

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.31:577.152.53.042.2].015.42

Титов В.Н.¹, Якименко А.В.², Котловский М.Ю.², Ариповский А.В.³, Смирнов Г.П.¹, Малышев П.П.¹

ПОЗИЦИОННЫЕ ИЗОМЕРЫ ПАЛЬМИТИНОВЫХ И ОЛЕИНОВЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ, ЛИПОЛИЗ, КОНФОРМАЦИЯ апоВ-100, ФОРМИРОВАНИЯ апоЕ/В-100 ЛИГАНДА И ПОГЛОЩЕНИЕ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМИ КЛЕТКАМИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ ДЕЙСТВИИ СТАТИНОВ

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

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск;

³ФГУ «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Россанэпиднадзора РФ, Оболensk, Московская обл.

Цель работы — при лечении статинами проследить количественные изменения в сыворотке крови позиционных изомеров (ПИ) олеиновых и пальмитиновых триглицеридов (ТГ) и индивидуальных жирных кислот (ЖК).

Через 2 нед приема симвастатина (40, 80 мг) в сыворотке крови снизилось содержание фосфатидилхолинов (ФХ), более достоверно уменьшилось количество неэтерифицированного спирта холестерина (ХС). Изменений в содержании отдельных ЖК не отмечено. В апоВ-100 ЛПП ФХ + ХС формируют полярный монослой; он покрывает массу ТГ, которую связал апоВ-100 в олеиновых и пальмитиновых липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), нарушая биодоступность субстрата (ТГ) для постгепариновой липазы. Этот пул ХС и ингибируют статины, активируя липолиз в ЛПОНП. В крови определено количество пальмитиновых ПИ в ТГ (пальмитоил—пальмитоил—пальмитат, ППП, и пальмитол—пальмитоил—олеат, ППО) и олеиновых ПИ (олеил—олеил—пальмитат, ООП, и олеил—олеил—олеат, ООО). Отмечено значимое различие в содержании ПИ как ООО и ООП; их меньше в крови пациентов опытной группы по сравнению с практически здоровыми. При лечении симвастатином (40 мг) снижается уровень пальмитиновых ПИ как ППО. При терапии симвастатином (80 мг) отмечено значимое снижение ПИ — ППО и ООП по сравнению с данными до лечения. Определение содержания ПИ триглицеридов позволяет: а) охарактеризовать нарушения метаболизма пальмитиновой ЖК, олеиновой ЖК, одноименных ТГ и ЛПОНП; б) сформировать индивидуальную диетотерапию и в) получить объективную информацию о соблюдении пациентом предписанных рекомендаций. Основа первичной профилактики атеросклероза и атероматоза — понижение до физиологичного уровня содержания в пище длинноцепочечных насыщенных ЖК, главным образом пальмитиновой.

Ключевые слова: позиционные изомеры триглицеридов; статины; неэтерифицированный холестерин; жирные кислоты; профилактика атеросклероза.

Для цитирования: Титов В.Н., Якименко А.В., Котловский М.Ю., Ариповский А.В., Смирнов Г.П., Малышев П.П.

Позиционные изомеры пальмитиновых и олеиновых триглицеридов, липолиз, конформация апоВ-100, формирования апоЕ/В-100 лиганда и поглощение инсулинзависимыми клетками липопротеинов очень низкой плотности при действии статинов. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (11): 736-743. DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-11-736-743

Titov V.N.¹, Yakimenko A.V.², Kotlovskii M.Yu.², Aripovskii A.V.³, Smirnov G.P.¹, Malishev P.P.¹

THE POSITIONAL ISOMERS OF PALMITIC AND OLEIC TRIGLYCERIDES, LIPOLYSIS, CONFORMATION OF APOB-100, FORMATION OF APOE/B-100 LIGAND AND ABSORPTION OF LIPOPROTEINS OF VERY LOW DENSITY BY INSULIN-DEPENDENT CELLS UNDER ACTION OF STATINS

¹The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

²The V.F. Voino-Yasenetskiy Krasnoyarskiy state medical university of Minzdrav of Russia, 660022 Krasnoyarsk, Russia

³The state research center of applied microbiology and biotechnology of Rossanepidnadzor of Russia, Obolensk, Russia

The study was carried out to trace back quantitative alterations of positional isomers, oleic and palmitic triglycerides and individual fatty acids in blood serum. After two weeks of taking of Simvastatin (40, 80 mg), analysis of blood serum established decreasing of content of Phosphatidylcholine and more reliable decreasing of amount of non-etherized alcohol cholesterol. No alterations of content of particular fatty acids were detected. In apoB-100, Phosphatidylcholine and non-etherized alcohol cholesterol form polar mono-layer; it covers mass of oleic and palmitic triglycerides that was bound by apoB-100 in oleic and palmitic lipoproteins of very low density disturbing bio-availability of substrate (oleic and palmitic triglycerides) for post-heparin lipase. This very pool of non-etherized alcohol cholesterol is inhibited by statins activating lipolysis in oleic and palmitic lipoproteins of very low density. In blood was detected amount of palmitic positional isomers in oleic and palmitic triglycerides (palmitoyl-palmitoyl-palmitate and palmitol-palmitoyl-oleate) and oleic positional isomers (oleyl-oleyl-palmitate and oleyl-oleyl-oleate). The significant difference was marked in content of positional isomers both of

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ; e-mail: vn_titov@mail.ru

oleyl-oleyl-oleate and oleyl-oleyl-palmitate; their content is less in blood of patients of experimental group as compared with healthy people. In case of treatment with Simvastatin (40 mg) the level of palmitic positional isomers and palmitol-palmitoyl-oleate is decreased. In case of treatment with Simvastatin (80 mg) significant decreasing of positional isomers-palmitol-palmitoyl-oleate and oleyl-oleyl-palmitate as compared with data before treatment. The detection of content of positional isomers triglycerides permits: a) to characterize disorders of metabolism of palmitic fatty acid, oleic fatty acid, oleic and palmitic triglycerides and oleic and palmitic lipoproteins of very low density of the same name; b) to form individual diet therapy; c) to obtain objective information concerning compliance of prescribed recommendations by patient. The basis of primary prevention of atherosclerosis and atheromatosis is in decreasing up to physiological level in food the content of long-chained saturated fatty acids mainly palmitic acid.

