institute of general pathology and pathophysiology" of the Russian academy of sciences, 125315 Moscow, Russia

*According to phylogenetic theory of general pathology, when living in ocean all were carnivorous (piscivorous) fatty acids transferring to cells in form of non-polar triglycerides initially began apoB-48 chylomicrons, continued lipoproteins of very low and low density and finalized its apoB-100 endocytosis. The fatty acids are transferred by chylomicrons + lipoproteins of very low density + lipoproteins of low density and non-polar triglycerides are hydrolyzed by hepatic glycerolhydrogenase and co-enzyme apoC-III; according WHO classification, hyperlipoproteinemia corresponds to type V. On land, in herbivorous who are not yet synthesized insulin, apoB-48 and chylomicrons left process of non-polar triglycerides transferring. In lipoproteins of very low density and lipoproteins of low density, the carnivorous transfer exogenous palmitic non-polar triglycerides. The herbivorous also transfer palmitic non-polar triglycerides though synthesized by hepatocytes from glucose endogenically. In herbivorous, transferring of palmitic non-polar triglycerides prior to synthesis of insulin is forming apoB-100 in composition of lipoproteins of very low density and lipoproteins of low density. The hydrolysis of palmitic non-polar triglycerides in lipoproteins of very low density is activated by hepatic glycerol hydrogenase and apoC-III; cells absorb lipoproteins of low density by means of apoB-100 endocytosis. The content on lipoproteins in blood plasma under electrophoresis of lipoproteins corresponds to hepatic glycerol hydrogenase type IIB. In first and second types of fatty acids transferring in form of triglycerides to lipoproteins of very low density + lipoproteins of low density predominate palmitic fatty acid, triglycerides of the same name and palmitic metabolism of fatty acids in vivo. The insulin initiated the third type of transferring of oleic fatty acid by now to insulin-dependent cells only in oleic lipoproteins of very low density; hydrolysis of oleic triglycerides is activated by late in phylogenesis post-heparin hepatic glycerol hydrogenase and apoC-II cofactor. The dynamic apoE is actively bound by apoB-100 forming apoE/B-100 ligand. At later stages of phylogenesis insulin formed fatty acids transferring in form of oleic triglycerides in lipoproteins of very low density of the same name without forming of oleic lipoproteins of low density; the electrophoregram of lipoproteins reflects absence of hepatic glycerol hydrogenase. In phylogenesis three types of fatty acids transferring to triglycerides in composition of lipoproteins formed sequentially: 1) chylomicrons + lipoproteins of very low and density + lipoproteins of low density; 2) lipoproteins of very low density + lipoproteins of low density; 3) only in lipoproteins of very low density. The first one is specific to piscivorous (carnivorous) while living in ocean. The second one is implemented by herbivorous while they didn't begin to synthesize insulin and hepatocytes not yet transform all endogenous palmitic fatty acid into oleic fatty acid. Insulin initiated: a) transferring of oleic fatty acids to lipoproteins of very low density without forming oleic lipoproteins of low density; b) highly effective oleic metabolism of fatty acids in vivo; c) becoming of biological function of locomotion. The aphysiological induction by substrate, surplus of palmitic fatty acids in food initiate negative alterations in composition of lipoproteins in opposite direction than in case of phylogenesis. When homo sapiens, herbivorous in phylogenesis, begins to misuse carnivorous (meat) food then instead of normolipoproteinemia in blood plasma under electrophoresis of lipoproteins one can initially detect transitory hyperlipoproteinemia type IV and then prolonged hyperlipoproteinemia type IIB. If patient factually passes on to carnivorous diet then hyperlipoproteinemia type V is developing. If content of exogenous palmitic fatty acid in food surpasses physiological capacities of its transferring in oleic triglycerides as palmitoyl-oleyl-palmitate glycerol, palmitic triglycerides as oleyl-palmitoyl-palmitate glycerol begin to form and epigenetically aphysiological non-ligand palmitic lipoproteins of very low density → lipoproteins of low density are formed. Their circulation in blood is a cause of hypertriglyceridemia, higher level of cholesterol-lipoproteins of low density, compensatory increasing of apoC-III. Then occurs induced by substrate formation of hyperlipoproteinemia initially of type IV, then of type IIB and finally of type V. The pathogenesis of atherosclerosis and atheromotosis is activated when homo sapiens, herbivorous in phylogenesis, begin to misuse carnivorous food affecting biological functions of trophology, reaction of exotrophy (external nutrition), function of homeostasis, endoecology and function of adaptation. The formation of palmitic metabolism if fatty acids instead of oleic one is a cause of chronic deficiency of energy and ATP synthesis in vivo. Insulin activates absorption of glucose by cells with purpose to use it for synthesis of oleic fatty acids. In the first place, insulin regulates in vivo metabolism of fatty acids and only in second place metabolism of glucose.*

**Key words:** insulin; palmitic fatty acid; oleic fatty acid; atherosclerosis; carnivorous; herbivorous; triglycerides

**For citation:** Titov V.N., Rozhkova T.A., Aripovsky A.V., Amelyushkina V.A., Karganov M.Yu. The becoming of reactions of lipolysis in phylogenesis. The palmitic and oleic triglycerides as substrates. Insulin, condition of normolipemia and formation of hyper lipoproteinemia type IIB, IV and V. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostic) 2018; 63 (1): 4-15. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-1-4-15>*

**For correspondence:** Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, the Federal state budget scientific institution "The Russian cardiologic R&D production complex" of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia. e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 10.07.2017  
Accepted 21.07.2017

Способов запасаения *in vivo* энергии в форме АТФ (иного макроэргического субстрата) клетки в реакциях ни физической химии, ни биохимии на ступенях филогенеза не отработали. Все животные клетки вы-

нуждены нарабатывать оптимальные количества АТФ в то время, когда это необходимо. Однако запасть субстраты для наработки энергии — насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты (НЖК, МЖК)

в форме триглицеридов (ТГ), освобождать ЖК из эфирной связи со спиртом глицерином, переносить между органеллами в цитоплазме и окислять в митохондриях с целью покрытия потребностей в энергии клетки могут с ранних ступеней филогенеза [1]. Важно, что клетки формируют депо ЖК, запасают их как субстраты для наработки энергии *ex tempore*, синтезируют АТФ *in situ*. Важно быстро освободить ЖК из ТГ, в которых клетки запасают НЖК и МЖК в цитоплазме в форме «капель» липидов. ТГ — неполярные, гидрофобные эфиры трёхатомного спирта глицерина и трёх ЖК; этерификация ЖК со спиртом глицерином происходит в позициях sn-1, sn-2 и sn-3. Освобожденные ЖК в гидрофильную межклеточную среду в форме неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), связывание НЭЖК липидпереносящими белками определено в филогенезе рядом условий.

1. Физико-химические свойства ТГ — субстрата липолиза. Определены они особенностями первичной структуры трёх этерифицированных с глицерином ЖК с учётом числа атомов углерода в цепи ЖК, числа и расположения двойных связей (ДС) в ЖК, наличия цис- или транс изомеров ЖК, позиции (sn-) спирта глицерина, в которых этерифицированы разные ЖК, формирования позиционных изоформ ТГ [2, 3]. Зависят особенности субстрата липолиза и от пространственной (стерической) формы индивидуальных ТГ в гидрофильной цитоплазме, от упаковки ТГ в гидрофобных «каплях» ТГ и на границе гидрофобная среда капли: гидрофильная среда цитоплазмы клеток [4].

2. Функциональные особенности гидролаз (липаз) — позиционная их специфичность, каталитическая активность липаз и особенности действия кофакторов ферментов. Необходимость в коферментах при гидролизе ТГ обусловлена тем, что реакция проходит на границе раздела гидрофильной и гидрофобной фаз [5]. Происходит это при гидрофобном субстрате липолиза и гидрофильном ферменте, при неполярном субстрате и полярных продуктах реакции и при менее гидрофобных продуктах реакции, которые специфично (неспецифично) связывают липидпереносящие протеины. Для переноса НЭЖК в гидрофильной цитоплазме функционирует семейство малых липидпереносящих протеинов с мол. массой  $\approx 15$  кДа; в межклеточной среде перенос полярных НЭЖК *in vivo* осуществляет альбумин.

3. С ранних ступеней филогенеза в цитоплазме клеток, в межклеточной среде и в органах сформировался синтез и осуществлено действие четырех функционально разных субстратзависимых липаз — гидролаз ТГ.

