

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Титов В.Н.¹, Амелюшкина В.А.¹, Карганов М.Ю.²

Три варианта переноса жирных кислот в форме триглицеридов у плотоядных и у травоядных до синтеза инсулина и при действии гормона инсулина

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва, Россия, ул. 3-я Черепковская, д.15-а;

²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Является ли человек всеядным? Биологически это невозможно; Homo sapiens - травояден. В филогенезе же предки человека при жизни в океане, были плотоядными, рыбающими. Предполагается, что в филогенезе последовательно с интервалами в миллионы лет сформировались 3 системы переноса к клеткам жирных кислот в форме неполярных триглицеридов в составе апоВ липопротеинов. 1. У плотоядных (Carnivore) в океане и на суше: энтероциты, апоЕ/В-48 хиломикроны → гепатоциты → апоВ-100 ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз. 2. У травоядных (Herbivore), до синтеза инсулина перенос химически инертной пальмитиновой насыщенных жирных кислот осуществлялся по пути: гепатоциты → пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 поглощение клетками. 3. У травоядных (Herbivore) при действии инсулина перенос химически активной олеиновой мононенасыщенной жирной кислоты представлял наиболее короткий путь: гепатоциты → олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100 эндоцитоз инсулинзависимыми клетками. На ступенях филогенеза; 1. у плотоядных, 2. у травоядных до синтеза инсулина и 3. у травоядных при действии инсулина:

1. хиломикроны → пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз;
2. пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз и
3. олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100 эндоцитоз,

видно, почему олеиновые ЛПОНП не могут переносить пальмитиновые ЛПОНП с иными физико-химическими свойствами. В инсулинзависимой системе переноса олеиновой мононенасыщенной жирной кислоты, триглицериды задействованы только ЛПОНП и нет ЛПНП. При избытке плотоядной (мясной) пищи и пальмитиновой насыщенной жирной кислоты НЖК клетки не поглощают безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Формирование у пациента переноса насыщенных жирных кислот до действия инсулина объективизируется по уровню гиперлиппротеинемии (ГЛП) типа IIb. При избыточном потреблении мясной пищи и формировании переноса насыщенных жирных кислот, что характерно для плотоядных, у пациентов методом электрофореза выявляется гиперлиппротеинемия типа V. Атеросклероз и атероматоз, хотя и имеют общие звенья патогенеза, являются биологически разными, последовательными процессами, отражающими нарушение биологической функции трофологии и функции эндоэкологии.

Ключевые слова: жирные кислоты, липопротеины, атеросклероз, атероматоз, плотоядные, травоядные, филогенез.

Для цитирования: Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Карганов М.Ю. Три варианта переноса жирных кислот в форме триглицеридов у плотоядных и травоядных до синтеза инсулина и при действии гормона инсулина. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(2):4-18.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.4-18

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 09.02.2018

Titov V.N.¹, Amelyushkina V.A.¹, Karganov M.Yu.²

THREE OPTIONS FOR FATTY ACID TRANSFER IN THE FORM OF TRIGLYCERIDES IN CARNIVORES AND HERBIVORES BEFORE INSULIN SYNTHESIS AND UNDER THE ACTION OF INSULIN

¹Russian Cardiology Research-and-Production Center, 3rd Cherepkovskaya Str. 15A, Moscow 121552, Russia

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

Is the human being an omnivore? Biologically, this is impossible. Homo sapiens is the herbivore. However phylogenetically, ocean-living ancestors of people were fish-eating carnivores. We suggest that three systems of fatty acid (FA) transport to cells have

formed successively, at several million-year intervals, in the form of nonpolar triglycerides (TG) as constituents of apoB lipoproteins (LP): i) in the carnivores, both in the ocean and on land: enterocytes → apoB-100 VLDL → LDL → apoB-100 endocytosis; ii) in herbivores prior to insulin production: transport of chemically inert palmitic FA along the hepatocytes → palmitic VLDL → LDL → apoB-100 cellular uptake pathway; iii) in herbivores under the action of insulin, the transport pathway for chemically active oleic FA is the shortest: hepatocytes → oleic VLDL → apoE/B-100 endocytosis by insulin-dependent cells. Thus, oleic VLDL cannot transport palmitic TG that have different physico-chemical parameters. In the insulin-dependent transport of oleic FA, TG are associated only with VLDL but not with LDL. When the diet is rich in meat and palmitic saturated FA cells do not internalize nonligand palmitic VLDL → LDL via apoE/B-100 endocytosis; physiologically, this endocytosis does not exist. In type IIb hyperlipoproteinemia, saturated FA are transported before the effect of insulin. If a patient eats excessive meat, transport of saturated FA follows the pathway typical of carnivore animals, which results in type V hyperproteinemia as detected by LP electrophoresis. Although atherosclerosis and atheromatosis share some pathogenetic features they are biologically different processes associated with impaired biological functions of trophology and endoecology.

Key words: fatty acids, lipoproteins, atherosclerosis, atheromatosis, carnivores, herbivores.

For citation: Titov V.N., Amelyushkina V.A., Karganov M.Yu. THREE OPTIONS FOR FATTY ACID TRANSFER IN THE FORM OF TRIGLYCERIDES IN CARNIVORES AND HERBIVORES BEFORE INSULIN SYNTHESIS AND UNDER THE ACTION OF INSULIN. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(2): 4-18. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.4-18

Information about authors:

Titov V.N., <https://orcid.org/0000-0003-2426-4468>

Karganov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5862-8090>

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

Funding. The study had no sponsor ship.

Received 09.02.2018

Детальное рассмотрение структуры и функции липопротеинов (ЛП), проводимое нами более тридцати лет [1], позволило установить, что сходное физико-химическое строение имеют: а) ранние в филогенезе апоА-I ЛП высокой плотности (ЛПВП); б) на миллионы лет более поздние пальмитиновые апоВ-100 ЛП очень низкой (ЛПОНП); в) ЛП низкой плотности (ЛПНП) и, наконец, г) последние на ступенях филогенеза зависимые от инсулина, олеиновые апоЕ/В-100 ЛПОНП. Характерное для этих классов ЛП сходство представляет собой бислой белок: липид, в котором липидов несравненно больше, чем белка. Модели же ЛП, которые десятилетиями формируют биофизики при использовании ультразвука, при сонификации (озвучивании) смеси из неполярных (полярных) липидов и стационарных аполипопротеинов (апо) которые можно видеть в публикациях, реально оценивать не более как физико-химические, экспериментальные модели. Они имеют мало общего с строением ЛП, которые формируют клетки *in vivo* без генератора ультразвука.

Аполипопротеины - семейство специфичных белков; синтезируют апо энтероциты тонкого кишечника, гепатоциты, некоторые иные клетки. В водной, гидрофильной среде в ассоциации с гидрофобными липидами, апо принимают форму диска; одна сторона его становится гидрофобной и сформирована α -спиральными структурами апо; вторая — гидрофиль-

ной; ее формируют β -складчатые цепи аминокислот. На гидрофобной стороне диска α -цепи физико-химически связывают большое количество гидрофобных липидов, главным образом триглицеридов (ТГ); количество связанных ТГ во много раз превышает количество самого апо. На гидрофильной стороне апо в составе ЛП локализованы домены-лиганды; их специфично связывают одноименные рецепторы на плазматической мембране филогенетически функционально различающихся клеток.

Единая структура ЛП — бислой белок:липид. ЛП, липидпереносящие макромолекулы белка формируют векторный перенос экзогенных жирных кислот (ЖК) пищи и ЖК, которые эндогенно синтезируют гепатоцитами *in situ de novo*. Субстратом для синтеза гепатоцитами эндогенной, пальмитиновой, насыщенной ЖК (НЖК) и олеиновой, инсулинзависимой, мононенасыщенной ЖК (МЖК) с одной двойной связью (ДС) в цепи атомов углерода, является экзогенная глюкоза. Вместе С16:0 пальмитиновая НЖК + С18:1 олеиновая МЖК оставляют более 70% всех ЖК *in vivo*; физиологично *in vivo* всегда доминирует олеиновая МЖК.

Апобелки подразделяются на стационарные и динамичные; стационарные апо, связывая полярные (неполярные) липиды, формируют липидпереносящие молекулы (макромолекулы) белка- ЛП. Все клетки *in vivo* активно, рецепторно поглощают ЖК и ТГ и апо в составе тех ЛП, которые они образовали. Стационар-

ными апо, в порядке становления их функции на ступенях филогенеза, являются апоА-I, апоВ-48 и апоВ-100. Мол. масса апоВ-100 составляет 450 кДа: мол. масса апоВ-48 - 48% от массы апоВ-100. Динамичные апо – малые полипептиды; функциональную активность они проявляют в межклеточной среде и кровотоке, перемещаясь между разными классами ЛП. Это семейство апоА, апоС и апоЕ; большинство из них являются кофакторами гидролаз (липаз) и эстераз неполярных липидов, биохимические превращения которых происходят при переносе в крови и активном, рецепторном поглощении их клетками.

Фенотипы апоЕ выступают как динамичные апо при формировании: а) кооперативных (апоЕ/В-48, апоЕ/А-Iи апоЕ/В-100) лигандов и одноименных рецепторов на плазматической мембране. Происходит это при переносе в крови и поглощении клетками: а) ХМ при взаимодействии апоЕ/В-48 лиганд+рецептор; б) при поглощении ЛПВП клетками у плотоядных животных – апоЕ/А-I лиганд ↔ рецептор и в) апоЕ/В-100 при специфичном связывании лиганд+рецептор при поглощении клетками травоядных животных инсулинзависимых олеиновых ЛПОИП [2].