Key words: *positional isomers of triglycerides; statins; non-esterified cholesterol; fatty acids; prevention; atherosclerosis.*

For citation: *Titov V.N., Yakimenko A.V., Kotlovskii M.Yu., Aripovskii A.V., Smirnov G.P., Malishev P.P. The positional isomers of palmitic and oleic triglycerides, lipolysis, conformation of apoB-100, formation of apoE/B-100 ligand and absorption of lipoproteins of very low density by insulin-dependent cells under action of statins. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (11): 736-743. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-11-736-743*

For correspondence: *Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of Institute of clinical cardiology of the Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, e-mail: vn_titov@mail.ru*

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

Financing. *The study had no sponsor support*

Received 02.03.2016
Accepted 24.03.2016

Несмотря на то что в лечении гиперлиппротеинемии (ГЛП), атеросклероза и атероматоза, ишемической болезни сердца (ИБС) статины используют десятки лет, многие стороны их действия остаются неясными [1]. Определено это тем, что магические слова «статины специфично ингибируют синтез спирта холестерина (ХС)» для приверженцев холестериновой теории атеросклероза сразу все «делают понятным». У специалистов, которые не придерживаются этой теории, действие статинов вызывает вопросы: а) какой из функционально разных пулов ХС в гепатоцитах ингибируют статины; б) локализован ли этот пул ХС в эндоплазматической сети; в) какова его биологическая роль; г) почему ингибирование синтеза ХС активирует гидролиз ТГ в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. В клинике в ранние сроки (1—2 нед) статины в первую очередь понижают содержание в плазме крови спирта глицерина — триглицеридов (ТГ). Снижение же концентрации полиеновых эфиров ХС (поли-ЭХС), по сути, полиеновых жирных кислот (ПНЖК), в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) — следствие уменьшения в ЛПОНП содержания ТГ [3].

Каждый гиполлипдемический препарат обладает специфичным механизмом действия (квестраны, фибраты, глицазоны, никотиновая кислота, олеиновая моноенасыщенная жирная кислота (МЖК), ПНЖК семейства ω -3 и эзетимиб) [4]. Единение же действия их состоит в том, что все они, правда по-разному, понижают в плазме крови содержание олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП, активируя поглощение их инсулинзависимыми клетками путем позднего в филогенезе apoE/B-100 эндоцитоза [5]. ЛПОНП при только частичном гидролизе в них ТГ не формируют apoE/B-100 лиганд, и их не могут поглотить клетки. Безлигандные ЛПОНП, длительно циркулируя в крови, приобретают в ней гидратированную плотность, соответствующую ЛПНП. Определяя тест ХС-ЛПНП, мы реально оцениваем концентрацию ХС в безлигандных, афизиологичных ЛПОНП → ЛПНП, которые клетки не поглотили путем apoE/B-100 эндоцитоза.

Статины понижают в плазме крови содержание ТГ и ХС-ЛПНП, происходит ли это за счет изменений в спектре позиционных изоформ (ПИ) ТГ в ЛПОНП или реализованы иные механизмы. На основании того, которая ЖК этерифицирована со вторичной спиртовой группой в sn-2 трехатомного спирта глицерина (ее не гидролизуют все внеклеточные липазы), мы предложили разделять ТГ на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. В олеиновых ТГ в

sn-2 этерифицирована олеиновая МЖК; в пальмитиновых — пальмитиновая НЖК. Олеиновые + пальмитиновые ТГ составляют более 90% всех ЛПОНП, которые секретируют гепатоциты. ЛПОНП активно поглощают инсулинзависимые клетки; физиологично в крови не бывает олеиновых и пальмитиновых ЛПНП. Различие стерической (пространственной) формы ТГ, мы полагаем, является основой того, что в гепатоцитах apoB-100 раздельно структурирует пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ в состав одноименных ЛПОНП, которые приобретают разные физико-химические свойства, в том числе и плотность. В биологических средах и тканях методами жидкостной хроматографии и масс спектрометрии идентифицировано более 40 индивидуальных позиционных изомеров ТГ [6].

Действие статинов реализовано в филогенетически поздних ЛПОНП, но не в более ранних ЛПНП. Тест ХС-ЛПНП отражает накопление в сыворотке крови пальмитиновых, безлигандных ЛПОНП с плотностью ЛПНП. Физиологично ни олеиновые, ни пальмитиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются; их все поглощают зависимые от инсулина клетки путем apoE/B-100 эндоцитоза. Физиологично в крови в ЛПНП превращаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП; вместе они составляют не более 10% всего количества секретированных гепатоцитами всех ЛПОНП.

Цель работы — при лечении статинами проследить количественные изменения и качественный состав в сыворотке крови позиционных изомеров олеиновых и пальмитиновых ТГ. Проявляют ли статины *in vivo* иное действие, кроме активации гидролиза ТГ (липолиза) в ЛПОНП, изменяют ли статины содержание в сыворотке крови ЖК и ПИ олеиновых и пальмитиновых кислот.

Материал и методы. На базе Межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона и Красноярской городской поликлиники № 14 проведена оценка лечения симвастатином в открытом, контролируемом и рандомизированном протоколе. В соответствии с Хельсинской декларацией получено разрешение этического комитета Межрайонной клинической больницы (26.11.2008) и добровольное, информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании.

В контрольную группу вошли условно здоровые люди — 146 человек (86 женщин и 60 мужчин); параметры их обследования использованы далее для сравнения с опытными группами. Средний возраст мужчин — $48,4 \pm 6,4$ года, женщин — $50,9 \pm 6,5$ года. Критерии исключения: ИБС, острые

и хронические заболевания в стадии обострения, семейные формы ГЛП, синдром резистентности к инсулину (ИР), нарушения функции печени и почек. Оценивали анамнез, биохимические и гематологические параметры крови, данные велоэргометрии, эхокардиографии и ЭКГ, величину АД и результаты функциональных методов.

В сыворотке крови пациентов определили содержание аналитов: глюкоза, альбумин, С-реактивный белок, общий белок, мочевая кислота, креатинин, мочевины, билирубин, церулоплазмин, сиаловые кислоты. Определена активность панкреатической липазы, АЛТ, АСТ, креатинкиназы, α -амилазы, щелочной фосфатазы, ЛДГ и холинэстеразы. Измерено содержание ТГ (спирта глицерина), спирта холестерина, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП. Определение провели на биохимическом автоанализаторе Cobas Integra 400 plus (США), используя реактивы фирмы-производителя оборудования, а также фирмы «Вектор-бест», «Ольвекс диагностикум» (РФ). Содержание ХС-ЛПОНП рассчитали по формуле Fridwal [7]. Для диагностики ИР использовали тест толерантности к глюкозе. Сыворотку крови замораживали при -80°C . Параллельно в рамках применения статинов при лечении ИБС до и после 2 нед приема симvastатина в дозе 40 мг/сут определен состав ЖК в сыворотке крови у пациентов в клиническом отделении НИИ кардиологии РКНПК Минздрава РФ.