*Экспрессия in vivo липаз на ступенях филогенеза в переносе ЖК.*

1. Внутриклеточная, гормонзависимая липаза активна ещё на аутокринном уровне в цитоплазме как не зависимых от инсулина висцеральных жировых клетках сальника (ВЖК), так и в функционально иных, инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА); гормонзависимая липаза гидролизует неполярные ТГ одновременно на 4 полярные молекулы: три НЭЖК и глицерин [6].

2. Панкреатическая липаза в просвете тонкой киш-

ки гидролизует поступившие с пищей экзогенные ТГ с образованием НЭЖК, полярных ди- и моноглицеридов; только после гидролиза продукты реакции всасывают энтероциты. Роль кофактора панкреатической липазы, формирование мицеллярных структур, которые становятся акцепторами НЭЖК и полярных липидов при действии панкреатической липазы, исполняют активные, эндогенные детергенты — конъюгированные жёлчные кислоты. Энтероциты неполярные ТГ всасывать не могут [7].

3. Более ранняя в филогенезе печёночная глицеролгидролаза (ГЛГ) и её кофактор апоС-III. Синтезируют их гепатоциты; действует липаза во внутрисосудистом пуле межклеточной среды; субстратом для фермента являются более ранние в филогенезе пальмитиновые ТГ в секретированных гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также в линолевых и линоленовых ТГ в физиологических липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) [8].

4. Поздняя в филогенезе постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и её кофактор апоС-II. Действует фермент во внутрисосудистом пуле межклеточной среды; субстратом для липазы являются олеиновые ТГ в одноимённых ЛПОНП. Постгепариновой ЛПЛ названа потому, что липополисахарид гепарин инициирует её активность, освобождая в кровотоке из электрохимической связи с цепями гликокаликса на поверхности клеток эндотелия. Гепарин устраняет электростатическую связь ЛПЛ с гликозамингликанами в дистальном отделе артериального русла [9].

*Гидролиз пальмитиновых, олеиновых, линоленовых ТГ в липопротеинах при действии липаз.* В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в sn-2 со вторичной спиртовой группой глицерина, мы подразделяем ТГ на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Смысл такого деления состоит в том, что при действии панкреатической липазы в кишечнике фермент гидролизует эфирную связь ЖК только с первичными спиртовыми группами в sn-1 и sn-3, но не с вторичной спиртовой группой в sn-2 [10]. В силу этого при гидролизе экзогенных ТГ в кишечнике ЖК в форме полярных НЭЖК, которые освобождены из sn-1 и sn-3, могут взаимодействовать с ионами кальция и магния, образуя кальциевые, магниевые мыла; энтероциты ни кальциевые, ни магниевые мыла не всасывают. Полярный sn-2-моноацилглицерол панкреатическая липаза гидролизовать не может; энтероциты поглощают его целиком [11].

В материнском молоке у животных (человека) в ТГ в sn-2 всегда этерифицирована пальмитиновая НЖК; это гарантирует всасывание её энтероцитами. Гидролизованная же из sn-1 и sn-3 олеиновая МЖК в реакции с двухвалентными  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  нерастворимые мыла не образует и потеря их в кишечнике тоже не происходит. Материнское молоко всегда пальмитиновое; это плотоядный продукт, который в форме «конечных» липидов (не ЛП), ассоциатов пальмитиновых ТГ с лактоферрином формируют клетки эпителия молочных желез у всех травоядных. Лактоферрин — глобулярный гликопротеин с мол. массой  $\approx 80$  кДа;

содержат его секреты желез: молоко, слюна и слёзная жидкость. Лактоферрин — активный компонент системы врожденного иммунитета; он задействован в реализации биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления, в системе неспецифического гуморального иммунитета, проявляя свойства медиатора, регулируя иммунокомпетентные клетки; лактоферрин — белок острой фазы биологической реакции воспаления.

В противоположность этому в маслах растений в sn-2 всегда этерифицирована олеиновая МЖК или ненасыщенные ЖК (ННЖК); наиболее часто растительные масла — олеиновые и линолевые. В них в ТГ реально высокое содержание пальмитиновой НЖК; этерифицирована же она только в sn-1 и sn-3. При гидролизе в тонкой кишке пальмовых, позиционных форм ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) глицерол при действии панкреатической липазы и эндогенных детергентов в форме желчных кислот, освобождённые пальмитиновые НЖК из sn-1 и sn-3 в форме НЭЖК образуют кальциевые и магниевые мыла; энтероциты их не всасывают. В сопоставлении с иными олеиновыми маслами поедание с пищей пальмового масла, в котором пальмитиновой НЖК больше 50%, должно было бы увеличить содержание спирта холестерина (ХС), ХС-ЛПНП по меньшей мере в 1,5 раза. Возрастает же содержание ХС-ЛПНП при избыточном потреблении человеком пальмового масла лишь на 27%. Не зря же пальмовое масло величают «тропическим оливковым маслом» [12].

При действии гормонозависимой липазы в цитоплазме ВЖК и ИПА, при активации её, в частности адреналином, одновременно происходит активация гидролиза сразу трёх ЖК. При этом из одной неполярной, нейтральной молекулы ТГ одновременно образуются четыре отрицательно заряженные молекулы: три аниона ЖК и молекула глицерина при диссоциации одной гидроксильной группы в sn-1 или sn-3 [13]. Липолиз клетки осуществляют на поверхности малых «капель» ТГ при реализации биологической функции трофологии, биологической реакции эндотрофии; в биологических функциях гомеостаза, адаптации и биологической реакции стресса. Акцепторами полярных НЭЖК являются белки, которые связывают ЖК в цитоплазме клеток; в межклеточной среде две полярные НЭЖК специфично связывает альбумин [14].

Вероятно, можно рассчитать, какой объём занимает в клетке неполярная молекула ТГ и какой объём необходим для четырёх, отрицательно заряженных молекул ЖК и глицерина. Сколь бы активным не был гуморальный медиатор, как адреналин, параметры гидролиза ТГ определяют в первую очередь те ЖК, которые этерифицированы с глицерином. Основным физико-химическим параметром при гидролизе ТГ является температура плавления ЖК, которые этерифицированы с глицерином, да и со спиртом ХС тоже. Температура плавления в свою очередь определена числом атомов углерода в цепи ЖК, числом ДС в цепи и расположением её в ЖК.

*Гидролиз позиционных форм ТГ в биологических функциях трофологии и гомеостаза. С наиболее высокой константой скорости реакции постгепариновая*

ЛПЛ гидролизует позиционные формы таких олеиновых ТГ, как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО); менее эффективно проходит липолиз таких олеиновых ТГ, как пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), и с низкой скоростью реакции гидролизу подвержены позиционные изоформы таких пальмитиновых ТГ, как пальмитоил-пальмитоил-олеат глицерол (ППО). Такие позиционные формы ТГ, как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП) постгепариновая ЛПЛ практически не гидролизует [15]. Чем больше *in vivo* формируются такие олеиновые ТГ, как ПОП, тем более медленно происходит липолиз ТГ в составе пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, тем более длительно они циркулируют в крови как пальмитиновые, малые, плотные ЛПНП. Их медленно поглощают клетки путём апоВ-100 эндоцитоза ЛПНП. Это и определяет выраженную и длительную ГЛП после приема пищи [16].

У травоядного (рыбоядного) *Homo sapiens* при соблюдении им диеты гепатоциты физиологично секретируют в кровотоки, преимущественно олеиновые ТГ в одноимённых ЛПОНП. При такой индукции субстратом возрастает активность постгепариновой ЛПЛ, содержание кофермента апоС-II. Они активно гидролизуют олеиновые ТГ в одноимённых ЛПОНП с образованием лигандных, олеиновых ЛПОНП; их быстро поглощают ИПА путём апоЕ/В-100 эндоцитоза, формируя краткую постпрандиальную ГЛП после еды; образования из олеиновых ЛПОНП олеиновых ЛПНП физиологично не происходит [1].