Формирование гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, линолевыхТГ и ЛПОИП. С учетом того, что каждый из ТГ, в зависимости от того, какие три ЖК этерифицированы с трехатомным спиртом глицерином в гидрофильной среде принимает стерическую (пространственную) форму, апоВ-100 структурирует в одном ЛПОИП преимущественно сходные по форме молекулы. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована во второй (sn-2), средней позиции трехатомного глицерина, ТГ подразделяются на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. Панкреатическая липаза поджелудочной железы не гидролизует эфирную связь ЖК с вторичной спиртовой группой sn-2 глицерина в молекулах ТГ. В гепатоцитах, с такой же мерой специфичности, апоВ-100 избирательно структурирует (связывает) одноименные ТГ с образованием пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОИП. Они обладают разными физико-химическими свойствами; гидролиз олеиновых ТГ в ЛПОИП при действии постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит во много раз быстрее, чем гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП.

Мол. масса раннего в филогенезе апоА-I(филогенез – единый анамнез всего живого) составляет 28 кДа; α-цепей мало и связывающая способность апо невелика; в апоА-I ЛПВП меньше липидов, чем во всех остальных ЛП. В апоА-IЛПВП ассоциированы динамичные апоА-II, апоА-III и апоА-IV и апоА-V. В ЛПВП

разные по мере гидрофобности полярные фосфолипиды (ФЛ) имеются на обеих сторонах диска; более гидрофобные ФЛ (фосфатидилхолины) располагаются на одной стороне, апоА-I; менее гидрофобные, отрицательно заряженные аминифосфолипиды – на другой. АпоА-I формирует ЛПВП только из полярных липидов, включая ди- и моноглицерины; неполярных ТГ в ЛПВП не бывает.

Четыре вида динамичных апо (апоА-II– апо-V) являются кофакторами функционально разных эстераз и гидролаз [3]; в ЛПВП они участвуют, в частности, в синтезе моноеновых эфиров холестерина (моно-ЭХС) –эндогенного холестерололеата; функционально - это неполярная форма ХС. Задействованы динамичные апоА и в синтезе в ЛПВП полиеновых эфиров холестерина (поли-ЭХС); функционально - это неполярная форма полиеновых ЖК (ПНЖК). Определено это тем, что в течение миллионов лет в филогенезе ЛПВП были в межклеточной среде единственными и исполняли все функции, свойственные ЛП. Миллионы лет в филогенезе ЛПВП переносили к клеткам НЖК и МЖК в форме полярных диглицеридов. Перенос ЖК в ЛПВП ограничен низкой способностью апоА-I связывать даже полярные липиды. Когда нарабатываемой митохондриями энергии в форме макроэргического аденозинтрифосфата (АТФ) стало недостаточно, клетки начали формировать иные классы ЛП, которые могли бы переносить к клеткам большее количество субстратов для наработки энергии. Сделать это возможно при переносе НЖК и МЖК в ЛП, но не в виде полярных диглицеридов, а в форме неполярных ТГ и иных по структуре апо.

Первым апо, который начал связывать неполярные, гидрофобные ТГ у плотоядных (рыбоядных) в океане стал апоВ-48 [4]. До функции *in vivo* позднего в филогенезе инсулина было еще далеко. Синтезировать апоВ-48 начали энтероциты тонкого кишечника; апо стал образовывать ранние в филогенезе хиломикроны (ХМ) [5]. В канальцах эндоплазматического ретикулума в формировании ХМ задействован микросомальный белок, переносящий ТГ (МБПТ) [6]. В канальцах ретикулума тонкого кишечника МБПТ связывает разные по форме пальмитиновые, олеиновые, линолевые ТГ в составе ХМ. Структура образуемых при этом ХМ получается рыхлая; в кровотоке ХМ являются самыми большими белок: липидными комплексами. В них апоВ-48 связывает много неполярных пальмитиновых, олеиновых и линолевых ТГ; в гидрофильной среде они имеют разную пространственную форму.

Гидратированная плотность ХМ является самой низкой; физико-химические параметры ХМ после приема пищи могут быть существенно разными. Состав

ЖК в ТГ, входящих в состав ХМ, в полной мере определен количеством ЖК и ТГ потребляемой пищи [7]. В лимфо- и кровотоке в ХМ при избытке мясной пищи всегда велико содержание экзогенных С16:0 пальмитиновой НЖК и мало ω -9 С18:1 олеиновой МЖК, много ω -6 С18:2 линолевой и малые количества, ω -3 С18:3 α -линоленовой и ω -6 С18:3-линоленовой ненасыщенных ЖК (ННЖК) в форме одноименных ТГ. После того как лимфа изливается в кровотоки, все ХМ из крови поглощаются только гепатоцитами путем апоЕ/В-48 эндоцитоза. АпоВ-48 - ранний в филогенезе апо, по сути, половина более поздно формируемого апоВ-100. В структуре апоВ-48 нет домена-лиганда; его в ХМ на кооперативных началах формирует апоЕ (фенотип Е3/Е3), апоЕ/В-48 лиганд. Одновременно гепатоциты, выставляя на плазматическую мембрану апоЕ/В-48 рецепторы, активно поглощают все разные ХМ.

После поглощения ХМ лизосомы гепатоцитов осуществляют полный протеолиз апоЕ, апоВ-48, а также гидролиз всех ТГ с образованием спирта глицерина и трех неэтерифицированных ЖК. Гепатоциты далее оптимизируют ЖК, окисляя в органеллах (в пероксисомах) афизиологичные ЖК пищи. Разновидностями ЖК, окисляемых пероксисомами, являются: 1) ЖК с нечетным числом атомов углерода; 2) ЖК с разветвленными цепями атомов углерода; 3) дикарбоновые ЖК; 4) ЖК с 5-6-членными кольцами в цепи; 5) очень длинноцепочечные ЖК С24 и более; 6) тио-ЖК с атомами серы (S) в цепи. Далее гепатоциты ресинтезируют оптимизированные ЖК с глицерином в состав пальмитиновых, олеиновых и линолевых ТГ. После этого апоВ-100 структурирует оптимизированные ТГ, секретировав пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП; происходит это пропорционально содержанию их в пище. Каждый ЛПОНП содержит около 3 тыс. молекул ТГ и около 9 тыс. этерифицированных ЖК. Все ЛПОНП гепатоциты секретируют в кровотоки.

Гидратированная плотность и размеры секретированных гепатоцитами в кровотоки ЛПОНП различны, что определяется: а) длиной ЖК, которые этерифицированы в ТГ и содержат ЛПОНП; б) температурой плавления ТГ, которые структурированы в ЛПОНП; в) конфигурацией и плотностью упаковки ЖК в пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП и г) количеством ХС в пище и в полярном монослое из ФХ + полярный ХС. В ЛПОНП монослой покрывает массу ТГ, которые в ЛПОНП структурировал апоВ-100.

ЛПОНП, сформированные из одинаковых ТГ, имеют, по сравнению с ХМ, меньшие размеры, большее количество белка (апоВ-100 вместо апоВ-48) и бо-

лее высокую гидратированную плотность. Самые малые размеры и наибольшую плотность имеют пальмитиновые ЛПНП. Это определяется тем, что в них ТГ содержат С16 ЖК и низкое число ДС. Чем меньше ДС ЖК содержится в триглицеридах, тем более плотна их упаковка. Определено это тем, что по каждой ДС цепь ЖК стабильно изогнута; чем больше изгибов, тем менее плотно упакованы ТГ в структуре ЛПОНП. На ступенях филогенеза наиболее ранней ЖК является пальмитиновая НЖК, одноименные ТГ и ЛПОНП. Позднее в филогенезе произошло формирование линолевых и линоленовых ЖК, ТГ, ЛПОНП и ЛПНП. На еще более поздних этапах в составе ЛПОНП стала доминировать олеиновая МЖК, одноименные ТГ и олеиновые ЛПОНП; присутствие олеиновых ЛПНП в крови нефизиологично.

Секретированные гепатоцитами ЛПОНП не имеют активного апоВ-100 лиганда; все они функционально перегружены ТГ и являются прелигандными. В олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП апоВ-100 лиганд окажется на поверхности ЛП после действия постгепариновой ЛПЛ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП, а в линолевых и линоленовых ЛПОНП – при активности иной липазы – печеночной глицеролгидролазы (ГЛГ). При этом во всех ЛПОНП произойдет: а) гидролиз части ТГ; б) все ЛПОНП→ЛПНП увеличат гидратированную плотность и в) при оптимальной конформации апоВ-100 примут единственно активную конформацию, выставляя на плазматическую мембрану ЛПНП активный апоВ-100 рецептор.

Клетки поглощают все ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. В крови, при переносе к клеткам НЖК, МЖК, ННЖК и даже ПНЖК, количество сформированных ЛПНП равно числу секретированных гепатоцитами ЛПОНП [8].