При экстракции ТГ 0,1 мл сыворотки крови вносили в вials фирмы Supelco (США), добавляли 0,7 мл метанола, встряхивали и доливали 1,4 мл хлороформа; далее вносили внутренний стандартный образец в объеме 0,02 мл тринонадеканоата (ННН) Sigma (Германия), растворенный в хлороформе (1 мг ННН/мл); содержимое перемешивали на смесителе. Инкубировали в водяной бане 20 мин при t 40°C . При остывании добавляли 1 мл 0,74% KCl, встряхивали 10 мин на смесителе и центрифугировали столько же при 2000 об/мин. Далее отбирали нижний слой и высушивали в токе азота. Экстракт растворяли в 1 мл смеси метанол : хлороформ (1 : 1).

Разделение индивидуальных ТГ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Dionex Ultimate 3000 на колонке Reprosil-Pur с наполнителем C18-AQ 3 мкм, $150 \times 4,6$ мм. Температура термостата колонки 30°C , элюенты — ацетонитрил (А) + ацетон (В) в градиентном режиме; скорость потока элюента 1 мл/мин; объем вводимой в инжектор пробы — 20 мкл. В качестве детектора использовали масс-спектрометр модели ABSCIEX QTRAP 5500 при работе в режиме регистрации позитивно заряженных ионов. Использовали химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI). Данные по MRM-переходам подобраны с помощью программы обработки данных Analyst 1.5.2 (Applied BioSystem, США).

Результаты. Через 2 нед приема пациентами симvastатина (40 мг/сут) определено содержание индивидуальных ЖК, как это описано ранее [8]. Содержание в крови аналитов, которые характеризуют соматическое состояние больных, не изменилось. Через 2 нед приема статинов в плазме крови снизилось содержание фосфатидилхолинов (ФХ): $3,58 \pm 0,28$ мг/мл до и $2,78 \pm 0,15$ после. Концентрация НЭЖК в сыворотке крови не изменилась: $0,43 \pm 0,01$ ммоль/л и $0,41 \pm 0,07$ после. Достоверно уменьшилось содержание неэтерифици-

рованного ХС: $2,18 \pm 0,29$ ммоль/л в сыворотке крови, оно снизилось до $1,47 \pm 0,18$; $p \leq 0,05$. Напомним, что гепатоциты на поверхности ТГ в секретируемых ими ЛПОНП формируют полярный монослой из ФХ + ХС. На двух сторонах монослоя структурно и происходит гидролиз неполярных ТГ с образованием полярных диглицеридов и неэтерифицированной ЖК (НЭЖК); НЭЖК связывает альбумин. На одной стороне монослоя располагается субстрат, на другой — фермент, постгепариновая липопротеинлипаза. При повышенном содержании ХС и отношении ХС/ФХ монослой разобцает фермент и субстрат реакции и выражено ингибирует липолиз.

В табл. 1 показано, что симvastатин не вызывает изменений в содержании ЖК в ЛПОНП. Уменьшая синтез ХС и отношение ХС/ФХ в монослое ЛПОНП, изменяя его физико-химические параметры, статин увеличивает биодоступность ТГ для липолиза постгепариновой ЛПЛ. Активируя липолиз в ЛПОНП, формирование апоЕ/В-100 лиганда, статины усиливают поглощение лигандных, олеиновых и в меньшей мере пальмитиновых ЛПОНП всеми инсулинозависимыми клетками; это понижает в плазме крови концентрацию ТГ, а далее — общего ХС и ХС-ЛПНП.

Эффективность статинов *in vivo* определяют два фактора; действуют они разнонаправленно: а) снижение отношения ХС/ФХ делает монослой в ЛПОНП более проницаемым и активирует липолиз ТГ, который происходит на поверхности монослоя; б) увеличение в ЛПОНП содержания более гидрофобных пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП при снижении олеиновых, замена оптимального субстрата на неоптимальный субстрат ингибирует липолиз и эффективность действия статинов. Чем выше содержание в плазме крови пальмитиновых ЛПОНП, тем действие статинов (активация ими липолиза) становится менее эффективным.

В отличие от действия фибратов и глитазонов на метаболизм ЖК как агонистов рецепторов активации пролиферации пероксисом (РАПП) гипополипидемическое действие статинов обусловлено только усилением липолиза в ЛПОНП. Понизить же содержание в крови физиологично нежелательной экзогенной пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и пальмитиновых ЛПОНП статины не могут. Однако прием симvastатина (40 мг в течение 2 мес) значительно понизил содержание общего ХС с 5,52 до 4,21 мМ/л, ТГ — с 1,51 до 1,23 мМ/л и ХС-ЛПНП — с 3,5 до 2,36 мМ/л. Увеличение дозы до 80 мг привело к дальнейшему снижению содержания ХС с 5,19 до 3,77 мМ/л, ТГ — с 1,57 до 1,22 мМ/л и ЛПНП — с 3,38 до 1,82 мМ/л. Препарат в дозе 80 мг уже не снижает далее концентрацию ТГ в сыворотке крови.

В клинических наблюдениях мы первые определили количество ПИ ТГ в ЛП. При секреции гепатоцитами 90% ЛПОНП составляют олеиновые + пальмитиновые ЛПОНП, 10% — линолевые и линоленовые ЛПОНП [9]. В крови при действии печеночной глицеролгидролазы только линолевые и линоленовые ЛПОНП: а) физиологично превращаются в одноименные ЛПНП; б) в последние из ЛПВП при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина, переходят ПНЖК в форме полиЭХС; в) они инициируют липолиз линолевых и линоленовых ТГ и формирование апоВ-100 лиганда. Лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП поглощают все клетки *in vivo* путем апоВ-100 эндоцитоза. Опреде-

Таблица 1

Содержание ЖК в плазме крови до и через 2 нед приема симvastатина ($X \pm \sigma$, мкг/мл, $n = 12$)

ЖК	14:0	15:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3 γ	18:3 α	20:3 γ	20:4	20:5	22:5	22:6
До	39 ± 5	10 ± 2	844 ± 52	92 ± 11	223 ± 21	732 ± 59	968 ± 46	12 ± 2	13 ± 4	41 ± 3	196 ± 13	28 ± 5	17 ± 1	86 ± 7
После	45 ± 8	10 ± 1	747 ± 46	77 ± 7	217 ± 21	632 ± 41	957 ± 116	9 ± 3	20 ± 3	42 ± 5	184 ± 11	39 ± 6	17 ± 2	65 ± 8

Содержание триглицеридов в плазме крови практически здоровых женщин и пациенток с ИБС