У травоядного (рыбоядного) человека при нарушении биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, при неоптимально высоком содержании плотоядной (мясной) пищи с высокой концентрацией экзогенной пальмитиновой НЖК гепатоциты секретируют преимущественно пальмитиновые ЛПОНП. Соответственно индукции иным субстратом происходит увеличение в крови активности печёночной ГЛГ и её кофактора апоС-III [17]; для них пальмитиновые ТГ в одноимённых ЛПОНП — это филогенетически ранний, физиологичный субстрат. Медленный гидролиз пальмитиновых ТГ в ЛПОНП формирует безлигандные ЛПОНП; они медленно превращаются в пальмитиновые ЛПНП, формируя ГЛП. Пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП длительно циркулируют в крови; клетки медленно поглощают их путём апоВ-100 эндоцитоза. При этом формируется постоянная ГЛП при высоком уровне ТГ и ХС-ЛПНП. Образование пальмитиновых ЛПНП при действии печёночной ГЛГ и кофактора апоС-III в ответ на секрецию пальмитиновых ЛПОНП является физиологичным. У травоядных при физиологичной диете невысокий уровень ХС-ЛПНП формируют линолевые и линоленовые ЛПНП и это полиеновые эфиры ХС. При плотоядном питании высокий уровень ХС-ЛПНП формируют пальмитиновые, безлигандные ЛПОНП→ЛПНП и это незэтерифицированный, полярный спирт ХС.

Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, которые содержат много пальмитиновой НЖК, в таких позиционных формах ТГ, как ППО и ПОП, в крови формируются безлигандные ЛПОНП→ЛПНП; поглотить их физиологичным путём апоВ-100 эндоцитоза не могут

все клетки. В крови пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП и составляют основу формирования оседлыми макрофагами, гематогенными моноцитами атероматозных масс липидов в интима артерий эластического типа. Каковы же экзогенные (эндогенные) факторы, которые регулируют гидролиз ТГ?

Если расставить все пальмитиновые и олеиновые позиционные формы ТГ в порядке возрастания скорости гидролиза их при действии стандартизованной постгепариновой ЛПЛ, получится такая последовательность:

**ППП — ППО — ОПП — ОПО — ПОП — ПОО — ООП — ООО.**

Если пищу пациента можно охарактеризовать как «сдвиг вправо», профилактика двух разных патологических процессов — атеросклероза и атероматоза — будет успешной. И чем в большей мере реализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии будет соответствовать сдвигу влево, тем выше риск становления атеросклероза и атероматоза, короче время до развития симптомов ишемической болезни (ИБС), поражения атероматозом коронарных артерий и инцидентов инфаркта миокарда [18].

Экзогенным фактором инициирования ГЛП наиболее часто является плотоядная, мясная пища, богатая пальмитиновой НЖК; самой афизиологичной пищей для травоядного *Homo sapiens* является говядина. Содержание в ней пальмитиновой НЖК, одноимённых ТГ наиболее высоко в сравнении со всеми видами мяса: свинина, баранина, конина, мясо птицы. В sn-2 ТГ говядины наиболее часто этерифицирована пальмитиновая НЖК, в меньшей мере — олеиновая МЖК; в sn-1 и sn-3 наиболее часто располагается пальмитиновая ЖК. То же можно видеть в коровьем молоке, сливках, сметане и в сырах; в них в sn-2 ТГ этерифицирована пальмитиновая НЖК. Уже в энтероцитах, далее в гепатоцитах при реакции изомеризации пальмитиновую НЖК в sn-2 замещает олеиновая МЖК, а пальмитиновая НЖК перемещается в sn-3, формируя нежелательные для липолиза позиционные формы ТГ как ПОП; это нефизиологичный субстрат для липолиза. Изложенное способствует пониманию того, что если исключить врождённые, генетически обусловленные формы патологии, формирование *in vivo* двух афизиологичных процессов — вначале атеросклероза и далее атероматоза — является следствием главным образом нарушения биологической функции трофологии (питания) биологической реакции экзотрофии, внешнего питания.

*Последовательная экспрессия липаз на ступенях филогенеза, параметры кинетики и функция.* Последовательное формирование на ступенях филогенеза четырёх липолитических ферментов явилось следствием воздействия факторов внешней среды; происходило это на протяжении нескольких миллиардов лет. Первыми субстратами для наработки энергии в глубинах океана стали уксусная кислота, ацетат, диацетат изначально минерального происхождения. Это соответствует биогеохимической теории В.И. Вернадского [19]; однако трудно сказать, откуда взялись

столь совершенные митохондрии у ранних в филогенезе архей.

Прежде чем началось развитие живого, в мировом океане необходимо было отгородить микрообъёмы гидрофильной среды, в которых могли бы в оптимальной концентрации быть накоплены биологически активные вещества, первичные белки; необходимо было сформировать ранние клеточные мембраны. К этому времени митохондрии уже окисляли ацетил-КоА и в дыхательной цепи нарабатывали макроэргический АТФ. Из ацетата минерального происхождения самые ранние клетки начали и синтез НЖК.

Если митохондрии активно поглощают и окисляют С2—С10 коротко-, среднецепочечные С12—С14 НЖК и нарабатывают АТФ, то монослойные структуры, из которых при физико-химической взаимодействии можно сформировать бислойные мембраны клеток, образуют только длинноцепочечные ЖК; самой короткой из них является С16:0 пальмитиновая НЖК. Она обладает и высокой температурой плавления; это важно, поскольку температура раннего океана соответствовала изовольметрическому интервалу воды, 36—42°C. В этом интервале изменение температуры воды не сопровождается изменением её объёма. Так оптимальные физико-химические свойства пальмитиновой НЖК выдвинули её на авансцену биологии: а) коротко- и среднецепочечные НЖК стали субстратом для окисления митохондриями; б) длинноцепочечная же пальмитиновая НЖК стала компонентом клеточной мембраны. Для регуляции проницаемости мембраны, реализации биологической функции адаптации клетки начали синтез *in situ de novo* и циклического, полярного, вторичного, гидрофобного спирта ХС. Конденсируя ХС между полярными молекулами фосфатидилхолинов в наружном монослое мембраны, клетки регулировали её проницаемость [20].

Полагают, что животные клетки с раннего аутокринного (клеточного) уровня относительного биологического совершенства из ацетил-КоА в цикле Кноопа—Линена синтезируют пальмитиновую НЖК без образования среднецепочечных ЖК по пути ацетил-КоА→С16:0. Согласно филогенетической теории общей патологии, на втором уровне биологического совершенства, в паракринно регулируемых сообществах (ПС) функционально разных клеток, а позднее в органах и системах органов, произошло формирование первого *in vivo* варианта переноса в межклеточной среде экзогенных ЖК пищи в форме только полярных липидов в составе апоА-I липопротеинах высокой плотности (ЛПВП).

При жизни миллионы лет в глубинах океана в анаэробных условиях, в полной темноте, все животные были плотоядными (рыбоядными); поедали они себе подобных; синтеза глюкозы ещё миллионы лет не было. Основу обеспечения клеток энергией составлял метаболизм ЖК, включая: а) перенос гидрофобных ЖК в гидрофильной межклеточной среде; б) депонирование ЖК в цитоплазме клеток в форме ТГ и в) освобождение и использование депо субстратов для наработки митохондриями АТФ. При жизни в океане сформировались рыбоядные, плотоядные, не по своей воле оказавшиеся на суше, продолжили филогене-

тическое развитие вплоть до становления вида *Homo sapiens*. Для человека же характерным стало использование иной биологической функции трофологии, функции питания, внешнего питания; ещё далёкие предки вида *Homo sapiens* стали травоядными [21].

*Перенос ЖК в форме неполярных ТГ в составе ЛП и поглощение клетками у плотоядных.* У рыбоядных в океане спустя миллионы лет первый вариант переноса ЖК в форме неполярных липидов — ТГ на ступенях филогенеза состоял в следующем.

1. Гидролиз экзогенных ТГ пищи в просвете тонкой кишки при действии панкреатической липазы. Освобождение НЭЖК, 2-моноацилглицерина, всасывание НЖК, МЖК, ненасыщенных ЖК (ННЖК) энтероцитами и повторная этерификация их в ТГ, но уже в цитоплазме энтероцитов.

2. В канальцах эндоплазматической сети (ретикулума) энтероцитов МБПТ формирует из разных ТГ рыхлую структуру ХМ, секретировав их в лимфу; далее ХМ оказываются в кровотоке [22]. Одновременно экзогенные, эссенциальные полиеновые ЖК (ПНЖК) этерифицируют энтероциты в состав полярных аминифосфолипидов (ФЛ) и секретируют в кровь. Происходит это в формируемых энтероцитами апоА-1 ЛПВП; ранние в филогенезе ЛПВП переносят ПНЖК в форме только полярных ФЛ, полярные НЖК, МЖК и ННЖК — в форме ди- и моноглицеридов.

3. В кровотоке с апоВ-48 ХМ ассоциируются с апоЕ; это белок лиганд и вектор; в результате все лигандные ХМ поглощают гепатоциты путём кооперативного апоЕ/В-48 рецепторного эндоцитоза [23].