В энтероцитах после всасывания ими ПНЖК и этерификации с глицерином в ФЛ (ФХ и аминоксфолипиды), апоА-I структурирует их в ЛПВП. Клетки из состава ЛПВП могут поглощать ПНЖК в форме ФЛ; происходит это пассивно, путем перэтерификации между ФЛ наружного монослоя клеточной мембраны и ФЛ в ЛПВП. Позже на ступенях филогенеза сформировалось и активное поглощение клетками ПНЖК. Проходило это не в форме полярных эфиров с глицерином, а в неполярных липидах, в полиеновых эфирах холестерина (поли-ЭХС). Для этого в кровотоке в ЛПВП, при действии аминоксфолипидхолестерин ацилтрансферазы происходит перэтерификация ПНЖК из ФЛ, из полярных эфиров с глицерином в неполярные полиеновые эфиры со спиртом ХС (поли-ЭХС).

Далее, белок, переносящий ПНЖК в форме неполярных поли-ЭХС (БППЭХ), формирует в крови

тройственные ассоциаты ЛПВП+БППЭХ+линолевые ЛПОНП. При этом ПНЖК в форме поли-ЭХС по градиенту гидрофобности переходят из ЛПВП физиологично в линолевые ЛПНП; затем все клетки активно поглощают линолевые ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Так у травоядных (Herbivore) сформировалось активное поглощение клетками ПНЖК по пути: энтероциты → ЛПВП → переэтерификация ПНЖК из ФЛ в поли-ЭХС → действие БППЭХ и переход поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз линолевых ЛПНП. Одновременно плотоядные (Carnivore) сформировали более короткий вариант поглощения клетками ПНЖК; в нем не задействованы: а) БППЭХ; б) нет линолевых ЛПНП и в) апоВ-100 эндоцитоза. Перенос ПНЖК происходит по пути: энтероциты, ЛПВП → переэтерификация ПНЖК из ФЛ в поли-ЭХС → ассоциация апоЕ с ЛПВП и апоЕ/А-1 эндоцитоз ЛПВП. В силу различия переноса и поглощения клетками ПНЖК у плотоядных крыс, в отличие от травоядных кроликов, не удается воспроизвести атеросклероз и атероматоз на модели экзогенной гиперхолестеринемии. Для того чтобы воспроизвести атеросклероз и атероматоз необходимо «выбить» у крыс ген апоЕ и этим блокировать поглощение клетками ПНЖК [9].

Биологическая роль и диагностическое значение апоС-III. Остаются реальными и высказанные нами ранее представления, что постгепариновая ЛПЛ и кофактор апоС-II активируют гидролиз только поздних в филогенезе олеиновых, пальмитиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП [10]. В то время как гидролиз более ранних в филогенезе линолевых и линоленовых ТГ в ЛПОНП активирует иной фермент – печеночную ГЛГ и кофактор апоС-III. Гидролаза и апоС-III сформировались на ступенях филогенеза раньше постгепариновой ЛПЛ (липопротеинлипаза) и апоС-II. Когда действие этой ЛПЛ и апоС-II блокировано *in vivo* по причине неоптимального субстрата (пальмитиновых ТГ), формируется ретенционная ГЛП (гиперлипопротеинемия), происходит активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Экспрессия синтеза печеночной ГЛГ и ее кофактора апоС-III, мы полагаем, компенсаторно возрастает с целью нормализовать гидролиз олеиновых, пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП и восстановить нарушенный перенос и поглощение клетками ЛПОНП, ТГ и ЖК.

В то же время многие авторы рассматривают апоС-III чуть ли не как функциональный ингибитор липолиза ТГ в ЛПОНП [11]; полагают, что апоС-III является функциональным блокатором поглощения клетками ЖК в форме ТГ в составе ЛПОНП. Представления о функции физиологичных ингибиторов на путях переноса и поглощения клетками ЖК, мы не

считаем реальными; подобные представления равносильны мнению о функциональной атрезии пищевода. Наиболее малыми, плотными, химически инертными, самым неоптимальным субстратом для гидролиза ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ и апоС-II являются пальмитиновые ЛПНП [12].

Гидролиз позиционных форм ТГ, превращение ЛПОНП→ЛПНП и ХС-ЛПНП. С наиболее высокой константой скорости реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует позиционные формы ТГ как олеил-олеил-олеат глицерол (ООО); менее эффективно осуществим липолиз таких ТГ как пальмитоил-олеил-олеат (ПОО) и с низкой скоростью реакции гидролизу подвержены такие позиционные изоформы ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП). Позиционные формы ТГ такие, как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), постгепариновая ЛПЛ не гидролизует вообще. Чем больше *in vivo* формируется ТГ (как ПОП), тем медленнее происходит липолиз в пальмитиновых и в олеиновых ЛПОНП, тем дольше они циркулируют в крови, медленнее поглощаются клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза, более выражена и продолжительна ГЛП после приема пищи. Из пальмитиновых ЛПОНП и олеиновых ЛПОНП, содержащих много ТГ таких, как ПОП, в крови чаще формируются безлигандные ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут поглощаться клетками. В крови они-то и являются основой формирования оседлыми макрофагами (в большей мере моноцитами гематогенного происхождения) атероматозной массы в интима артерий. Какие же экзогенные и эндогенные факторы регулируют гидролиз ТГ?

Если расставить все пальмитиновые и олеиновые формы ТГ в порядке возрастания скорости гидролиза как субстратов при действии стандартизованной постгепариновой ЛПЛ, образуется последовательность:

ППП - ППО - ОПП - ОПО - ПОП - ПОО - ООП - ООО.

Если потребляемую пациентом пищу охарактеризовать как «сдвиг вправо», профилактика атеросклероза и атероматоза будет успешной. И чем больше реализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии будет соответствовать сдвигу влево, тем выше риск становления атеросклероза и атероматоза, короче время до возникновения симптомов ишемической болезни сердца (ИБС), поражения атероматозом коронарных артерий и инцидентов инфаркта миокарда [13].

Экзогенными факторами ГЛП наиболее часто является пища, богатая пальмитиновой ЖК; наиболее афизиологичной пищей является говядина, в которой содержание пальмитиновой ЖК достигает 60%. Хотя в sn-2 ТГ говядины чаще этерифицирована паль-

митиновая НЖК, в меньшей мере — олеиновая МЖК, в sn-1 и sn-3 наиболее часто этерифицирована пальмитиновая ЖК. То же можно видеть и в коровьем молоке, сливках, сметане и в сырах, в которых, в отличие от говядины, в sn-2 ТГ этерифицирована пальмитиновая ЖК. Однако уже в энтероцитах и окончательно в гепатоцитах при реакции изомеризации пальмитиновую ЖК в sn-2 замещает олеиновая МЖК, а пальмитиновая НЖК перемещается в sn-3, формируя позиционные формы ТГ как ПОП- явно не физиологичный субстрат для липолиза [14].

Вторым фактором формирования ТГ как ПОП является избыток в пище углеводов, которые гепатоциты в целях депонирования в адипоцитах превращают в пальмитиновую ЖК; формально пальмитиновую ЖК мы рассматриваем как «гидрофобную форму» глюкозы, оптимальную для депонирования в жировых клетках. С аутокринного уровня *in vivo* клетки используют глюкозу для синтеза пальмитиновой ЖК в цикле Кноппа-Линена без образования более коротких НЖК. Физиологично *in vivo* клетки не синтезируют ТГ как ППП; температура плавления их столь высока (более 70°С), что при 36,6° *in vivo* в биохимические реакции они не вступают [15].

Инсулин, метаболизм ЖК, обеспечение клеток энергией, кинетические параметры функции локомоции. С позиций филогенетической теории общей патологии, биологическая роль позднего в филогенезе инсулина *in vivo*, состоит в регуляции метаболизма *in vivo* ЖК и только опосредованно — метаболизма глюкозы. Инсулин изменяет параметры метаболизма двух ЖК — пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК; содержание их *in vivo* наиболее высоко. Две ЖК — пальмитиновая НЖК и олеиновой МЖК являются основными субстратами для выработки энергии (синтеза АТФ), для реализации биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатой скелетной мускулатуры.

Пальмитиновую НЖК характеризует следующее.

1. В пальмитиновой С16:0 НЖК нет ДС; она в малой мере вступает в физико-химические и биохимические реакции и формирует плотную упаковку [16].

2. Митохондрии с трудом переносят пальмитиновую НЖК через внутреннюю мембрану органелл и медленно окисляют ее в матриксе, нарабатывая малые, порой не оптимальные для конкретной ситуации, количества АТФ с низкой производительностью [17, 18].

3. Пальмитиновые ТГ медленно гидролизуются постепариновой ЛПЛ + апоС-II в крови в составе одноименных ЛПОНП В крови при этом образуются безлигандные, пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП (большие эндогенные флогогены), формируется ГЛП, которая

нарушает биологическую функцию эндоэкологии — «замусоривая» межклеточную среду афизиологичными ЛП.

4. Безлигандные пальмитиновые ЛПНП конкурентно блокируют поглощение клетками ПНЖК в физиологичных линолевых ЛПНП, в форме поли-ЭХС (ПНЖК этерифицированных спиртом ХС) путем апоВ-100 эндоцитоза; это формирует дефицит ПНЖК *in vivo* во всех клетках. Почти 30 лет мы рассматриваем атеросклероз как дефицит в клетках ПНЖК и компенсаторный синтез афизиологичных эйкозаноидов первой группы [19]. Происходит это при реализации функции трофологии, реакции экзотрофии, что одновременно формирует и нарушение функции эндоэкологии — «чистоты» межклеточной среды *in vivo*.