Систематическое название триглицеридов	Содержание триглицеридов в плазме крови мМ/л							
	Условно здоровые (n = 80)	Больные ИБС (n = 70)	Больные ИБС (n = 57)		Больные ИБС (n = 45)		Больные ИБС (n = 12)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения в дозе 40 мг	до лечения	после лечения в дозе 80 мг
ППП	0,108 (0,051; 0,242)	0,188 (0,065; 0,484)*	0,201 (0,062; 0,458)	0,107 (0,073; 0,238)*	0,149 (0,062; 0,419)	0,107 (0,059; 0,238)	0,229 (0,076; 0,539)	0,114 (0,081; 0,333)*
ППО	1,308 (0,916; 2,247)	1,536 (0,919; 3,261)	1,548 (0,958; 2,994)	1,334 (0,811; 1,827)*	1,548 (1,982; 2,754)	1,320 (0,800; 1,905)	1,524 (1,190; 3,789)	1,392 (1,073; 1,794)*
ООП	3,828 (2,792; 5,422)	3,747 (2,603; 5,640)	3,758 (2,734; 5,486)	3,933 (2,458; 5,070)	3,758 (2,734; 5,451)	4,079 (2,426; 5,324)	4,305 (2,685; 6,091)	3,375 (2,801; 4,628)
ООО	2,993 (2,211; 4,371)	2,462 (1,872; 3,391)*	2,496 (1,982; 3,241)	2,750 (1,954; 3,524)	2,530 (1,982; 3,100)	2,835 (1,982; 3,696)	2,456 (1,926; 3,665)	2,530 (1,759; 3,250)

Примечание. Данные представлены в виде *M*, медианы (25; 75) и межквартильного различия (25-й и 75-й процентиля); *n* — число пациентов; звездочками обозначена достоверность отличий сравниваемых значений (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$).

ление ПИ ТГ в составе ЛПП, мы полагаем, еще получит диагностическое признание.

Каждый из ТГ имеет свою стерическую (пространственную) форму и физико-химические параметры, включая температуру плавления. Он определяет все кинетические параметры гидролиза ТГ при действии внеклеточных липаз; чем ниже параметры гидролиза ПИ ТГ, тем более длительно циркулируют в крови пальмитиновые ТГ в составе афизиологичных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, модулируя ГЛП. Гипертриглицеридемия — нарушения переноса НЖК + МЖК в крови, в пальмитиновых ЛПОНП и накопление в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, но никак не олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПНП [10].

В табл. 2 показано статистически значимое различие содержания в ЛПОНП ПИ олеиновых ТГ как олеил—олеил—олеат глицерол (ООО) и олеил—олеил—пальмитат глицерол (ООП) опытной группы по сравнению с практически здоровыми. При лечении симвастатином (40 мг) менее значимо снижено содержание ПИ как пальмитоил—пальмитоил—олеат (ППО). При лечении симвастатином (80 мг) отмечено статистически значимое снижение содержания пальмитиновых ПИ как ППО и ООП по сравнению с данными до лечения.

В группе пациентов с ИБС (табл. 3) отмечено статистически значимое снижение содержания ООО и увеличенное количество пальмитиновых ПИ как пальмитоил—пальмитоил—пальмитат (ППП) по сравнению с практически здоровыми. У женщин после лечения симвастатином пони-

зилось содержание пальмитиновых ПИ как ППП и ППО по сравнению с уровнем до лечения. В группе женщин, которые принимали симвастатин (40 мг), значимого снижения олеиновых и пальмитиновых ПИ в ТГ не наблюдали. При 80 мг статина выявлено достоверное снижение содержания пальмитиновых ПИ как ППП и ППО. В группе мужчин достоверно уменьшилось содержание ООО, ООП по сравнению с практически здоровыми. После терапии симвастатином достоверно понизилось содержание ООП относительно величин до лечения. В группе мужчин терапия симвастатином (40 мг) статистически значимых различий не вызвала; через 2 мес лечения (80 мг) статистически значимых различий в содержании ПИ в составе ТГ не обнаружено.

Обсуждение. Параметры физиологичной ГЛП после еды (включая количество НЖК, МЖК, ненасыщенные ЖК (ННЖК) и ПНЖК, соотношение ПИ и ЛПОНП) определены в первую очередь составом принятой пищи, количеством и соотношением экзогенных ЖК в биологической реакции экзотрофии (внешнего питания); тем, какие экзогенные ЖК гепатоциты ретерифицируют в ТГ, а апоВ-100 структурирует в олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП; преобладают ли в крови: физиологичные олеиновые ТГ и ЛПОНП или же доминируют физиологичные, но с иными параметрами кинетики реакций — пальмитиновые ТГ и ЛПОНП.

Биологическая роль поздних в филогенезе инсулинзависимых олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП состоит в обеспечении субстратами для наработки энергии всех клеток, которые реализуют биологическую функцию локомоции,

Таблица 3

Содержание триглицеридов в плазме крови практически здоровых мужчин и пациентов с ИБС

Систематическое название триглицеридов	Содержание триглицеридов в плазме крови мМ/л							
	Условно здоровые (n = 60)	Больные ИБС (n = 83)	Больные ИБС (n = 62)		Больные ИБС (n = 41)		Больные ИБС (n = 21)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения в дозе 40 мг	до лечения	после лечения в дозе 80 мг
ППП	0,139 (0,068; 0,321)	0,119 (0,076; 0,323)	0,107 (0,071; 0,336)	0,126 (0,057; 0,263)	0,140 (0,077; 0,439)	0,142 (0,072; 0,312)	0,102 (0,035; 0,300)	0,080 (0,027; 0,182)
ППО	1,602 (1,263; 2,715)	1,296 (0,835; 2,388)*	1,260 (0,798; 2,388)	1,160 (0,660; 1,752)	1,332 (0,869; 2,682)	1,332 (0,894; 1,890)	1,028 (0,692; 1,734)	0,831 (0,471; 1,509)
ООП	3,501 (2,544; 5,548)	2,462 (1,931; 3,445)***	3,328 (2,257; 4,887)	2,874 (1,897; 4,108)*	3,526 (2,455; 5,323)	3,398 (2,321; 4,288)	2,961 (2,068; 3,752)	1,990 (1,615; 3,052)
ООО	4,183 (3,589; 6,181)	3,351 (2,467; 4,933)**	2,473 (1,807; 3,399)	2,264 (1,575; 3,151)	2,496 (2,005; 3,727)	2,507 (1,982; 3,151)	2,451 (1,638; 3,340)	1,807 (1,254; 2,778)

движение за счет сокращения скелетных миоцитов. ЛПОИП переносчики и апоЕ/В-100 эндоцитоз формируют векторный перенос МЖК + НЖК в первую очередь к инсулинозависимым, скелетным миоцитам. Они же используют НЖК + НЖК как субстрат для окисления в митохондриях и наработки макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ).