4. Поглотив ХМ, гепатоциты реализуют биологическую реакцию оптимизации; при действии гормонозависимой липазы происходит гидролиз всех экзогенных ТГ, окисление в органеллах (в пероксисомах) афизиологичных ЖК и ретерификация физиологичных ЖК в ТГ. Утилизация афизиологичных ЖК происходит *in situ*, в пероксисомах в результате экспрессии одновременно функционально разных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\omega$ -оксидаз ЖК. Афизиологичными ЖК являются: а) транс-формы ЖК [24]; б) ЖК с нечётным числом атомов углерода; в) ЖК с разветвлённой цепью; г) дикарбоновые ЖК; д) ЖК с циклическими структурами в цепи; е) очень длинноцепочечные ЖК (более С24—С26 и ж) тию-ЖК с наличием в ЖК атомов серы (липоевая тию-ЖК [25]).

5. Синтезированный гепатоцитами апоВ-100 разделяет структурирует олеиновые, пальмитиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые ТГ, формируя все одноимённые ЛПОИП и секретировав их в кровь; у плотоядных гепатоциты секретируют преимущественно пальмитиновые ЛПОИП.

6. Гидролиз в крови главным образом пальмитиновой ЖК в ТГ всех ЛПОИП активирует печёночная ГЛГ и кофактор апоС-III [26]; в процессе гидролиза ТГ и освобождения в кровотоке НЭЖК секретированные гепатоцитами ЛПОИП превращаются в одноимённые ЛПНП. Освобожденные при липолизе НЭЖК связывает альбумин; из этих ассоциатов ЖК как НЭЖК поглощают все клетки. В биологической реакции экзотрофии, в период постпрандиальной ГЛП, клетки *in vivo* используют экзогенные и синтезируемые гепа-

тоцитами из глюкозы эндогенные ЖК для покрытия потребностей в энергии.

7. В кровотоке белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ), формирует тройственный ассоциат — ЛПВП + БППЭХ + ЛПОИП. В рамках его ПНЖК в форме неполярных полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС) переходят из ЛПВП в состав всех ЛПОИП. В ассоциации с более гидрофобными поли-ЭХС апоВ-100 принимает активную конформацию и формирует в ЛПНП активное положение домена-лиганда. Далее все клетки активно поглощают лигандные ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза.

Следовательно, в филогенезе у плотоядных перенос к клеткам ЖК в форме неполярных ТГ начинают МБПТ и апоВ-48 в составе ХМ; заканчивается перенос при поглощении ХМ гепатоцитами путём апоЕ/В-48 эндоцитоза. Перенос ЖК продолжает апоВ-100 в ЛПОИП и после липолиза в составе ЛПНП; заканчивает перенос апоВ-100 эндоцитоз ЛПНП. В переносе ЖК у плотоядных (рыбоядных) задействованы: а) три класса ЛП: ХМ + ЛПОИП + ЛПНП; б) два стационарных апо — апоВ-48 + апоВ-100 и динамичный апоЕ и в) одна липаза — печёночная ГЛГ в межклеточной среде. У плотоядных (рыбоядных), принимая во внимание участие ХМ + ЛПОИП + ЛПНП в переносе ЖК, по классификации фенотипов ГЛП соответствует эпигенетически индуцированному типу V [27].

Когда в пермском и триасовом периодах мировой океан отступил и многие животные океана оказались на суше, большинство их погибло в первую очередь из-за отсутствия пищи. На суше практически не было плотоядной (рыбоядной) пищи, но было (есть) много травоядной. На суше растения в отличие от синезелёных и красных водорослей океана не синтезируют эссенциальные ПНЖК, ни  $\omega$ -3 С20:5 эйкозапентаеновую, ни  $\omega$ -3 С22:6 докозагексаеновую ПНЖК [28]; на суше растения не синтезируют и  $\omega$ -6 С20:4 арахидоновую ПНЖК [29].

*Перенос ЖК в ЛП у травоядных, до того как они начали синтез инсулина.* В течение последующих миллионов лет не по своей воле оказавшиеся на суше рыбоядные адаптировались к новым условиям внешней среды, реализуя биологическую функцию трофологии, питания, биологическую реакцию экзотрофии, внешнего питания. В течение миллионов лет стали формироваться выраженные анатомические различия организма (*in vivo*) у многих травоядных животных и меньшего количества реально плотоядных мясоедов. Мы часто, не мудрствуя лукаво, говорим о существовании всеядных животных.

С позиций общей биологии таких животных нет; всеядными были бы животные, которые утром способны зубами оторвать от туши и проглотить, не жуя, большой кусок сырого мяса; вечером же собрать и съесть, тщательно и долго пережевывая, большое количество свежей травы, листьев. В филогенезе *in vivo* сформировались две системы питания у травоядных, *Homo sapiens* и у плотоядных, мясоедов. Можно привести много анатомических и физиологических различий в системе пищеварения, в реализации биологической функции трофологии. Можно начать с анатомических особенностей зубов и параметров слюны.

Далее последует в несколько раз большая длина тонкой кишки у травоядных по сравнению с плотоядными (хищниками). Надо принять во внимание и многократное различие времени, которое необходимо для переваривания и всасывания ЖК из животной и глюкозы из растительной пищи.

За миллионы лет предки вида *Homo sapiens* постепенно стали травоядными; приматы стали даже плоядными, питаясь в основном плодами с деревьев. Принципиальное различие метаболизма плотоядных и травоядных животных состоит в том, что основным субстратом пищи у плотоядных являются экзогенные ЖК, доминируют пальмитиновые позиционные формы ТГ и пальмитиновая НЖК. Основным же субстратом пищи травоядных являются полисахариды, растительная клетчатка, полимер глюкозы — крахмал, дисахарид сахароза и глюкоза. В организме травоядных и вида *Homo sapiens* сформировался иной вариант переноса ЖК в ЛП. Отдельные виды травоядных с пищей практически не получают ЖК; энтероциты всасывают их в малой мере или не всасывают вообще.

У травоядных животных в отличие от плотоядных перенос ЖК стал короче. Определено это тем, что не стало этапа переноса экзогенных ЖК от энтероцитов к гепатоцитам в составе апоВ-48 ХМ в лимфо- и кровотоке, да и апоВ-100 в ЛПОНП переносят также пальмитиновую НЖК, только эндогенную, ту, которую синтезировали гепатоциты из экзогенной глюкозы. Гидролиз пальмитиновых ТГ в таких позиционных формах олеиновых ТГ, как ПОП, реализует как и прежде печёночная ГЛГ. Как и ранее, секретированные гепатоцитами ЛПОНП превращаются в крови в одноимённые ЛПОНП, которые клетки поглощают путём апоВ-100 эндоцитоза. Суммируя сказанное, следует отметить, что в филогенезе второй этап переноса ЖК у травоядных: а) сформирован одним апоВ-100; б) перенос эндогенных ЖК осуществляют ЛПОНП + ЛПНП; в) гидролиз ТГ в ЛПОНП активирует печёночная ГЛГ; г) клетки поглощают ЛПНП путём апоВ-100 эндоцитоза. У травоядных до того, как они начали синтез инсулина, содержание в плазме крови ЛП на электрофореграмме [30] по классификации ВОЗ соответствует ГЛП типа ИБ.

*Инсулин и формирование в филогенезе биологической функции локомоции.* Выраженные изменения в метаболизме ЖК, переносе их в ЛП и поглощении клетками сформировались на ступенях филогенеза в процессе становления новой, поздней биологической функции локомоции, движения за счёт реципрокного сокращения в филогенезе новых, поперечнополосатых миоцитов. Биологическая роль инсулина состоит в обеспечении субстратами для наработки энергии всех клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Предшественником гормона в филогенезе был более ранний в филогенезе инсулиноподобный фактор роста; в каждом из ПС клеток его синтезировал пул клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ). Со временем инсулин сформировал *in vivo* функционально активную систему инсулина и новую в филогенезе биологическую функцию локомоции. Со временем она стала основной биологиче-

ской функцией как у плотоядных хищников, так и у травоядных.