5. Депонированные в инсулиннезависимых висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника и в инсулинзависимых подкожных адипоцитах (ИПА) пальмитиновые ТГ с низкой константой скорости реакции гидролизуются и освобождаются в кровоток гормонзависимой липазой. Это не в полной мере удовлетворяет потребности клеток в субстратах энергии в период реализации биологической реакции эндотрофии, вне приема пищи [20].

6. Миллионы лет *in vivo* (до синтеза инсулина) доминировал оптимальный, но потенциально малоэффективный, пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и выработки клетками энергии. При этом митохондрии окисляют в матриксе, главным образом, С16:0 пальмитиновую НЖК; поглощают они ее целиком при действии транспортера — карнитинпальмитоил-ацил-трансферазы при переносе через внутреннюю мембрану митохондрий и гидролизуют НЖК в матриксе. Далее митохондрии метаболизируют в цикле Кребса ацетил-КоА, образованный из НЖК и МЖК, но не из ННЖК, тем более ПНЖК.

Миллионы лет, пока клетки не начали реализовать биологическую функцию локомоции, образованного митохондриями количества АТФ при окислении пальмитиновой НЖК, было, как мы полагаем, достаточно. Становление функции локомоции, движения за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов потребовало больше энергии и нарабатываемой *in vivo* энергии стало явно недостаточно. По этой причине среди регуляторов метаболизма *in vivo* ЖК на первом месте оказался вновь синтезированный, поздний в филогенезе, гуморальный медиатор инсулин. Его постоянно синтезируют β-клетки поджелудочной железы; секретируют же клетки инсулин только при реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) во время и после приема пищи.

Биологическое предназначение инсулина — обеспечение субстратами для выработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции. Для этого инсулин экспрессировал следующее:

- инициировал образование *in vivo* новых, функционально разных клеток, таких как а) пул поперечнополосатых, скелетных миоцитов; б) синцитий кардиомиоцитов; в) перипортальные гепатоциты; г) ИПА и д) оседлые макрофаги в печени — клетки Купфера. Все они формируют и представляют на плазматической мембране: 1) рецепторы к инсулину; 2) ферментную систему передачи сигнала от рецептора на плазматической мембране к исполнительным органеллам цитоплазмы и 3) инсулинзависимые, более производительные транспортеры глюкозы ГЛЮТ 4. Более ранний в филогенезе, пул ВЖК сальника остался к действию инсулина нечувствительным. ВЖК сальника к активным рецепторам к инсулину не имеют [21].

Прямого отношения к регуляции *in vivo* метаболизма глюкозы, функции гомеостаза, инсулин не имеет. Миллионы лет до инсулина активацию поглощения клетками глюкозы инициировала гипергликемия межклеточной среды. Состояние же гипогликемии купировала секреция глюкагона α -клетками островков Лангерганса и активация гидролиза гликогена (гликогенолиза) только в гепатоцитах; формирование этих процессов завершилось задолго до синтеза *in vivo* и реализации функции инсулина. При этом освобождение в кровотоке глюкозы в процессе компенсации состояния гипогликемии осуществляют более ранние в филогенезе гепатоциты, за счет накопленного ими гликогена, но не поздние в филогенезе скелетные миоциты и кардиомиоциты.

2. При действии инсулина завершено формирование замкнутой системы кровообращения и проксимального отдела артериального русла, артерий эластического типа. Сформировать функцию локомоции без замкнутой системы кровообращения, без сердца как центрального насоса в проксимальном отделе артериального русла, как и без миллионов артериол мышечного типа (локальных перистальтических насосов) в дистальном отделе артериального русла, невозможно.

3. На ранних ступенях филогенеза, миллионами лет жившие в океане только анаэробы Археи, для обеспечения клеток энергией метаболизировали ацетат, ацетоацетат, кетонные тела и короткоцепочечные ЖК. В глубинах океана без света солнца гетеротрофы Археи миллионы лет глюкозу не синтезировали. После исторического симбиотического слияния в филогенезе автотрофов и гетеротрофов, образованные симбионты из межклеточной среды не поглощают глюкозу, если возможно поглощать ЖК [22]. Чтобы клетки *in vi-*

vo начали поглощать глюкозу, их надо лишить возможности поглощать ЖК в форме НЭЖК. К тому же механизмы поглощения клетками ЖК куда более совершенны, чем поглощение клетками глюкозы, даже при действии поздних в филогенезе, зависимых от инсулина транспортеров ГЛЮТ4.

Инсулин, для того, чтобы активировать поглощение клетками глюкозы из межклеточной среды: а) блокирует липолиз в ИПА; б) понижает секрецию и содержание в крови неэтерифицированных, полярных ЖК (НЭЖК) в ассоциации с альбумином и в) вынуждает клетки набирать необходимой энергии для поглощения глюкозы. И пока содержание в плазме крови НЭЖК не станет физиологично сниженным, клетки не начнут поглощать глюкозу. Это, мы полагаем, и есть этиологический фактор сочетанного поглощения ЖК и глюкозы клетками, отработанный на ранних ступенях филогенеза.

4. Инсулин сформировал иной способ обеспечения скелетных миоцитов и кардиомиоцитов субстратами для выработки энергии. Все инсулиннезависимые клетки поглощают ЖК в форме ТГ в составе ЛП и запасают ТГ в цитоплазме в форме «капель» липидов, гидролизуют ТГ, и окисляют НЭЖК в митохондриях. По сути ранние в филогенезе клетки самостоятельно обеспечивают себя субстратами и энергией. Инсулин же инициировал «централизованное» обеспечение клеток субстратами для выработки энергии для скелетных миоцитов и кардиомиоцитов. Ни скелетные миоциты, ни синцитий кардиомиоцитов не поглощают МЖК+НЖК в форме ТГ в составе ЛП и не депонируют их в форме капель ТГ.

При реализации функции локомоции, при действии инсулина начато централизованное депонирование ЖК в форме ТГ в ИПА. После гидролиза ТГ при активации гормонзависимой липазы всеми липолитическими гормонами и освобождении в кровотоке ЖК в форме полярных НЭЖК, инсулинзависимые миоциты и кардиомиоциты поглощают только НЭЖК. Если же активное поглощение инсулинзависимыми миоцитами пальмитиновой НЖК превышает возможности митохондрий их поглощать, развивается диффузный липоидоз (опалесценция) цитоплазмы миоцитов без физиологичного образования капель липидов. При таком диффузном липоидозе цитоплазмы сократительная способность кардиомиоцитов понижается с развитием одновременно симптомов дилатационной кардиомиопатии [23].

5. На ступенях филогенеза, инсулин инициировал замену *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма ЖК, при котором митохондрии медленно поглощали и окисляли, главным образом, пальмитиновую НЖК,

на иной, максимально эффективный олеиновый вариант поглощения и окисления митохондриями олеиновой МЖК. Для этого инсулин экспрессировал новые ферментные системы, при действии которых гепатоциты всю синтезированную ими из экзогенной глюкозы *in situ de novo* пальмитиновую НЖК, тут же превращают в олеиновую МЖК. Экспрессированные инсулином 2 фермента - пальмитоил-КоА-элонгаза и стеарил-КоА-десатураза стали активировать две сопряженные биохимические реакции: эндогенно синтезированная С16:0 пальмитиновая НЖК → С18:0 стеариновая НЖК → ω-9 С18:1 олеиновая МЖК [24].

И если при окислении пальмитиновой НЖК митохондрии не могли потенциально, существенно усилить наработку АТФ, то при метаболизме олеиновой МЖК, как субстрата, количество нарабатываемого митохондриями АТФ определено только уровнем образования (поглощением клетками) олеиновой МЖК. Чем активнее действие инсулина *in vivo*, тем в большей мере количество олеиновой МЖК, этерифицированной в ТГ в ИПА, превышает долю эндогенной пальмитиновой НЖК, тем больше *in vivo* олеиновой ЖК, олеиновых ТГ и одноименных ЛПОНП секретируют гепатоциты. И при олеиновом варианте переноса ЖК в составе ЛПОНП, не образуются олеиновых ЛПНП; поэтому ХС-ЛПНП всегда низкий.

Основной причиной повышения ХС-ЛПНП, является; а) избыточное количество *in vivo* экзогенной (эндогенно синтезированной) пальмитиновой НЖК в форме пальмитиновых ТГ; б) формирование большого числа пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, которые в крови не формируют апоЕ/В-100 лиганд и их не могут поглотить клетки. В крови происходит накопление безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП и увеличение содержания преимущественно спирта ХС в полярном монослое пальмитиновых ЛПОНП-ЛПНП; это и есть ХС-ЛПНП.

б. Одновременно поздний в филогенезе инсулин лишен возможности превратить в гепатоцитах экзогенную пальмитиновую НЖК, которая поступает с пищей, в олеиновую МЖК. Метаболизм экзогенной пальмитиновой НЖК отработан на ступенях филогенеза миллионами лет ранее, чем свою функцию начал инсулин как регулятор метаболизма ЖК. Если поступление пальмитиновой НЖК с пищей велико, длительно, формируются последовательно: а) пальмитиновый вариант метаболизма ЖК; б) клинические симптомы афизиологического процесса – атеросклероза с ГЛП IIб типа и в) компенсаторное начало иного афизиологического процесса – атероматоза. Далее, развивается иной, компенсаторный, патогенетически связанный атероматоз интимы артерий эла-

стического типа. Что первично, атеросклероз ли, функциональная ли резистентность к инсулину или диабет первого типа при нарушении целостности структур, предстоит еще разобраться [25, 26].