В энтероцитах тонкого кишечника трехатомный глицерин этерифицирует три ЖК, образуя разные ТГ. После оптимизации экзогенных ЖК в гепатоцитах апоВ-100 структурирует ТГ в олеиновые, пальмитиновые, линолевые и линоленовые ЛПОИП. Физиологично олеиновые + пальмитиновые ЛПОИП после еды составляют $\approx 90\%$ общего количества; преобладают олеиновые ТГ и особенно в sn-2, определяют все физико-химические свойства ПИ.

Если мы ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ расставим в порядке возрастания скорости гидролиза при действии постгепариновой ЛППЛ, получится «спектр» ПИ пальмитиновых и олеиновых ТГ:

ППП — ППО — ОПП — ПОП — ОПО — ООП — ПОО — ООО.
66,4 — — — 35,2 22,0 18,2 — — 5,5 °С

Под изомерами ТГ приведена температура плавления как основной физико-химический параметр. В последовательность включены только количественно большие пальмитиновые и олеиновые изомеры ТГ. В нее не вошли малые по количеству линолевые и линоленовые ТГ; в ПИ линоленовых ТГ в sn-1, sn-3 может быть этерифицирована и арахидоновая ω -6 С20: 4 ПНЖК [11]. При оценке диагностического значения ПИ в ТГ мы используем такой прием, как «сдвиг» влево и вправо.

Функционально нежелательный сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ПИ, происходит при: а) приеме животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, в которых высоко содержание пальмитиновой НЖК и одноименных ТГ. Потребление может превышать физиологичный уровень (15% количества ЖК в пище), составляя 40—60% всех ЖК. При формировании *in vivo* синдрома ИР основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в пальмитиновую НЖК, этерифицируя их далее в пальмитиновые ТГ, из которых гепатоциты формируют одноименные ЛПОИП.

Превращение же пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК по пути С16:0 НЖК \rightarrow С18:0 стеариновая НЖК \rightarrow ω -9 С18:1 олеиновая МЖК при синдроме ИР при блокаде действия инсулина не происходит. В крови преобладают пальмитиновые ЛПОИП, высокие значения ХС-ЛПНП и низкие цифры ХС-ЛПВП. В сыворотке крови высоко содержание апоЕ и апоС-III [13]. При сдвиге влево *in vivo* формируется малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; для него характерен постоянный дефицит образования АТФ; функционально сдвиг ПИ в ТГ влево нежелателен (см. рисунок).

Сдвиг вправо, в сторону олеиновых ТГ, патогенетически и профилактически всегда желателен. Происходит это при: а) средиземноморской диете, малом содержании в пище говядины и продуктов из жирного молока, наличии в рационе рыбы, морепродуктов и оливкового масла, оптимальном потреблении углеводов; б) физиологичном действии инсулина и в) высоком уровне физической активности, реализации биологической функции локомоции. При этом физиологичное содержание ПИ ТГ сопровождаются низкие значения ХС-ЛПНП, высокий ХС-ЛПВП, физиологичное содержание в плазме апоЕ и апоС-III [14].

Температура плавления трипальмитата (ППП) составляет 49 °С, а ООО — минус 15 °С; различие физико-химических свойств по этому параметру превышает 60 °С. Точка плавления ТГ — это физико-химический параметр субстрата; она определяет скорость гидролиза индивидуальных ТГ при действии панкреатической липазы, постгепариновой ЛППЛ,

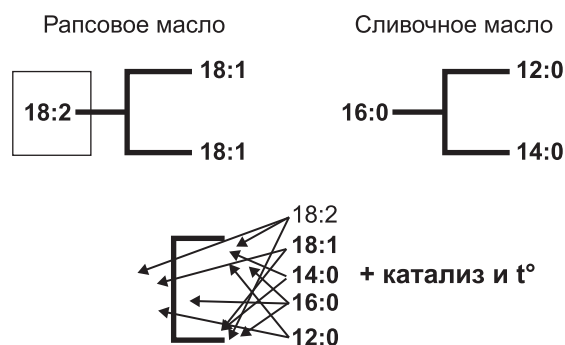
печеночной глицеролгидролазы и даже гормонозависимой липазы. Происходит это в: а) филогенетически ранних, не чувствительных к инсулину висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника и б) более поздних в филогенезе, зависимых от инсулина подкожных адипоцитах.

На поздних ступенях филогенеза формирование гуморального медиатора инсулина произошло с целью регуляции метаболизма МЖК + НЖК и снабжения скелетных миоцитов АТФ. Согласно выполненным нами ранее *in vitro* физико-химическим экспериментам, окисление озоном С1:1 олеиновой МЖК происходит с константой скорости реакции на несколько порядков выше, чем окисление пальмитиновой НЖК [15]. В равной мере различается и производительность митохондрий, наработка макроэргического АТФ и обеспечение энергией биологической функции локомоции.

Мы полагаем, биологическая роль инсулина состоит в том, чтобы всю синтезированную гепатоцитами из экзогенной глюкозы *in situ de novo* пальмитиновую НЖК превратить в ω -9 С18:1 олеиновую МЖК. Инсулин экспрессирует синтез ферментов в сопряженных биохимических реакциях: а) превращение эндогенной С16:0 пальмитиновой НЖК при действии пальмитоил-КоА-элонгазы в С18:0 стеариновую НЖК [16]; далее б) стеарил-КоА-десатураза превращает стеариновую НЖК в ω -9 олеиновую МЖК [17]. Именно ее митохондрии окисляют *in vivo*, наработывая АТФ с наиболее высокой производительностью количеством АТФ в ед. времени [18]. Филогенетически поздний инсулин не может превратить в олеиновую МЖК экзогенную пальмитиновую НЖК; более ранняя в филогенезе пальмитоил-КоА-десатураза превращает С16:0 НЖК только в ω -9 С16:1 пальмитолеиновую МЖК.

Выявление методом жидкостной хроматографии всего четырех ПИ в ТГ (ППП, ППО, ООП и ООО глицерол) определено недостаточной аналитической чувствительностью хроматографа и масс-спектрометра как детектора; система не предназначена для разделения ПИ ТГ. При использовании флюидной хроматографии подвижной фазы ацетонитрил: СО₂ в мышечной ткани можно быстро, количественно определить ≈ 40 ПИ лауриновых, миристиновых, пальмитиновых, пальмитолеиновых, олеиновых, стеариновых, линолевых и линоленовых ТГ [19]. Анализ содержания ПИ в ТГ дает возможность: а) объективно охарактеризовать нарушения метаболизма пальмитиновой НЖК, олеиновой МЖК, одноименных ТГ и ЛПОИП; б) сформировать индивидуальную диетотерапию и в) получить объективную информацию о том, соблюдают ли пациент предписанные рекомендации.