В филогенезе гормон сформировал *in vivo* систему инсулинзависимых клеток. Она включает: поперечнополосатые скелетные миоциты, синцитий кардиомиоцитов, инсулинзависимые подкожные адипоциты, перипортальные гепатоциты и специализированные макрофаги Купфера печени. Формирование столь высокоспециализированных оседлых макрофагов в печени, мы полагаем, определено тем, что разнообразие афизиологичных ЖК в растительной пище во много раз превышает плотоядную, мясную, тем более рыбоядную пищу. Независимыми от инсулина *in vivo* остались все клетки нервной системы, ВЖК сальника и забрюшинной клетчатки. Нейроны, астроциты и ВЖК сальника на плазматической мембране не имеют активных рецепторов к инсулину и зависимых от инсулина глюкозных транспортёров GLUT4 [31]. Инсулин завершил формирование замкнутой системы кровообращения, центрального насоса — сердца и централизованной системы депонирования ЖК в форме ТГ в составе ИПА и сформировал эффективное обеспечение кардиомиоцитов необходимым количеством олеиновых, но не пальмитиновых ЖК в форме НЭЖК. И если CD36 транслоказа переносит в кардиомиоциты преимущественно пальмитиновые ЖК в форме полярных НЭЖК, формируется диффузный липоидоз кардиомиоцитов и развивается дилатационная кардиомиопатия.

До действия инсулина каждая из клеток на первом (аутокринном) уровне относительного биологического совершенства самостоятельно запасала ЖК в форме ТГ в каплях липидов цитоплазмы и столь же самостоятельно активировала липолиз, освобождая в цитоплазму оптимальное количество ЖК в форме НЭЖК. Для реализации функции скелетных миоцитов, кардиомиоцитов инсулин сформировал централизованное снабжение их ЖК в форме НЭЖК как субстратом, который можно сразу окислить в митохондриях для наработки макроэргического АТФ. Напомним, что ни скелетные миоциты, ни кардиомиоциты не запасают в цитоплазме ЖК в форме ТГ в каплях липидов. В то же время они в большом количестве депонируют в цитоплазме гидрофильные гранулы гликогена — полимера глюкозы. Вероятно, формирование гидрофобных компонентов в цитоплазме поперечнополосатых миоцитов нарушает функцию сократимости миофибрилл. В условиях эксперимента сколь бы значительной не стала гипогликемия в межклеточной среде, ни скелетные миоциты, ни кардиомиоциты не станут участвовать в её компенсации. Запасённая миоцитами глюкоза предназначена только для сокращения самих клеток, но не для реализации биологической функции гомеостаза. Для этой биологической функции предназначен гликоген, который в цитоплазме накапливают в печени специализированные, инсулинзависимые перипортальные гепатоциты.

Централизованное снабжение скелетных миоцитов и кардиомиоцитов ЖК в форме НЭЖК *in vivo* состоит в том, что депонирование ЖК в форме неполярных ТГ происходит только в цитоплазме инсулинзависимых подкожных адипоцитов [32]. В ИПА происходит

и гидролиз депонированных ТГ с освобождением НЭЖК. Их альбумин во внутрисосудистом пуле межклеточной среды доставляет ко всем скелетным миоцитам; клетки активированно поглощают НЭЖК при действии CD36 транслоказы ЖК. Далее семейство белков, переносящих ЖК в цитоплазме, доставляют НЭЖК к митохондриям. Подобным же образом *in vivo* обеспечены субстратами энергии все зависимые от инсулина клетки.

У травоядных основную массу ЖК *in vivo* синтезируют гепатоциты, используя в качестве субстрата экзогенную глюкозу. Ещё с аутокринного уровня каждая животная клетка из глюкозы по пути лактат→пируват→ацетат→ацетил-КоА в цикле Кноопа—Линена синтезирует только пальмитиновую НЖК: кратко ацетил-КоА→С16:0. В первом и втором вариантах переноса к клеткам ЖК в форме ТГ в составе апоВ-100 ЛПОНП + ЛПНП вне действия инсулина доминировали пальмитиновая ЖК и пальмитиновые ТГ. На ступенях филогенеза *in vivo* при реализации первого (у рыбоядных) и второго (у травоядных) вариантов переноса к клеткам ЖК в форме ТГ в составе апоВ-100 ЛП доминировал пальмитиновый вариант метаболизма ЖК.

Митохондрии клеток через внутреннюю мембрану проводят в матрикс короткоцепочечные С4—С6 и среднецепочечные С8—С10 ЖК, но медленно переносят длинноцепочечную, насыщенную пальмитиновую ЖК. Окислить пальмитиновую НЖК на наружной стороне внутренней мембраны митохондрий и провести её в матрикс в форме двух среднецепочечных ЖК физико-химически сложно. Поглощение пальмитиновой НЖК стало лимитировать синтез *in vivo* макроэргического АТФ, обеспечение всех клеток энергией. Из-за невозможности быстро поглотить пальмитиновую НЖК митохондрии на ступенях филогенеза сформировали новый, специфичный транспортёр — карнитинпальмитоил ацилтрансферазу. Он стал переносить пальмитиновую НЖК через мембрану целиком и гидролизовать её уже в матриксе митохондрий. В результате увеличилась скорость поглощения митохондриями пальмитиновой НЖК; однако проблему это не решило. Прохождение НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, как и до этого, осталось «узким местом», лимитирующим этапом в синтезе АТФ в митохондриях [33].

Условия существования видов животных на ступенях филогенеза стали зависеть от реализации когнитивной биологической функции, функции позиционирования особей в пространстве. При оптимальном единении действия внешних и внутренних условий (регуляция метаболизма) преимущества в конкуренции стали получать те животные, которые в единицу времени могут наработать большее число молекул АТФ. Это те виды животных, у которых эффективность наработки АТФ более высокая, а в результате этого становятся выше и все кинетические параметры организма [34]. Это общебиологическая задача; далеко не на ранних ступенях филогенеза, но все-таки она была решена *in vivo* при действии инсулина. Поздний в филогенезе инсулин призван формировать и совершенствовать биологическую функцию локомоции.

Если не получается повлиять на функцию филогенетически ранних митохондрий, на митохондриальный геном, остается одно — модифицировать субстрат реакции, пальмитиновую НЖК [35, 36].

Полученные нами более 10 лет назад экспериментальные результаты автоматического титрования  $O_3$  индивидуальных ЖК показали, что скорость физико-химического окисления С16:0 пальмитиновой НЖК намного ниже кинетических параметров окисления озоном С18:1 олеиновой МЖК [37]. Это дало основание обратить внимание на активность *in vivo* десатураз ЖК, экспрессию их на ступенях филогенеза и с этой точки зрения привлечь внимание всё к той же ранней в филогенезе пальмитиновой НЖК.

Окислять пальмитиновую НЖК на внешней стороне внутренней мембраны митохондрий существенно легче, если ввести в её цепь одну двойную связь (ДС) и превратить НЖК в МЖК. Много ранее синтеза в филогенезе инсулина произошла экспрессия пальмитоил-КоА-десатуразы; фермент превратил С16:0 пальмитиновую НЖК в  $\omega$ -9 С16:1 пальмитолеиновую МЖК. ДС при этом располагается у 9-го атома углерода, считая от карбоксильного конца ЖК. Однако энергия, которая необходима для гидролиза пальмитолеиновой МЖК, оказалась не оптимально высокой; желаемого увеличения поглощения митохондриями пальмитолеиновой МЖК не произошло.

И уже при синтезе в филогенезе инсулин экспресировал синтез двух новых ферментов — пальмитоил-КоА-элонгазу и стеарил-КоА-десатуразу. Действие первого фермента превратило С16:0 пальмитиновую НЖК в более длинноцепочечную С18:0 стеариновую НЖК с большей гидрофобностью и более высокой температурой плавления. Второй фермент путём введения ДС в позицию  $\omega$ -9 превратил С18:0 стеариновую НЖК в С18:1 олеиновую НЖК [38, 39]. Расположение ДС в олеиновой МЖК, которая одинакова удалена от карбоксильного и метильного концов ЖК, потребовало минимальной энергии для гидролиза ЖК по месту расположения ДС. Происходит это на внешней стороне внутренней мембраны митохондрий, обеспечивая поглощение ими олеиновой МЖК в форме двух среднецепочечных ЖК. Регуляция инсулином метаболизма ЖК, формирование высокоэффективного олеинового варианта метаболизма *in vivo* ЖК взамен потенциально менее эффективного пальмитинового варианта является основной биологической функцией инсулина. Биологическая функция инсулина — регуляция метаболизма ЖК и вторично — регуляция поглощения клетками глюкозы как субстрата для синтеза гепатоцитами *in situ de novo* олеиновой МЖК.