Основная проблема пациентов с атеросклерозом, синдромом инсулинорезистентности (ИР) и ГЛП состоит, в первую очередь, не в том, что *in vivo* усилено происходит гликирование (гликозилирование) функционально важных протеинов и нарушение физико-химических свойства, и функциональной активности. Пациенты с синдромом ИР постоянно пребывают в состоянии пальмитинового варианта и дефицита энергии, которая столь необходима для реализации реакций метаболизма. Клетки *in vivo* при синдроме ИР не могут при необходимости, потенциально усилить наработку митохондриями АТФ и обеспечить реализацию биологической функции адаптации, реакции компенсации.

7. У травоядных животных инсулин инициировал: а) синтез биохимически активной олеиновой МЖК из эндогенной пальмитиновой НЖК, из экзогенной глюкозы; б) олеиновый вариант метаболизма ЖК и в) векторный перенос олеиновой НЖК к ИПА для реализации далее функции локомоции. Инсулин у травоядных инициировал новый, специфичный перенос олеиновой МЖК в форме олеиновых ТГ, в составе олеиновых ЛПОНП при поглощении их клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. У травоядных инсулин инициировал функционально короткий путь переноса, главным образом, олеиновой МЖК в межклеточной среде по пути: олеиновые, прелигандные ЛПОНП → лигандные ЛПОНП → апоЕ/В-100 эндоцитоз. При действии инсулина у травоядных физиологично образование олеиновых ЛПНП не происходит. Физиологичный уровень ХС-ЛПНП формируют, главным образом, линолевые ЛПНП за счет переноса ими поли-ЭХС, точнее ПНЖК этерифицированных спиртом ХС. В состав линолевых ЛПНП поли-ЭХС перешли из ЛПВП при действии БППЭХ.

Возвращаясь к экспериментам А.И. Игнатовского и позапрошлому столетию, важно понять: а) если травоядных кормить мясом с высоким содержанием в нем пальмитиновой НЖК, то б) специфичная система, предназначенная для переноса химически активной олеиновой МЖК, является явно не оптимальной для переноса малоактивной НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. При низких параметрах гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ формируются безлигандные пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП; они не образуют апоЕ/В-100 лиганд и их не поглощают клетки. В крови циркулирует много безлигандных пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП; они формируют ГЛП и вы-

сокий уровень ХС-ЛПНП, в первую очередь, за счет неэтерифицированного спирта ХС в полярном монослое ФХ+ХС пальмитиновых ЛПОНП.

При этом происходит формирование атеросклероза, а именно: а) ГЛП типа Пб; б) блокада поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе физиологических линолевых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза и в) нарушен синтез биологически активных эйкозаноидов. Формирование ГЛП, нарушение биологической функции эндоэкологии, «замусоривание» межклеточной среды большими эндогенными флогогенами являются причиной активации другого афизиологического процесса - атероматоза, удаления из циркуляции, сбора и утилизации пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП в интима артерий эластического и смешанного типов.

Формирование в филогенезе 3 вариантов переноса к клеткам ЖК в форме ТГ. В филогенезе, мы полагаем, биологическая роль инсулина состоит в том, что гормон: 1) обеспечил превращение на суше покинувших океан плотоядных (рыбоядных) животных в травоядные [27]; 2) обеспечил всем животным высокие кинетические параметры движения в биологической функции локомоции; 3) осуществил превращение *in vivo* мало эффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК с постоянным дефицитом энергии (АТФ), в потенциально высокоэффективный олеиновый метаболизм ЖК. Инсулин призван обеспечить субстратами для наработки энергии все клетки, которые реализуют биологическую функцию локомоции.

В филогенезе, мы полагаем, последовательно за миллионы лет, произошло формирование трех систем переноса к клеткам ЖК в форме неполярных ТГ в составе апоВ липопротеинов.

1. У плотоядных (Carnivore) в океане и на суше это путь превращений: энтероциты, апоЕ/В-48 ХМ→ гепатоциты→ апоВ-100 ЛПОНП→ ЛПНП→ апоВ-100 эндоцитоз.

2. У травоядных (Herbivore), до становления функции инсулина, это перенос химически мало активной пальмитиновой НЖК по пути: гепатоциты→ пальмитиновые ЛПОНП→ ЛПНП→ апоВ-100 поглощение всеми клетками.

3. У травоядных (Herbivore) при действии инсулина, перенос химически активной олеиновой МЖК является наиболее коротким и происходит по пути: гепатоциты→ олеиновые ЛПОНП→ апоЕ/В-100 эндоцитоз только клетками имеющими рецепторы к инсулину.

Если оценить варианты переноса ЖК на рассмотренных ступенях филогенеза, можно понять, почему система переноса олеиновой НЖК в олеиновые ЛПОНП не может переносить пальмитиновые ЛПОНП

с иными физико-химическими свойствами. В инсулинзависимой системе переноса олеиновой МЖК, ТГ задействованы только ЛПОНП и нет ЛПНП. При избытке мясной (плотоядной) пищи и содержащейся в ней пальмитиновой НЖК, клетки не поглощают безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, путем апоЕ/В-100 эндоцитоза; физиологично их нет. При избытке мясной пищи и пальмитиновой НЖК, перенос в апоВ-100 ЛП избытка ТГ происходит так, как это было миллионы лет до появления в филогенезе и начала действия инсулина [28, 29]. Важно понять, что при формировании в филогенезе травоядных, из переноса к клеткам ЖК в ЛП, вначале были исключены ХМ, а позднее и ЛПНП. У травоядного человека в норме перенос к клеткам эндогенной олеиновой МЖК, олеиновых ТГ осуществляют только олеиновые ЛПОНП.

У травоядных при синтезе гепатоцитами из глюкозы в основном олеиновой МЖК, олеиновых ТГ и олеиновых ЛПОНП, в кровотоке физиологично образуется минимальное количество ЛПНП; все олеиновые, лигандные ЛПОНП поглощаются инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. В крови образуются, главным образом, линолевые ЛПНП; переносят они к клеткам ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС и остаточное количество пальмитиновых ЛПНП. Чем больше филогенетически травоядный *Homo sapiens* потребляет мясную пищу, тем выше содержание в крови пальмитиновых ТГ, пальмитиновых, безлигандных, афизиологичных ЛПОНП→ЛПНП; они то и определяют афизиологичные величины ХС-ЛПНП [30].

Безлигандные пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП, которые не могут поглощать клетки путем инсулинзависимого апоЕ/В-100 эндоцитоза, становятся субстратом атероматоза в интима артерий. Именно пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП объединяют 2 афизиологичных процесса - атеросклероза и атероматоза, нарушение биологических функций трофологии и эндоэкологии. При атеросклерозе как афизиологичном процессе, образуются пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП: атероматоз – процесс удаления их из кровотока как безлигандных пальмитиновых ЛП. Происходит это не в полной мере физиологично, точнее совсем афизиологично. Именно пальмитиновые ЛПОНП→ЛПНП индуцируют атероматоз в интима артерий эластического типа. Избыток в пище пальмитиновой НЖК – основная причина липидоза клеток, зависимых от инсулина: скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β-клеток островков [31].

Homo sapiens – в филогенезе вид травоядный. Согласно всем особенностям анатомических структур и ак-

тивности функциональных систем *in vivo*, вид *Homo sapiens* на ступенях филогенеза, на суше до становления системы инсулина, сформировался как травоядный. В то же время, ранние предки человека были плотоядными, рыбающими. При жизни на суше основную роль в превращении предков человека в травоядный вид обеспечило регуляторное действие инсулина. К. Линней, формируя бинарную номенклатуру видов животных, охарактеризовал *Homo sapiens* еще более узко, как плодоядный вид.

За миллионы лет жизни на суше система инсулина превратила далеких предшественников человека из плотоядных (рыбоядных) в травоядные. Если основным субстратом для выработки энергии у плотоядных являются экзогенные ЖК, преимущественно пальмитиновая НЖК, то у травоядных основным экзогенным субстратом пищи является глюкоза. Однако если ЖК можно окислить в митохондриях, депонировать в цитоплазме клеток в форме ТГ, то с более поздней в филогенезе глюкозой поступить подобным образом возможности нет.

1. У плотоядных началом переноса к клеткам эндогенных ЖК являются энтероциты; перенос ЖК к клеткам в форме пальмитиновых ТГ в составе ЛП многоэтапный и длительный [32]. У травоядных роль энтероцитов стала меньше; лишь незначительное число ХМ является транспортной формой экзогенных ЖК в течение короткой реакции экзотрофии вскоре после приема пищи. В физиологических условиях у человека ХМ в плазме крови натошак нет.

2. У плотоядных основное количество ЖК в гепатоцитах, которые они поглощают в составе ХМ при апоЕ/В-48 эндоцитозе, составляют экзогенные ЖК. Их необходимо оптимизировать, окисляя в пероксиосомах. У травоядных и человека основное количество ЖК *in vivo* составляют эндогенно синтезированные ЖК. Образовали их гепатоциты *in situ de novo* из экзогенной глюкозы.

В биологической реакции экзотрофии у травоядных при выраженной гипергликемии, инициированной энтероцитами, всасывании экзогенной глюкозы, инсулин: а) инициирует выставление на мембрану инсулинзависимых клеток дополнительного числа GLUT4; б) ингибирует липолиз, блокируя активность гормонзависимой липазы в инсулинзависимых подкожных адипоцитах. При гипергликемии и сниженном содержании НЭЖК, клетки быстро поглощают экзогенную глюкозу. Лишь небольшие количества ее гепатоциты депонируют в форме гидрофильного гликогена; основную же массу глюкозы клетки используют в синтезе *in situ de novo* эндогенной пальмитиновой НЖК. Это дало нам основание формально имено-

вать пальмитиновую НЖК *in vivo* как «гидрофобную» форму глюкозы [33].