Рассмотрение одновременно с ПИ в ТГ содержания индивидуальных ЖК в ЛП, расчет отношения С16:1/С16:0, С18:0/



Этерификация ЖК в ТГ рапсового растительного масла, сливочного, животного молочного жира (вверху) и этерификация в молочном жире пальмитиновой НЖК в sn-2 глицерина (внизу) [12].

C16:0, C18:1/C16:0 и C18:1/C18:0 позволяют косвенно оценить активность пальмитоил-КоА-десатуразы, пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы [20]. На основании характеристики метаболических превращений в сопряженных биохимических реакциях $C16:0 \rightarrow C18:0 \rightarrow \omega-9 C18:1$ можно разобраться и в патогенезе эруптивных ксантом, в патологии эндогенного синтеза ЖК и этерификации их в стеариновые ТГ [21]. Действие инсулина формирует основу «кинетического совершенства» организмов; происходит это на поздних ступенях филогенеза [22].

Рассмотрение изоформ пальмитиновых и олеиновых ТГ содержания неэтерифицированного ХС в составе ЛПОНП дает возможность: а) понять механизмы действия статинов, оценить функцию того пула ХС, который ингибируют статины, то и его физико-химическую функцию; б) сопоставить действие статинов с фибратами и глитазонами; в) осознать, какие факторы обуславливают низкое действие статинов у части пациентов с ГЛП и г) объяснить единение последних этапов действия всех гипополипидемических препаратов [23].

Кинетические параметры поглощения инсулиноточными клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП при позднем в филогенезе апоЕ/В-100 эндоцитозе, выраженность и длительность ГЛП после приема пищи определены, мы полагаем, четырьмя факторами.

1. Синтез гепатоцитами преимущественно олеиновых и меньше пальмитиновых ТГ, формирование гепатоцитами одноименных ЛПОНП и секреция их в кровотоки.

2. В ЛПОНП субстрат липолиза (ТГ) и постгепариновая ЛПЛ располагаются по разные стороны полярного монослоя; в нем и происходит гидролиз ТГ. Чем меньше ХС содержит монослой ФХ : ХС, тем выше его проницаемость и больше биодоступность гидрофобных ТГ для действия гидрофильного фермента на границе гидрофильной и гидрофобной фаз. При действии статинов больше олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП формируют апоЕ/В-100 лиганд, и инсулиноточные клетки поглощают их путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Образующие при липолизе полярные: а) ЖК в форме НЭЖК [24]; б) диглицериды; в) компоненты монослоя — ФХ + ХС покидают олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП и, будучи полярными, спонтанно переходят в состав ЛПВП, повышая ХС-ЛПВП. В ЛПВП не бывает неполярных ТГ, но после еды может присутствовать большое количество полярных диглицеридов и моноглицеридов.

3. Чем больше экзогенной пальмитиновый ЖК, ТГ и одноименных ЛПОНП секретируют в кровь гепатоциты и чем ниже содержание олеиновых ЛПОНП, тем более выражена и длительна постпрандиальная ГЛП. Для постгепариновой ЛПЛ именно олеиновые ТГ являются более оптимальным субстратом, чем пальмитиновые, особенно ПИ как ППО и ППП. Из олеиновых ПИ ТГ наиболее медленно происходит гидролиз ПИ как ПОП. Константа скорости гидролиза олеиновых ПИ как ООО и ООП глицеролы во много раз выше, чем пальмитиновых ТГ как ППП и ППО.

4. После гидролиза в ЛПОНП части ТГ, уменьшения ТГ, связанных с апо, апоВ-100 инициирует активную конформацию (пространственную, стерическую форму) апоВ-100 и формирование кооперативного апоЕ/В-100 лиганд. Связывая его рецепторами, инсулиноточные клетки поглощают лигандные, олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Сколь быстро в крови формируются лигандные олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП, столь быстро их поглощают инсулиноточные клетки, понижая содержание в плазме крови содержание ТГ, общего ХС, ХС-ЛПНП и повышая уровень ХС-ЛПВП, НЭЖК в ассоциации с альбумином.

Гипополипидемическое действие статинов реализовано в два этапа. На первом препараты ингибируют синтез филоген-

нетически позднего, локального пула ХС, который образует полярный монослой ФХ + ХС в ЛПОНП. Монослой ФХ + ХС фактически разобщает гидрофобные ТГ в ЛПОНП. На втором этапе изменение физико-химических параметров и увеличение проницаемости монослоя активирует гидролиз ТГ в составе ЛПОНП.

Активируя поглощение из крови олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП, статины понижают содержание в плазме глицерина (ТГ), ХС, ХС-ЛПНП и повышают ХС-ЛПВП. Статины нормализуют и поглощение клетками линолевых и линоленовых ЛПОНП в форме ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза со всеми переносимыми ПНЖК в форме полиЭХС. В каждой из клеток ПНЖК начинают проявлять свойственное им плейотропное действие. Другим гипополипидемическим действием, которое свойственно иным препаратам, статины не обладают.

Применение симвастатина в дозе 20 мг понижает ХС-ЛПНП \approx на 50%; 40 мг препарата понижает ХС-ЛПНП еще на 6%, следующие 20 мг — на 5%; содержание ТГ остается при всех дозах одним и тем же; увеличение дозы с 40 до 80 мг приводит к значительно более малому понижению ХС-ЛПНП, как и ХС-ЛПВП. Ингибировать синтез спирта ХС до отсутствия его в полярном монослое ЛПОНП невозможно. Чем выше доза, тем действие статинов становится менее эффективным [25].

Основная же причина малоэффективного действия статинов у пациентов с ГЛП и ИБС — избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ и афизиологичная секреция гепатоцитами преимущественно пальмитиновых ЛПОНП. Параметры гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ зависят от соотношения ПИ ТГ. Липолиз ТГ как олеил—пальмитоил—олеат (ОПО) происходит с высокой скоростью [26]; ПИ как пальмитоил—пальмитоил—олеат (ППО) постгепариновая липаза гидролизует более медленно. Позиционный же изомер — пальмитоил—пальмитоил—пальмитат (ППП) постгепариновая ЛПЛ гидролизует крайне медленно [27]. В составе ПИ линолевых и линоленовых ТГ ННЖК всегда этерифицированы в sn-2, в то время как пальмитиновая и олеиновая НЖК этерифицированы в sn-1 и sn-3.

Как ни покажется странным, действие статинов не затрагивает превращения в крови филогенетически более ранних ЛПНП; действие препаратов реализовано только в филогенетически поздних ЛПОНП. И если мы постоянно увязываем действие статинов с ЛПНП, с ХС-ЛПНП, то это не более чем недопонимание. Определяя ХС-ЛПНП, мы на самом деле измеряем содержание ХС не в ЛПНП, а в пальмитиновых ЛПОНП, которые не сформировали лиганд, и при длительной циркуляции в крови и медленном гидролизе ТГ плотность пальмитиновых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП стала выше [28].