*Вариант переноса ЖК в форме ТГ у травоядных при биологической функции локомоции и действии инсулина.* Регуляция метаболизма ЖК инсулином состоит в том, что гормон всю синтезированную гепатоцитами из экзогенной глюкозы в цикле Кноопа—Линена пальмитиновую НЖК превращает в олеиновую НЖК. Далее гепатоциты этерифицируют олеиновую МЖК в одноимённые ТГ и секретируют их в кровоток в составе олеиновых ЛПОНП. Инсулин, формируя биологическую функцию локомоции, инициирует в межклеточной среде векторный перенос к ИПА те ЖК,



которые являются субстратами для синтеза митохондриями АТФ; это преимущественно МЖК в составе олеиновых ЛПОИП. В сформированном инсулином векторном переносе олеиновой МЖК от гепатоцитов к пулу ИПА в олеиновых ЛПОИП гидролиз ТГ в крови активирует иной, более поздний на ступенях филогенеза фермент — постгепариновую ЛПЛ и её кофактор апоС-II [40].

При оптимальном гидролизе постгепариновой ЛПЛ олеиновых ТГ в одноимённых ЛПОИП апоВ-100 принимает активную конформацию и с ним ассоциируется динамичный белок-вектор, апоЕ. Вместе они формируют кооперативный апоЕ/В-100 лиганд и одновременно синтезируют при действии гормона инсулинзависимые подкожные адипоциты, выставляя на клеточную мембрану апоЕ/В-100 рецепторы [41]. Далее олеиновые, лигандные ЛПОИП поглощают главным образом ИПА путём апоЕ/В-100 эндоцитоза. Так инсулин на поздних ступенях филогенеза сформировал эффективный, короткий перенос в межклеточной среде МЖК в форме олеиновых ТГ. Реализует перенос МЖК один апоВ-100; происходит это только в ЛПОИП, при действии постгепариновой ЛПЛ и активного апоЕ/В-100 эндоцитоза. Согласно классификации фенотипов ГЛП по Д. Фредриксону, третьему иницированному инсулином переносу к клеткам МЖК соответствует та электрофореграмма ЛП [42], которую именуют «состояние нормы при физиологичном уровне в плазме крови ТГ и ХС».

*Биологическая роль инсулина и превращение плотоядных (рыбоядных) в травоядных.* Обсуждается биологическая роль инсулина, регуляция в первую очередь метаболизма ЖК и вторично метаболизма глюкозы, в обеспечении организма энергией — синтез АТФ. При этом важно принять во внимание биологические, филогенетические особенности действия гормона.

1. Поздний в филогенезе инсулин не может превратить в олеиновую НЖК экзогенную, раннюю в филогенезе пальмитиновую НЖК, содержание которой может быть велико в плотоядной (мясной) пище. Инсулин экспрессирует превращение в олеиновую МЖК только ту эндогенную пальмитиновую НЖК, которую гепатоциты синтезируют из экзогенной глюкозы.

2. Избыточное содержание в плотоядной (мясной) пище пальмитиновой НЖК и индукция уже иным субстратом — пальмитиновыми ТГ — формирует активацию более ранней в филогенезе печеночной ГЛП и пальмитиновый вариант метаболизма ЖК. Обладая низкими потенциальными возможностями синтеза АТФ, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК постоянно формирует *in vivo* состояние хронического дефицита энергии. Обусловлено это тем, что митохондрии медленно окисляют пальмитиновую НЖК, формируя хронический дефицит *in vivo* энергии и низкие кинетические параметры функции локомоции. Это относится к каждому из пациентов с синдромом инсулинорезистентности (ИР).

4. Экспрессия инсулином специфичного транспортера глюкозы ГЛЮТ4 и выставление его на клеточную мембрану при гипергликемии и низком со-

держании НЭЖК в межклеточной среде преследуют одну цель — активировать синтез олеиновой МЖК и наработку митохондриями АТФ. Метаболическими последствиями избытка плотоядной (мясной) пищи является в первую очередь гипертриглицеридемия, далее гипергликемия, формирование ГЛП типа Пб, высокий уровень ХС-ЛПНП за счёт высокого содержания пальмитиновых ЛПОИП→ЛПНП и постоянный дефицит *in vivo* энергии, хронически низкий уровень синтеза АТФ.

5. Филогенетически поздний инсулин не может блокировать липолиз и освобождение НЭЖК из висцеральных жировых клеток сальника. Будучи в филогенезе более ранними, ВЖК сальника на плазматической мембране не имеют активных рецепторов к инсулину и не формируют ГЛЮТ4; это и есть этиологическая основа формирования синдрома ИР. Инсулин активно блокирует липолиз (гидролиз ТГ) и освобождение в межклеточную среду олеиновой и пальмитиновой ЖК в форме НЭЖК во всех инсулинзависимых подкожных адипоцитах, но не в ВЖК сальника [43].

6. Миллионы лет на самых ранних ступенях филогенеза клетки активно осуществляли метаболизм ацетата, ацетил-КоА, синтез ЖК и гидролиз ТГ. И только миллионами лет позже клетки начали метаболизм глюкозы. Поэтому механизмы поглощения клетками ЖК в форме полярных НЭЖК являются куда более совершенными по сравнению с более поздним в филогенезе поглощением клетками глюкозы. И если возможно из межклеточной среды поглощать НЭЖК, клетки поглощать глюкозу не будут. Чтобы «принудить» клетки поглощать глюкозу, их надо лишить возможности поглощать из межклеточной среды НЭЖК; таким образом реализовано действие инсулина.

7. Митохондрии могут в матриксе окислять ацетил-КоА, образованный как из ЖК, так и из глюкозы по пути: глюкоза→лактат→пируват→ацетил-КоА. *In vivo* все соматические клетки окисляют ацетил-КоА, образованный из ЖК, и только митохондрии нейронов окисляют ацетил-КоА, который образовали сами клетки из глюкозы. Полагают, что гематоэнцефалический барьер является преградой, которая не позволяет средне- и длинноцепочечным ЖК оказаться в спинномозговой жидкости. На самом деле спинномозговая жидкость, которая по физико-химическим параметрам сходна с первичной мочой канальцев нефрона, является столь гидрофильной, что в ней могут находиться только С4 ЖК — кетоновые тела [44].

*Инсулин, нарушения переноса ЖК в форме ТГ в ЛП и формирование типов ГЛП.* Не так просто представить себе, что, согласно филогенетической теории общей патологии, половина фенотипов (типов) ГЛП при электрофорезе ЛП, согласно классификации ВОЗ, является следствием нарушения биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии — внешнего питания; нарушения эти инициированы нарушением эпигенетики [45]. Если рассмотреть первичные, генетически обусловленные фенотипы ГЛП и эпигенетические вторично обусловленные типы ГЛП, можно прояснить:

реально генетическими фенотипами врождённых нарушений метаболизма являются ГЛП фенотипов I, IIa и III. Эпигенетическими, сформированными в онтогенезе типами ГЛП являются: фенотип нормолипидемии (нет ГЛП) при денситометрии электрофореграмм ЛП часто удаётся выявить ГЛП типа IIb, более редко — ГЛП типа IV и ещё реже — ГЛП типа V [46, 47]. Нелегко после столь долгих представлений о генезе ГЛП фенотипа IIb как о «семейной» комбинированной ГЛП понять, что в большинстве случаев это всего-то «наеденные нарушения», сформированные каждым пациентом самостоятельно при несовершенстве *in vivo* когнитивной биологической функции.

На ступенях филогенеза по мере развития разных видов животных последовательно сформировались три варианта переноса ЖК в форме ТГ в составе ЛП: первый вариант ХМ + ЛПОНП + ЛПНП, второй вариант ЛПОНП + ЛПНП и третий вариант ЛПОНП.

Первый вариант функционирует в межклеточной среде у рыбоядных (плотоядных) при жизни в океане, при высоком содержании *in vivo* (доминировании) экзогенной пальмитиновой НЖК; всасывают её энтероциты. У ставших травоядными животными, которые ещё не начали синтез инсулина и основной ЖК *in vivo* является тоже пальмитиновая НЖК, но уже эндогенно синтезированная гепатоцитами из глюкозы, необходимость в ХМ полностью отпадает. Формирование же третьего этапа переноса в олеиновых ЛПОНП в основном МЖК + небольшое количество НЖК в олеиновые ТГ, инициировал инсулин.

В гепатоцитах инсулин экспрессировал превращение всей эндогенно синтезированной из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК; её к инсулинзависимым клеткам переносят апоЕ/В-100 ЛПОНП; олеиновые ЛПОНП просто не образуются. При электрофорезе ЛП у рыбоядных (плотоядных) чаще выявляют ГЛП типа V. У травоядных же до становления функции инсулина ЛП в плазме крови соответствуют ГЛП типа IIb. У травоядных при действии инсулина формируется электрофореграмма ЛП, которая выявляет отсутствие ГЛП.