Пальмитиновую НЖК можно, хотя и не быстро, но: а) окислить в матриксе митохондрий; б) депонировать в клетках в пальмитиновых ТГ. В то же время, в биологической реакции эндотрофии («внутреннего» питания) пальмитиновые ТГ не столь просто гидролизуют и вывести пальмитиновую НЖК в межклеточную среду в форме НЭЖК. Активация инсулином поглощения клетками глюкозы — один из этапов реализации функции локомоции. Инсулин стремится запастись как м

ожно больше МЖК для выработки скелетными миоцитами и кардиомиоцитами оптимального количества макроэргического АТФ.

Инсулин и формирование типов ГЛП. Диагностическое значение метода зонального электрофореза ЛП в одной из поддерживающих сред (чаще в геле агарозы) позволяет дифференцировать: а) фенотипы ГЛП — как следствие генетических нарушений метаболизма [34, 35] и б) типы ГЛП [36, 37], которые являются результатом эпигенетических нарушений, в первую очередь, питания, функции трофологии, реакции экзотрофии, внешнего питания. Электрофорез ЛП, мы полагаем, достоверно отражает три сформированные на ступенях филогенеза варианта переноса к клеткам ЖК, в первую очередь, НЖК и МЖК. У плотоядных перенос к клеткам НЖК+МЖК отражает ГЛП типа V, при этом задействованы ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. У травоядных до формирования инсулина, перенос к клеткам НЖК+МЖК соответствует ГЛП типа Пб; в нем задействованы ЛПОНП и ЛПНП. У травоядных и человека при активной индукции инсулином олеинового варианта метаболизма ЖК, при нормолипидемии и нормальной электрофореграмме ЛП, МЖК к клеткам переносят только олеиновые ЛПОНП.

Физиологическая система ЛП у травоядного в филогенезе человека при оптимальном питании отражена на **рисунке**. Эта фореграмма ЛП сыворотки крови, в плане диагностики, отражает: а) оптимальную реализацию пациентом функции трофологии (питания); б) высокую регуляторную активность инсулина *in vivo* и в) реализацию *in vivo* олеинового варианта метаболизма ЖК. Такой фореграмме соответствует физиологическое содержание в плазме крови ТГ, спирта ХС, ХС-ЛПНП и полярных НЭЖК в ассоциации с липидпереносящим белком альбумином.

Нарушение филогенетически травоядным пациентом биологической функции трофологии, потребление избытка плотоядной (мясной) пищи - афизиологическая индукция субстратом, инициирует *in vivo* перенос ЖК как это происходило в филогенезе при

отсутствии инсулина; этот перенос отражает ГЛП типа IIб. От физиологического состояния нормы, ГЛП типа IIб на фореграмме отличает только наличие полосы β-ЛП, увеличение содержания ЛПНП в плазме крови. Эта фореграмма ЛП в плане диагностики отражает: а) афизиологичную реализацию функции питания; б) доминирования *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма ЖК и в) наличие синдрома ИР. Этот тип ГЛП обычно сопровождается повышенное содержание в крови ТГ, спирта ХС, ХС-ЛПНП, гипергликемия, высокая концентрация в плазме крови НЭЖК и умеренное формирование 2 афизиологичных процессов – атеросклероза и атероматоза.

Если афизиологичное питание травоядного человека приближается к плотоядному, перенос в ЛП избыточного количества пальмитиновой кислоты отражает формирование ГЛП типа V; по сути, у человека формируется ранний в филогенезе перенос МЖК+НЖК в апоВ ЛП, характерный для плотоядных.

Избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК и одновременно углеводов характерно для любителей пива. В странах Европы для купирования ГЛП типа V пациентов порой помещают в клинику, именуя ГЛП V типа как «пивной» тип. Формирование ГЛП типа V указывает, что отправной точкой переноса к клет-

кам НЖК+МЖК становятся энтероциты, как это происходит у плотоядных.

От ГЛП типа IIб тип V отличается (помимо высокого уровня β-ЛП) постоянно высоким содержанием в плазме крови ХМ. Формируют ХМ энтероциты тонкого кишечника из экзогенных ЖК; в составе ХМ доминирует пальмитиновая НЖК и пальмитиновые ТГ. Высокому содержанию ГЛП типа V на фореграмме ЛП клинически и лабораторно соответствуют высокая гипертриглицеридемия, гиперперхолестеринемия, высокий ХС-ЛПНП, молочный цвет сыворотки крови, высокая гипергликемия, гиперинсулинемия, повышенный уровень НЭЖК, нарушения функции соматических органов, развитие полиорганных нарушений, активное формирование двух последовательных, разных афизиологичных процессов: атеросклероза и атероматоза.

Можно обоснованно говорить, что классификация ГЛП по Д. Фредриксону включает 3 генетически обусловленных фенотипа (ГЛП фенотип I, фенотип IIа и фенотип III) [38] и 3 эпигенетически обусловленных типа ГЛП (соответствующих состоянию нормы, ГЛП типа IIб и ГЛП типа V) [39]. Важным является уточнение, что при формировании врожденной ГЛП фенотипа I, в плазме крови происходит накопление не апоВ-48 ХМ, а ассоциатов апоВ-100 олеиновых ЛПОНП. При потреблении травоядным человеком явно излишнего количества животной пищи, в плазме крови последовательно можно отметить повышение, в первую очередь, ТГ, спирта ХС, далее ХС-ЛПНП, НЭЖК, формирование гипергликемии и гиперинсулинемии. Повышению концентрации ХС-ЛПНП всегда предшествует гипертриглицеридемия, формирование же гипергликемии опережает повышение в плазме крови НЭЖК+альбумин. Наличие гипертриглицеридемии и повышение ХС-ЛПНП являются предшественниками гипергликемии и гиперинсулинемии. Формирование атеросклероза при поедании травоядными и человеком мясной пищи всегда первично, синдром ИР всегда вторичен. Атеросклероз как дефицит в клетках ПНЖК и формирование пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП всегда первичны по отношению к синдрому ИР и атероматозу [40, 41].

Мы полагаем, что типирование ГЛП методом зонального электрофореза ЛП отражает отработанную в филогенезе готовность функции трофологии *in vivo* воспринять индукцию разными субстратами, используя для этого 3 варианта, сформированные на ступенях филогенеза. Всеядным *Homo sapiens* не является; биологически это невозможно. Однако человек, используя биологическую функцию адаптации, может реализовать ранние в филогенезе системы переноса к клеткам ЖК: а) оптимальную для человека систему травоядных с активной функцией инсулина; б) менее желаемую систе-

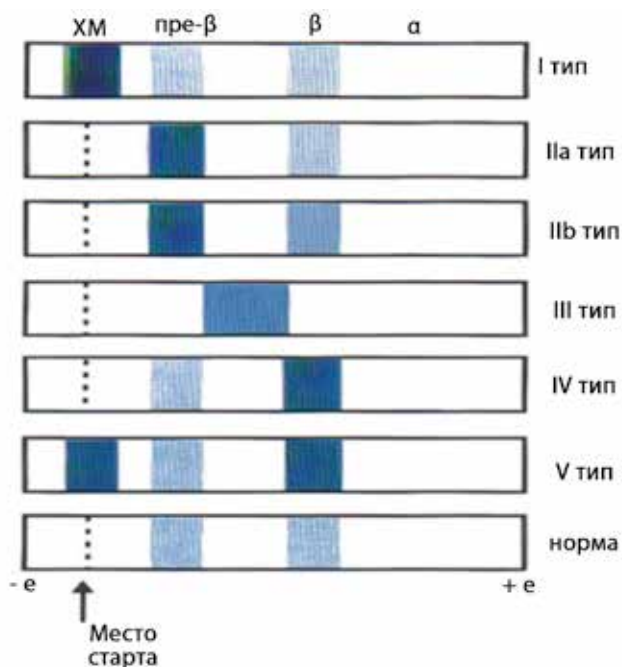


Схема фенотипов (типов) ГЛП согласно Д. Фредриксона на основании электрофореза ЛП в геле агарозы.

му травоядных при блокаде (отсутствии) инсулина и в совсем уж афизиологичную систему переноса ЖК у плотоядных. Это является наглядным примером биологической закономерности Геккеля как единение биологических процессов в онто- и филогенезе, что, правда, не всегда приводит к оптимальному результату [42]. Для профилактики всех 7 метаболических пандемий необходимо соблюдать все ограничения, которые сформировались на ступенях филогенеза. Атеросклероз и атероматоз — 2 разных патологических процесса со своей этиологией и патогенезом, это нарушение разных биологических функций, однако приемы профилактики являются едиными. Атероматоз - логичное, компенсаторное следствие атеросклероза.

Основы первичной профилактики атеросклероза и атероматоза. Решающим условием эволюции, превращения плотоядных в травоядные явилось биологическое действие инсулина. И если в филогенезе до инсулина все клетки из ацетил-КоА синтезировали только пальмитиновую НЖК, при действии инсулина синтез ЖК продлен на 2 биохимические реакции; удлинения цепи пальмитиновой НЖК на 2 атома углерода, на один ацетил-КоА: С16:0 пальмитиновая НЖК → С18:0 стеариновая НЖК → ω-9 С18:1 олеиновая МЖК.