При афизиологично длительном пребывании в крови пальмитиновые ЛПОНП, в которые из ЛПВП (вместо физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП) переходят ПНЖК в форме полиЭХС, приобретают гидратированную плотность ЛПНП. Среди секретируемых гепатоцитами ЛПОНП пальмитиновые — самые малые. Они наиболее часто становятся малыми, безлигандными и атерогенными ЛП [29]. На превращения филогенетически более ранних, физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП \rightarrow ЛПНП действия статины не оказывают.

Клинические наблюдения показали, что увеличение в ЛП и НЭЖК в крови содержания пальмитиновой НЖК и $\omega-9$ С20:3 дигомо- γ -линоленовой ПНЖК значимо коррелирует с повышением содержания С-реактивного белка при определении его высокочувствительным методом [30]. Можно полагать, что афизиологичное повышение пальмитиновой НЖК с пищей становится причиной нарушения биологических

функций адаптации, эндозеологии и формирования биологической реакции воспаления. Вызвано это накоплением в межклеточной среде эндогенных флогенов (инициаторов воспаления), безлигандных пальмитиновых ЛПОИП → ЛПИП, которые постоянно приходится утилизировать *in situ* путем активации биологической реакции воспаления.

Одновременно фибраты (синтетические ЖК с ароматическими кольцами) и глитазоны (агонисты рецепторов активации пролиферации пероксисом (РАПП) на мембране ядра клеток) оказывают регуляторное действие на метаболизм ЖК в клетках [31]. Фибраты более гидрофобны, чем пальмитиновая НЖК и олеиновая МЖК; при применении высоких доз и этерификации их с глицерином происходит формирование более гидрофобных фибратсодержащих ТГ. В пальмитиновых ЛПОИП они ускоряют образование активной конформации апоВ-100 и формирование апоЕ/В-100 лиганда. Далее фибраты активируют поглощение инсулинозависимыми клетками лигандных ЛПОИП путем активации рецепторного эндцитоза [32].

Глитазоны как агонисты РАПП на мембране ядра экспрессируют синтез клетками семейства оксидаз ЖК (β -оксидаза, α -оксидаза и ω -оксидаза); биологически они предназначены для оптимизации экзогенных ЖК. Глитазоны, проявляя активность в органеллах гепатоцитов при действии оксидаз, окисляют в пероксисоме экзогенные, афизиологичные ЖК, частично и синтетические фибраты.

Афизиологичными являются: 1) ЖК с нечетным числом атомов углерода в цепи; 2) транс-формы МЖК; 3) ЖК с разветвленной цепью; 4) ЖК с ароматическими кольцами в цепи и тиоЖК; 5) дикарбоновые ЖК; 6) ННЖК при наличии в цепи двойных связей кроме физиологичных положений — ω -3, ω -6 и ω -9 (как ω -7 или ω -11); 7) афизиологичные конъюгированные ННЖК.

Одновременно с оптимизацией в пероксисомах афизиологичных ЖК экспрессия семейства оксидаз активирует окисление избытка и экзогенной пальмитиновой НЖК; вероятно, *in vivo*, биологически это расценено как явление афизиологичное. Глитазоны и фибраты реально способствуют окислению в пероксисомах экзогенной пальмитиновой НЖК, избыточное количество которой явно афизиологично. В дополнение к этому фибраты и глитазоны экспрессируют активность пальмитоил-КоА-элонгазы, стеарил-КоА-десатуразы и усиливают синтез гепатоцитами из глюкозы ω -9 С18:1 олеиновой МЖК, которую митохондрии окисляют с наиболее высокой константой скорости реакции (β -окисление). Ни одним из подобных регуляторных действий статины не обладают. Это послужило основой комбинированной терапии гиполлипидемическими препаратами, в том числе и эзитимбом — ингибитором панкреатической липазы в тонком кишечнике [33].

Индивидуально подобранная терапия, учитывающая и количественное определение в крови содержания ПИ в ТГ, когда оно станет доступным для клинической биохимии, составит основу вторичной профилактики атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда наряду с эффективной диетотерапией. При этом с наибольшим вниманием следует рассматривать динамику изменения концентрации ТГ, реально оценивая концентрацию ХС только при физиологичном содержании ТГ.

Что же является патогенетической основой первичной профилактики атеросклероза, атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа, ИБС и острого коронарного синдрома? Мы придерживаемся филогенетически обоснованного мнения, что атеросклероз — синдром внутриклеточного дефицита ω -3 и ω -6 ПНЖК. Это формирует полисимптомную клиническую картину синдрома атеросклероза; основным клиническим симптомом становится атероматоз интимы артерий эластического типа. Атероматозные массы интимы составляют катаболиты ПНЖК в

форме полиЭХС. Оседлые (резидентные) макрофаги и моноциты → макрофаги гематогенного происхождения формируют атероматозные массы из безлигандных, пальмитиновых ЛПОИП, линолевых и линоленовых ЛПИП, которые не сформировали апоВ-100 лиганд и постоянно становятся в крови «биологическим мусором». Интима же артерий эластического типа — это сформированный на поздних стадиях филогенеза пул сбора и утилизации безлигандных ЛПОИП и ЛПИП из локального внутрисосудистого объема межклеточной среды [34].

Основу первичной профилактики атеросклероза в популяции вида *Homo sapiens* составляет понижение до физиологичного содержания в пище: а) пальмитиновой НЖК; б) транс-форм МЖК [35] и в) продуктов с высокой долей молочного (сливочного) жира [36]. Афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой ЖК, ТГ и секреция гепатоцитами пальмитиновой ЛПОИП в большей мере, чем олеиновых ЛПОИП, является основной причиной блокады «бiodоступности» для клеток линолевых и линоленовых ЛПОИП → ЛПИП. Именно они переносят к клеткам основное количество ННЖК в форме ТГ и все ω -6 и ω -3 ПНЖК в форме полиЭХС с развитием в клетках дефицита ПНЖК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 4, 6—7, 12—14, 16—18, 20—21, 23—30, 32—33, 35—36 см. REFERENCES)

1. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С., Оседко А.В., Титова Н.М., Титов В.Н. и др. Влияние полиморфизмов транспортера OATP1B1 на фармакокинетику и терапевтический эффект статинов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; (5): 15—21.
2. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. Москва—Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2008.
3. Титов В.Н., Курдюк Е.В., Якименко А.В., Якимович И.Ю., Аксютин Н.В. и др. Единый алгоритм действия гиполлипидемических препаратов основы первичной профилактики атеросклероза, атероматоза и коронарного синдрома. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(6): 81—92.
4. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (1): 3—6.
5. Титов В.Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; (6): 3—13.
6. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М.: ИНФРА-М; 2016.
7. 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.
8. 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.
9. Паренго О.О., Покровский О.И. Сверхкритическая флюидная хроматография в фармации. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2010; (5): 42—6.
10. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука; 1979.
11. Титов В.Н., Ширяева Ю.К., Каба С.И. Субклеточные органеллы пероксисомы, реализация биологических функций трофологии, гомеостаза, эндозеологии и функциональные связи с митохон-

дриями (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (6): 32—42.

34. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Ариповский А.В. Последовательное становление в филогенезе функции липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности. Единый алгоритм действия гиполипидемических препаратов. *Терапевтический архив*. 2015; (9): 123—31.

REFERENCES

1. Kotlovskiy M.Yu., Pokrovskiy A.A., Kotlovskaya O.S., Osedko A.V., Titova N.M., Titov V.N. et al. Influence of polymorphisms conveyor OATR 1B1 on the pharmacokinetics and therapeutic effects of statins. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; (5): 15—21. (in Russian)
2. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 18—26.
3. Titov V.N. Primary and Secondary Atherosclerosis, Atheromatosis and Atherothrombosis [Pervichnyy i vtorichnyy ateroskleroz, atheromatoz i aterotromboz]. Moscow—Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. (in Russian)
4. Sando K.R., Knight M. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clin. Ther.* 2015; 37(10): 2153—79.
5. Titov V.N., Kotlovskiy M.Yu., Kurdoyak E.V., Yakimenko A.V., Yakimovich I.Yu., Aksyutina N.V. et al. A single algorithm steps lipid-lowering drugs based on primary prevention of atherosclerosis, coronary syndrome and atheromatosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 13(6): 81—92. (in Russian)
6. Hasan H. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of doctor philosophy. New York; 2010.
7. Huey-Jen H.S., Chen M.F., Chen D.R., Su T.C. Validation of the estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the modified friedewald equation in ethnic chinese adults living in taiwan. *Intern. Med.* 2015; 54(18): 2291—7.
8. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vezhdel M.I., Titov V.N. The method of sample preparation for gas chromatographic determination of fatty acids without prior lipid extraction. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (1): 3—6. (in Russian)
9. Titov V.N. Oleic fatty acid. Oleic, linoleic and linolenic low density lipoproteins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; (6): 3—13. (in Russian)
10. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Fatty Acids, Triglycerides, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia, and Insulin (pathogenesis, diagnosis, prevention, treatment foundations) [Zhirnye kisloty, triglitserydy, gipertriglitsideremiya, giperqlikemiya i insulin]. Moscow: INFRA-M; 2016. (in Russian)
11. Kotkina T.I., Titov V.N. Positional isomers triglyceride oils, fats and apoB-100 lipoproteins, palmitic, and oleic fatty acid metabolism variants — the substrates for producing energy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; (1): 22—43. (in Russian)
12. Agren J.J., Ravandi A., Kuksis A., Steiner G. Structural and compositional changes in very low density lipoprotein triacylglycerols during basal lipolysis. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269(24): 6223—32.
13. Kurotani K., Sato M., Ejima Y., Nanri A., Yi S., Pham N.M. et al. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr. Res.* 2012; 32(9): 669—75.
14. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III: from pathophysiology to pharmacology. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2015; 36(10): 675—87.
15. Lisitsyn D.M., Ruzumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2004; 138(11): 517—9. (in Russian)
16. Kudo N., Toyama T., Mitsumoto A., Kawashima Y. Regulation by carbohydrate and clofibrate acid of palmitoyl-CoA chain elongation in the liver of rats. *Lipids*. 2003; 38(5): 531—7.
17. Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling-what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta*. 2010; 1797(6-7): 1189—94.
18. Moazedi A.A., Hossienzadeh Z., Chinpardaz R. The effects of coadministration palmitic acid and oleic acid (omega 9) on spatial learning and motor activity in adult male rat. *Pak. J. Biol. Sci.* 2007; 10(20): 3650—5.
19. Parenago O.O., Pokrovskiy O.I. Supercritical fluid chromatography in pharmacy. *Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka*. 2010; (5): 42—6. (in Russian)
20. Wang H., Klein M.G., Zou H., Lane W., Snell G., Levin I. et al. Crystal structure of human stearoyl-coenzyme A desaturase in complex with substrate. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2015; 22(7): 581—5.
21. Berry S.E. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 2009; 22(1): 3—17.
22. Shnol' S.E. Physical and Chemical Factors of Biological Evolution [Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii]. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
23. Gudzone K.F., Monroe A.K., Sharma R., Ranasinghe P.D., Chelladurai Y., Robinson K.A. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160(7): 468—76.
24. Koutsari C., Mundi M.S., Ali A.H., Patterson B.W., Jensen M.D. Systemic free fatty acid disposal into very low-density lipoprotein triglycerides. *Diabetes*. 2013; 62(7): 2386—95.
25. Faingold K.R., Grunfeld C. Approach to the Patient with Dyslipidemia. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—2015.
26. Gotoh N., Matsumoto Y., Nagai T., Mizobe H., Yoshinaga K., Kojima K. et al. Actual ratio of triacylglycerol positional isomers in milk and cheese. *J. Oleo. Sci.* 2012; 61(4): 173—80.
27. Ascaso J.F., Carmena R. Importance of dyslipidaemia in cardiovascular disease: a point of view. *Clin. Investig. Arterioscler.* 2015; 27(6): 301—8.
28. 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.
29. Pulinilkunnit L., Kienesberger P.C., Nagendran J., Sharma N., Young M.E., Dyck J.R. Cardiac-specific adipose triglyceride lipase overexpression protects from cardiac steatosis and dilated cardiomyopathy following diet-induced obesity. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014; 38(2): 205—15.
30. Poudel-Tandukar K., Sato M., Ejima Y., Nanri A., Matsushita Y., Imaizumi K., Mizoue T. Relationship of serum fatty acid composition and desaturase activity to C-reactive protein in Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2012; 220(2): 520—4.
31. Titov V.N., Shiryaeva Yu.K., Kaba S.I. Subcellular organelles peroxisomes, realization of logic functions of trophic ecology, homeostasis, endoecology and functional connection with the mitochondria (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (6): 32—42. (in Russian)
32. Salakhutdinov N.F., Laev S.S. Triglyceride-lowering agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2014; 22(14): 3551—64.
33. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2): 251—61.
34. Titov V.N., Rozhkova T.A., Aripovskiy A.V. The consistent formation in the phylogeny of HDL function, low and very low density. Single algorithm of action of lipid-lowering drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; (9): 123—31. (in Russian)
35. Mozaffarian D., Aro A., Willett W.C. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63: S5—21.
36. Tenenbaum A., Klemfner R., Fiaman E.Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 159—68.