Если в филогенезе, при физиологических изменениях индукции субстратом, происходили позитивные сдвиги в переносе к клеткам ЖК в форме ТГ в составе ЛП, можно полагать, что в онтогенезе афизиологичная индукция субстратом, избыточным количеством пальмитиновой НЖК в свою очередь инициирует негативные изменения в ЛП. Согласно общей биологии, правилу Геккеля — «онтогенез повторяет основные этапы филогенеза», можно обоснованно полагать: если травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начинает злоупотреблять плотоядной (мясной) пищей, вместо нормолипидемии в плазме крови при электрофорезе ЛП можно выявить транзиторную ГЛП типа IV, далее длительную ГЛП типа IIb. Если пациент практически переходит на плотоядное питание, формируется ГЛП типа V.

Изменение переноса в межклеточной среде ЖК в форме ТГ при нарушении биологической функции трофологии, реакции экзотрофии начинается с формирования гипертриглицеридемии и кратковременного эпигенетически обусловленного формирования

ГЛП типа IV. Если содержание экзогенной пальмитиновой НЖК превышает физиологические возможности переноса её в составе таких олеиновых ТГ, как ПОП, происходит формирование филогенетически ранних пальмитиновых ТГ, таких как ОПП глицерол, эпигенетически, вторично, начинается формирование пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, которых ранее при травоядной и рыбоядной пище не было. Нарушение превращения в крови пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, длительная циркуляция их в крови и есть причина гипертриглицеридемии, повышение уровня ХС-ЛПНП, компенсаторное увеличение содержания апоС-III, активности печёночной ГЛГ и формирования эпигенетически обусловленной ГЛП вначале типа IV, далее ГЛП типа IIb и, наконец, ГЛП типа V. Гипертриглицеридемию, повышение уровня ХС-ЛПНП и ГЛП типа IIb всегда, согласно физиологической теории общей патологии, сопровождает синдром ИР и компенсаторное повышение артериального давления.

Нет необходимости выяснять, до какого уровня оптимально понизить содержание в плазме крови ХС-ЛПНП. Величина ХС-ЛПНП является производной от содержания ТГ; удастся усилителями, в первую очередь пациента, при соблюдении диеты нормализовать содержание в плазме крови ТГ в пределах 0,6—1,2 мМ/л; это достаточно. Уровень в плазме крови ХС-ЛПНП, содержание пальмитиновых НЖК, пальмитиновых ТГ и одноимённых ЛПОНП→ЛПНП понизятся самостоятельно. И не надо фармпрепаратов: сформировались афизиологичные процессы при нарушении основополагающих условий биологии, биологической функции трофологии; биологически их следует и устранить. И только после этого более эффективно реально заняться лечением пациентов с выявленными генетическими формами патологии метаболизма ЖК. Содержание экзогенной и эндогенной пальмитиновой НЖК в плазме крови не должно превышать возможности этерификации её в составе олеиновых ТГ, олеиновых ЛПОНП без образования пальмитиновых ЛПОНП и ЛПНП.

Рассматривая метаболическую пандемию — атеросклероз — в свете биологической теории общей патологии с учётом всех этиологических факторов, можно обоснованно полагать, что патогенез атеросклероза активирован в то время, когда травоядный в филогенезе *Homo sapiens* начинает абиологически злоупотреблять плотоядной пищей, нарушая при этом биологические функции трофологии, функцию гомеостаза и функцию эндоэкологии [1]. В ответ на формирование атеросклероза, биологической функции эндоэкологии, замусоривание межклеточной среды эндогенными флогенами большой молекулярной массы — безлигандными пальмитиновыми ЛПОНП→ЛПНП и активация биологической функции адаптации, компенсаторно происходит активация биологической реакции воспаления, биологической функции эндоэкологии.

Профилактика атеросклероза и атероматоза является единой: это всего-то соблюдение человеком отработанных на ступенях филогенеза биологических закономерностей. На ступенях длительного филогене-

неза предки человека были рыбающими (плотоядными); на суше они стали травоядными, но не были мясоедами. Для *Homo sapiens* поедание мяса и богатых пальмитиновой НЖК молочных продуктов в течение всей жизни является явным нарушением биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии; для травоядного в филогенезе человека физиологично поедание фруктов, овощей и рыбы. При желании сохранить здоровье, избежать инфаркта миокарда и не быть «стендериванным» необходимо соблюдать каноны общей биологии во всех ситуациях.

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

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

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3—16; 21—26; 28—30; 32; 36; 39—42; 47 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.
2. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100 липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот — субстратов для наработки энергии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 22—43.
17. Титов В.Н. Этиология и патогенез последовательного становления тестов гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии и гипергликемии. Общность этиологических факторов метаболических пандемий и компенсаторная роль апоС-III. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 1: 4—12.
18. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище — основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 2: 3—10.
19. Вернадский В.И. *Биосфера и ноосфера*. М.: Наука; 1989.
20. Гончаров Н.В., Уколов А.И., Орлова Т.И., Мигаловская Е.Д., Войтенко Н.Г. Метабономика: на пути интеграции биохимии, аналитической химии, информатики. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(1): 3—17.
27. Титов В.Н. *Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов*. М.—Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2008.
31. Титов В.Н. *Метаболический синдром — переиздание физиологичной пищи. Висцеральные жировые клетки, незатерифицированные и свободные жирные кислоты*. М.: ИНФРА-М; 2017.
33. Титов В.Н. Функция митохондрий, карнитин, коэнзим-А, жирные кислоты, глюкоза, цикл Рендла и инсулин. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 2: 32—42.
34. Шноль С.Э. *Физико-химические факторы биологической эволюции*. М.: Издательство «Наука»; 1979.
35. Титов В.Н. Инсулин: иницирование пула инсулинзависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 4: 27—37.
37. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(11): 517—9.
38. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 11: 16—26.
43. Титов В.Н., Салтыкова М.М. Становление на ступенях филогенеза функции и метаболизма подкожных инсулинзависимых адипоцитов. Этиологический фактор и патогенез ожирения как метаболической пандемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(1): 4—12.
44. Титов В.Н., Ширинский В.П. Резистентность к инсулину — конфликт между биологическими настройками энергетического метаболизма и образом жизни человека (взгляд на проблему с эволюционных позиций). *Сахарный диабет*. 2016; 19(4): 286—94.
45. Кэри Н. *Эпигенетика: как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2012.
46. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация апоВ-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 1: 27—38.