Нежелание пациентов потреблять плотоядную (рыбоядную) пищу и морепродукты является афизиологичным [43]. Миллионами лет при жизни в океанах прародители человека были рыбоядными. В наследство от этого времени виду *Homo sapiens* досталось то, что: а) все животные клетки из ацетил-КоА синтезируют пальмитиновую НЖК; б) биологические функции и реакции *in vivo* постоянно регулируют гуморальные медиаторы - эйкозаноиды. Все клетки синтезируют их из экзогенных ПНЖК, из рыбьего жира [44]. К тому же, травоядные вскармливают новорожденных плотоядной пищей, материнским молоком — пальмитиновым, насыщенным животным жиром.

Жиры молока это пальмитиновый, насыщенный, животный жир; сливочным маслом мы называет его вне всех оснований. Врачи рекомендуют в пищу животный, пальмитиновый жир и не одобряют потребление растительного, олеинового, пальмового масла. С позиций биологии, профилактики атеросклероза и атероматоза, растительное масло для взрослых лучше любого животного жира. Отказ от потребления рыбы, алиментарный дефицит в пище эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК неотвратимо способствует формированию атеросклероза [45]. Можно обоснованно полгать, что атеросклероз формируется *in vivo* зависимо от дефицита в клетках ω-3 ПНЖК. Атероматоз же в интима артерий активирован параллельно избытку в пище травоядных животных мяса с высоким

содержанием пальмитиновой НЖК, спирта ХС в пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП (ХС-ЛПНП). ХС-ЛПНП — тест перегрузки физиологичной системы олеиновых ЛПОНП пальмитиновой НЖК. Считать же вегетарианскую пищу физиологичной нет оснований; пища, в которой нет ω-3 и ω-6 ПНЖК - явно афизиологична.

Экзогенная гиперхолестеринемия в экспериментах С.С. Халатова и Н.Н. Аничкова - частный случай биологической закономерности: травоядное животное — кролик, плотоядная пища — спирт ХС. Воспроизвести же на модели экзогенной гиперхолестеринемии атеросклероз и атероматоз аорты у плотоядных крыс не получается. Травоядному в филогенезе человеку можно сверять свое питание с данными, которые приведены в Библии, в притче о Святом Петре. При каждом злоупотреблении травоядным человеком плотоядной пищей и С16:0 пальмитиновой НЖК, на уровне инсулинзависимых, поздних в филогенезе ЛПОНП формируется специфичный *locus minoris resistentia* на уровне формирования пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП.

Поскольку утилизацию пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП в интима артерий осуществляют не полифункциональные оседлые макрофаги интимы, а в большой мере функционально ограниченные моноциты гематогенного происхождения, при реализации ими биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления, формируется атероматоз интимы в проксимальном отделе артериального русла. В проспективных клинических протоколах показано, что сумма НЖК, в первую очередь пальмитиновая НЖК, но не ННЖК и не количество углеводов, определяют риск ИБС. Олеиновая МЖК предотвращает действие избытка пальмитиновой НЖК, нарушение функции митохондрий при формировании синдрома ИР.

Атеросклероз — перенос в крови травоядных, в поздних в филогенезе ЛПОНП не синтезированной из глюкозы олеиновой МЖК, а экзогенной пальмитиновой НЖК, что характерно для плотоядных, для мясоедов. Этиологическими факторами атеросклероза являются: а) избыточное, афизиологичное потребление травоядным видом *Homo sapiens* плотоядной (животной) пищи и б) низкие параметры участия пальмитиновой НЖК в биохимических реакциях *in vivo*, по сравнению с высокими параметрами, которыми обладает олеиновая МЖК.

Атероматоз — катаболизм (утилизация) тех пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, которые не смогли поглотить клетки со всеми переносимыми ими ПНЖК а форме поли-ЭХС. Сбор и утилизация ПНЖК проходит в интима артерий; только частичный катаболизм поли-ЭХС при действии моноцитов гематогенного происхождения формирует атероматозные отложения липидов (бляшки), стенозирование артерий эластиче-

ского типа, с клинической картиной ИБС и ишемии мозга. Если в пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП повышено содержание ТГ, в интиме происходит формирование атероматоза и атеротромбоза; это образование «мягких» бляшек, которые содержат много ТГ и подвержены разрыву наиболее часто.

В филогенезе (единный анамнез всего живого) низкая химическая активность пальмитиновой НЖК и высокие параметры химической активности олеиновой НЖК - основной этиологический фактор 2 афизиологических процессов – атеросклероза и атероматоза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [2]. Согласно филогенетической теории общей патологии, нарушение физиологического действия инсулина (синдром ИР) важно в патогенезе атеросклероза при нарушении функций трофологии (питания), реакции экзотрофии, функций гомеостаза, адаптации и эндоэкологии. И в этих неблагоприятных для метаболизма ситуациях, соблюдение оптимальной диеты является единственным эффективным способом предотвратить осложнения атеросклероза и атероматоза артерий эластического типа. Иного в филогенезе нам не дано; важно помнить – Homo sapiens в филогенезе, по натуре, травоядный [46]. Этому и надо настоятельно следовать.

Литература

1. Титов В.Н. Структура апоА-1 липопротеинов высокой плотности. *Биохимия*. 1997; 62(1): 3 – 19.
2. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.; ИНФРА-М. 2017.
3. Wang J., Ban M.R., Kennedy B.A., Anand S., Yusuf S., Huff M.W., Pollex R.L., Hegele R.A. APOA5 genetic variants are markers for classic hyperlipoproteinemia phenotypes and hypertriglyceridemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5(11): 730 – 7.
4. Nakajima K., Nagamine T., Fujita M.Q., Ai M., Tanaka A., Schaefer E. Apolipoprotein B-48: a unique marker of chylomicron metabolism. *Adv. Clin. Chem.* 2014; 64: 117 – 77.
5. Julve J., Martín-Campos J.M., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta*. 2016; 455: 134 – 8.
6. Magri M.C., Prata T.V., Manchiero C., Dantas B.P., Mazza C.C., Tengan F.M.. Genetic variation in the microsomal triglyceride transfer protein (-493G/T) is associated with hepatic steatosis in patients infected with hepatitis C virus. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 235 – 41.
7. Okazaki M., Yamashita S. Recent advances in analytical methods on lipoprotein subclasses: calculation of particle numbers from lipid levels by gel permeation HPLC using “Spherical Particle Model”. *J. Oleo. Sci.* 2016; 65(4): 265 – 82.
8. Parhofer K.G., Barret R. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res.* 2006; 47(8): 1620 – 30.
9. Huang Y., Ji Z.S., Brecht W.J., Rall S.C., Taylor J.M., Mahley R.W. Overexpression of apolipoprotein E3 in transgenic rabbits causes combined hyperlipidemia by stimulating hepatic VLDL production and impairing VLDL lipolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19(12): 2952 – 9.
10. Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Каба С.И., Кухарчук В.В. Липолиз в филогенетически ранних липопротеинах низкой плотности и более поздних липопротеинах очень низкой плотности; функция и диагностическое значение апоЕ и апоС-III. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(12): 4 – 14.
11. Kohan A.B. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(2): 119 – 25.
12. Титов В.Н., Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Курдюк Е.В., Якименко А.В., Якимович И.Ю., Аксютин Н.В., Котловский Ю.В. Пальмитиновая, олеиновая кислоты и их роль в патогенезе атеросклероза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(5): 149 – 59.
13. 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(1): 736 – 43.
14. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2016; 12: 171 – 83.
15. Nakajima K., Nakano T., Tokita Y., Nagamine T., Inazu A., Kobayashi J., Mabuchi H. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin. Chim. Acta*. 2011; 412(15-16): 1306 – 18.
16. Ghaffar S., Afridi S.K., Aftab M.F., Murtaza M., Hafizur R.M., Sara S., Begum S., Waraich R.S. Clove and its active compound attenuate free fatty acid-mediated insulin resistance in skeletal muscle cells and in mice. *J. Med. Food.* 2017; 20(4): 335 – 44.
17. Синев В.В., Карагодин В.П., Собенин И.А., Постнов А.Ю., Сафонова М.А., Орехов А.Н. Мутационная нагрузка митохондриального генома в различных органах и тканях человека. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 114 – 22.
18. Kelly D.E., He J., Menshikova E.V., Ritov V.B. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(10): 2944 – 50.
19. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*. 1998; 1: 43 – 9.
20. Frayn K., Bernard S., Spalding K., Arner P. Adipocyte triglyceride turnover is independently associated with atherogenic dyslipidemia. *J. Am. Heart. Assoc.* 2012; 1(6): e003467.
21. Peyot M.L., Guay C., Latour M.G., Lamontagne J., Lussier R., Pineda M., Ruderman N.B., Haemmerle G. Adipose triglyceride lipase is implicated in fuel- and non-fuel-stimulated insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(25): 16848 – 59.
22. Ragheb R., Shanab G.M., Medhat A.M., Seoudi D.M., Adeli K., Fantus I.G. Free fatty acid-induced muscle insulin resistance and glucose uptake dysfunction: evidence for PKC activation and oxidative stress-activated signaling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 389(2): 211 – 6.
23. Lim S., Meigs J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169(3): 166 – 76.
24. Zhao L., Ni Y., Yu H., Zhang P., Zhao A., Bao Y., Liu J., Chen T. Serum stearic acid/palmitic acid ratio as a potential predictor of diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass in obesity. *FASEB J.* 2017; 31(4): 1449 – 60.
25. Кузьменко Д.И., Удинцев С.Н., Климентьева Т.К., Серебров В.Ю. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(1): 14 – 21.
26. Tomkin G.H., Owens D. Dyslipidaemia of diabetes and the intestine. *World. J. Diabetes.* 2015; 6(7): 970 – 7.
27. Титов В.Н., Эммануэль В.Л. Патогенез атеросклероза активирован, когда филогенетически травоядные животные начинают в избытке поедать мясную (плотоядную) пищу. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(9): 553.
28. Hancock C.R., Han D.H., Chen M., Terada S., Yasuda T., Wright D.C., Holloszy J.O. High-fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(22): 7815 – 20.