## REFERENCES

1. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektiy]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
2. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers of triglycerides in oils, fats and apoB-100 lipoproteins. Palmitin and olein variants of the metabolism of fatty acids — substrates for energy production. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 22—43. (in Russian)
3. Eichmann T.O., Kumari M., Haas J.T., Farese R.V., Zimmermann R., Lass A., Zechner R. *Studies* on the substrate and stereo/regioselectivity of adipose triglyceride lipase, hormone-sensitive lipase, and diacylglycerol-O-acyltransferases. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(49): 41446—57.
4. Weber N., Klein E., Mukherjee K. Stereospecific incorporation of palmitoyl, oleoyl and linoleoyl moieties into adipose tissue triacylglycerols of rats results in constant sn-1:sn-2:sn-3 in rats fed rapeseed, olive, conventional or high oleic sunflower oils, but not in those fed coriander oil. *J. Nutr.* 2003; 133(2): 435—41.
5. Sondergaard E., Andersen I.R., Sørensen L.P., Gormsen L.C., Nielsen S. Lipoprotein lipase activity does not predict very low-density lipoprotein-triglyceride fatty acid oxidation during exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2017; 27(5): 474—81.
6. Mendoza L.D., Rodrigues J.A., Leclaire J., Buono G., Fotiadu F., Carriere F., Abousalham A. An ultraviolet spectrophotometric assay for the screenin of sn-2-specific lipases using 1,3-O-dioleoyl-2-O- $\alpha$ -eleostearoyl-sn-glycerol as substrate. *J. Lipid. Res.* 2012; 53(1): 185—94.
7. Yli-Jokipii K.M., Schwab U.S., Tahvonen R.L., Kurvinen J.P., Mykkanen H.M., Kallio H.P. Triacylglycerol molecular weight and to a lesser extent, fatty acid positional distribution, affect chylomicron triacylglycerol composition in women. *J. Nutr.* 2002; 132(5): 924—9.
8. Zambon A., Deeb S.S., Bensadoun A., Foster K.E., Brunzell J.D. In vivo evidence of a role for hepatic lipase in human apoB-containing lipoprotein metabolism, independent of its lipolytic activity. *J. Lipid. Res.* 2000; 41(12): 2094—9.
9. Merkel M., Loeffler B., Kluger M., Fabig N., Geppert G., Pennacchio L.A., Laatsch A., Heeren J. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(22): 21553—60.
10. Gouk S.W., Cheng S.F., Mok J.S., Ong A.S., Chua C.H. Long-chain SFA at the sn-1, 3 positions of TAG reduce body fat deposition in C57BL/6 mice. *Br. J. Nutr.* 2013; 110(11): 1987—95.
11. Giammanco A., Cefalu A.B., Noto D., Averna M.R. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Front. Physiol.* 2015; 6: 61—70.
12. Oda O.J., Ofori S., Maduka O. Palm oil and the heart: A review. *World. J. Cardiol.* 2015; 7(3): 144—9.
13. Schoiswohl G., Schweiger M., Schreiber R., Gorkiewicz G., Preiss-Landl K., Taschler U., Zierler K.A. Adipose triglyceride lipase plays a key role in the supply of the working muscle with fatty acids. *J. Lipid. Res.* 2010; 51(3): 490—9.
14. Zechner R., Kienesberger P.C., Haemmerle G., Zimmermann R., Lass A. Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J. Lipid. Res.* 2009; 50(1): 3—21.
15. Herrera L.C., Potvin M.A., Melanson J.E. Quantitative analysis of positional isomers of triacylglycerols via electrospray ionization tandem mass spectrometry of sodiated adducts. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* 2010; 24(18): 2745—52.
16. Leskinen H., Suomela J.P., Kallio H. Quantification of triacylglycerol regioisomers in oils and fat using different mass spectrometric and liquid chromatographic methods. *Rapid. Commun. Mass. Spectrom.* 2007; 21(14): 2361—73.

17. Titov V.N. Etiology and pathogenesis of sequential development of tests of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hyperglycemia. The generality of the etiological factors of metabolic pandemics and the compensatory role of apoS-III. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 1: 4—12. (in Russian)
18. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acid in food is the main cause of increased levels of low density lipoprotein cholesterol and arterial intima atheromatosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 2: 3—10. (in Russian)
19. Vernadskiy V.I. *Biosphere and noosphere*. [*Biosfera i noosfera*]. Moscow: Nauka; 1989. (in Russian)
20. Goncharov N.V., Ukolov A.I., Orlova T.I., Migalovskaya E.D., Voytenko N.G. Metabolomics: on the way of integration of biochemistry, analytical chemistry, informatics. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(1): 3—17. (in Russian)
21. Titov V.N. Common etiology, different pathogenesis and basics of atherosclerosis and atheromatosis prevention. Marked differences in lipoprotein-mediated fatty acids transport in blood of herbivores and carnivores. *Intern. Heart. Vasc. Dis*. 2016; 4(12): 22—35.
22. Walsh M.T., Iqbal J., Josekutty J., Soh J., Di Leo E., Özyaydin E., Gündüz M. Novel abetalipoproteinemia missense mutation highlights the Importance of the N-terminal  $\beta$ -barrel in microsomal triglyceride transfer protein function. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2015; 8(5): 677—87.
23. Nauli A.M., Sun Y., Whittimore J.D., Atiya S., Krishnaswamy G., Nauli S.M. Chylomicrons produced by Caco-2 cells contained ApoB-48 with diameter of 80-200 nm. *Physiol. Rep*. 2014; 2(6): e12018.
24. Hayes K.C., Pronczuk A. Replacing trans fat: the argument for palm oil with a cautionary note on interesterification. *J. Am. Coll. Nutr*. 2010; 29(3 Suppl): 253S—84S.
25. Rogue A., Anthérieu S., Vluggens A., Umbdenstock T., Claude N., de la Moureyre-Spire C., Weaver R.J., Guillouzo A. PPAR agonists reduce steatosis in oleic acid-overloaded HepaRG cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2014; 276(1): 73—81.
26. Wang F., Kohan A.B., Dong H.H., Yang Q., Xu M., Huesman S., Lou D., Hui D.Y., Tso P. Overexpression of apolipoprotein C-III decreases secretion of dietary triglyceride into lymph. *Physiol. Rep*. 2014; 2(3): e00247.
27. Titov V.N. *Clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins*. [*Klinicheskaya biokhimiya hzirnnyh kislot, lipidov i lipoproteinov*]. Moscow—Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. (in Russian)
28. Sperling L.S., Nelson J.R. History and future of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr. Med. Res. Opin*. 2016; 32(2): 301—11.
29. Handelsman Y., Shapiro M.D. Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr. Pract.* 2017; 23(1): 100—12.
30. Tani S., Matsumoto M., Nagao K., Hirayama A. Association of triglyceride-rich lipoproteins-related markers and low-density lipoprotein heterogeneity with cardiovascular risk: effectiveness of polyacrylamide-gel electrophoresis as a method of determining low-density lipoprotein particle size. *J. Cardiol*. 2014; 63(1): 60—8.
31. Titov V.N. Metabolic syndrome —overeating physiological food. Visceral fat cells, and non-esterified free fatty acids. [*Metabolicheskiy sindron — pereedanie fiziologichnoy pishi. Viskeral'nye ghirovye kletki, neeterefizirovannyye i svobodnyye ghirovye kisloty*]. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
32. Arner P., Bernard S., Salehpour M., Possnert G., Lieb J., Steier P., Buchholz B.A., Eriksson M., Arner E. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2011; 478(7367): 110—3.
33. Titov V.N. Function of mitochondria, carnitine, coenzyme-A, fatty acids, glucose, Rendle cycle and insulin. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 2: 32—42. (in Russian)
34. Shnol S.E. *Physicochemical factors of biological evolution*. [*Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii*]. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1979. (in Russian)
35. Titov V.N. Insulin: initiation of a pool of insulin-dependent cells, directed transfer of triglycerides and an increase in the kinetic parameters of oxidation of fatty acids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 4: 27—37. (in Russian)
36. Petersen K.F., Dufour S., Shulman G.I. Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *PLoS Med*. 2005; 2(9): e233.
37. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tischenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Bulliten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517—9. (in Russian)
38. Titov V.N. Isoenzymes of stearyl-coenzyme A-desaturase and the action of insulin in the light of the phylogenetic theory of pathology. Oleic fatty acid in the realization of the biological functions of trophology and locomotion. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 11: 16—26. (in Russian)
39. Miyazaki M., Ntambi J.M. Role of stearyl-coenzyme a desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 68(2): 113—21.
40. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ. Res*. 2016; 118(4): 547—63.
41. Corsetti J.P., Gansevoort R.T., Bakker S.J., Navis G., Sparks C.E., Dullaart R.P. Apolipoprotein E predicts incident cardiovascular disease risk in women but not in men with concurrently high levels of high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein. *Metabolism*. 2012; 61(7): 996—1002.
42. Singh Y., Lakshmy R., Gupta R., Kranthi V. A rapid 3% polyacrylamide slab gel electrophoresis method for high through put screening of LDL phenotype. *Lipids. Health. Dis*. 2008; 7: 47—55.
43. Titov V.N., Saltykova M.M. Formation of the function and metabolism of hypodermic insulin dependent adipocytes at the stages of phylogenesis. The etiological factor and pathogenesis of obesity as a metabolic pandemic. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(1): 4—12. (in Russian)
44. Titov V.N., Shirinskiy V.P. Insulin resistance is a conflict between the biological settings of energy metabolism and the way people live (look at the problem from an evolutionary perspective). *Sakharniy diabet*. 2016; 19(4): 286—94. (in Russian)
45. Keri N. Epigenetics: how modern biology rewrites our ideas about genetics, diseases and heredity. [*Epigenetika: kak sovremennaya biologiya perepisyvaet nashi predstavleniya o genetike, zabol-evaniyah i nasledstvennosti*]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2012. (in Russian)
46. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoproteins of low and very low density. Algorithm for the formation of phenotypes of hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 1: 27—38. (in Russian)
47. Ensign W., Hill N., Heward C.B. Disparate LDL phenotypic classification among 4 different methods assessing LDL particle characteristics. *Clin. Chem*. 2006; 52(9): 1722—7.

Поступила 10.07.17

Принята к печати 21.07.17