29. Nakano T., Tokita Y., Nagamine T., Tanaka A., Okazaki M., Yatsuzuka S., Tamei N. Measurement of serum remnant-like lipoprotein particle-triglyceride (RLP-TG) and RLP-TG/total TG ratio using highly sensitive triglyceride assay reagent. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(1-2): 71 – 8.
30. Morandi A., Fornari E., Opri F., Corradi M., Tommasi M., Bonadonna R., Maffei C. High-fat meal, systemic inflammation and glucose homeostasis in obese children and adolescents. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41(6): 986 – 9.
31. Arai H. Essence of the Japan atherosclerosis society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version and treatment guide for dyslipidemia 2013-Current Strategy for the Lipid Assessment. *Rinsho. Byori.* 2014; 62(9): 878 – 83.
32. D'Aguiña T., Hung Y.H., Carreiro A., Buhman K.K. Recent discoveries on absorption of dietary fat: presence, synthesis, and metabolism of cytoplasmic lipid droplets within enterocytes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1861(8 Pt A): 730 – 47.
33. Титов В.Н. Избыток пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина липоидоза инсулинзависимых клеток. Скелетных миоцитов, кардиомиоцитов, перипортальных гепатоцитов, макрофагов Купфера и β -клеток поджелудочной железы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(2): 68 – 77.
34. Смирнова А.В., Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Эпигенетические факторы в атерогенезе: микроРНК. *Биомедицинская химия.* 2016; 62(2): 134 – 40.
35. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., Birou S., Daida H., Dohi S., Egusa G., Hiro T. Other types of primary hyperlipoproteinemia (hyperlipidemia). Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan—2012 version. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21(2): 82 – 5.
36. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М., Тверь; ООО Издательство «Триада», 2008.
37. Albuquerque E.M., de Faria E.C., Oliveira H.C., Magro D.O., Castilho L.N. High frequency of Fredrickson's phenotypes IV and IIb in Brazilians infected by human immunodeficiency virus. *BMC Infect. Dis.* 2005; 5: 47 – 57.
38. Young A.J., Marriott B.P., Champagne C.M., Hawes M.R., Montain S.J. Blood fatty acid changes in healthy young Americans in response to a 10-week diet that increased n-3 and reduced n-6 fatty acid consumption: a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2017; 23: 1 – 13.
39. Cansu G.B., Yilmaz N., Altunbaş H., Balci M.K., Sari R. Subcutaneous NPH insulin for severe hypertriglyceridemia in a pregnant patient with type V hyperlipoproteinemia: a case report. *Balkan. Med. J.* 2012; 29(2): 222 – 4.
40. Knouff C., Briand O., Lestavel S., Clavey V., Altenburg M., Maeda N. Defective VLDL metabolism and severe atherosclerosis in mice expressing human apolipoprotein E isoforms but lacking the LDL receptor. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004; 1684(1-3): 8 – 17.
41. Hegele R.A., Pollex R.L. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol. Cell. Biochem.* 2009; 326(1-2): 35 – 43.
42. Nesto R.W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2005; 5(6): 379 – 87.
43. Teramoto T., Sasaki J., Ueshima H., Egusa G., Kinoshita M., Shimamoto K., Daida H. Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.* 2007; 14(6): 267 – 77.
44. Kuda C., Brezina M., Rombaldova M., Slavikova B., Posta M., Beier P., Janovska P. Docosahexaenoic acid-derived fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) with anti-inflammatory properties. *Diabetes.* 2016; 65(9): 2580 – 90.
45. Sioen I., van Lieshout L., Eilander A., Fleith M., Lohner S., Sommer A., Petisca C., Eussen S. Systematic review on N-3 and N-6 polyunsaturated fatty acid intake in European countries in light of the current recommendations - focus on specific population groups. *Ann. Nutr. Metab.* 2017; 70(1): 39 – 50.
46. 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.

References

1. Titov V.N. Structure of apoA-I high-density lipoproteins. *Biokhimiya.* 1997; 62(1): 3 – 19. (in Russian)
2. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Lecture course. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lektsiy].* Moscow; INFRA. 2017. (in Russian)
3. Wang J., Ban M.R., Kennedy B.A., Anand S., Yusuf S., Huff M.W., Pollex R.L., Hegele R.A. APOA5 genetic variants are markers for classic hyperlipoproteinemia phenotypes and hypertriglyceridemia. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008; 5(11): 730 – 7.
4. Nakajima K., Nagamine T., Fujita M.Q., Ai M., Tanaka A., Schaefer E. Apolipoprotein B-48: a unique marker of chylomicron metabolism. *Adv. Clin. Chem.* 2014; 64: 117 – 77.
5. Julve J., Martín-Campos J.M., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta.* 2016; 455: 134 – 48.
6. Magri M.C., Prata T.V., Manchiero C., Dantas B.P., Mazza C.C., Tengan F.M. Genetic variation in the microsomal triglyceride transfer protein (-493G/T) is associated with hepatic steatosis in patients infected with hepatitis C virus. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 235 – 41.
7. Okazaki M., Yamashita S. Recent advances in analytical methods on lipoprotein subclasses: calculation of particle numbers from lipid levels by gel permeation HPLC using “Spherical Particle Model”. *J. Oleo. Sci.* 2016; 65(4): 265 – 82.
8. Parhofer K.G., Barret R. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res.* 2006; 47(8): 1620 – 30.
9. Huang Y., Ji Z.S., Brecht W.J., Rall S.C., Taylor J.M., Mahley R.W. Overexpression of apolipoprotein E3 in transgenic rabbits causes combined hyperlipidemia by stimulating hepatic VLDL production and impairing VLDL lipolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19(12): 2952 – 9.
10. Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelushkina V.A., Kaba S.I., Kukhar-chuk V.V. Lipolysis in phylogenetically early low-density lipoproteins and later very low density lipoproteins; Function and diagnostic value of apoE and apo-III. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; 60(12): 4 – 14. (in Russian)
11. Kohan A.B. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(2): 119 – 25.
12. Titov V.N., Dygai A.M., Kotlovskiy M.Yu., Kurdoyak E.V., Yakimenko A.V., Yakimovich I.Yu., Aksutina N.V., Kotlovskiy Yu.V. Palmitic, oleic acids and their role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Bulleten' sibirskoy meditsyny.* 2014; 13(5): 149 – 59. (in Russian)
13. Titov V.N., Yakimenko A.V., Kotlovskiy M.Y., Aripovskiy A.V., Smirnov G.P., Malyshev P.P. Positional isomers palmitic and oleic triglyceride lipolysis conformation of apoB-100, forming apoE/ligand-100 cells and insulin-dependent uptake of very low density lipoproteins in the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61(11): 736 – 43. (in Russian)
14. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2016; 12: 171 – 83.
15. Nakajima K., Nakano T., Tokita Y., Nagamine T., Inazu A., Kobayashi J., Mabuchi H. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(15-16): 1306 – 18.
16. Ghaffar S., Afridi S.K., Aftab M.F., Murtaza M., Hafizur R.M., Sara S., Begum S., Waraich R.S. Clove and its active compound attenuate free fatty acid-mediated insulin resistance in skeletal muscle cells and in mice. *J. Med. Food.* 2017; 20(4): 335 – 44.

17. Sinev V.V., Karagodin V.P., Sobenin I.A., Postnov A.Yu., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Mutational load of the mitochondrial genome in various organs and tissues of a person. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(1): 114 – 22. (in Russian)
18. Kelly D.E., He J., Menshikova E.V., Ritov V.B. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(10): 2944 – 50.
19. Titov V.N. Intracellular deficiency of polyene fatty acids in the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1998; 1: 43 – 9. (in Russian)
20. Frayn K., Bernard S., Spalding K., Arner P. Adipocyte triglyceride turnover is independently associated with atherogenic dyslipidemia. *J. Am. Heart Assoc.* 2012; 1(6): e003467.
21. Peyot M.L., Guay C., Latour M.G., Lamontagne J., Lussier R., Pineda M., Ruderman N.B., Haemmerle G. Adipose triglyceride lipase is implicated in fuel- and non-fuel-stimulated insulin secretion. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(25): 16848 – 59.
22. Ragheb R., Shanab G.M., Medhat A.M., Seoudi D.M., Adeli K., Fantus I.G. Free fatty acid-induced muscle insulin resistance and glucose uptake dysfunction: evidence for PKC activation and oxidative stress-activated signaling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 389(2): 211 – 6.
23. Lim S., Meigs J.B. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169(3): 166 – 76.
24. Zhao L., Ni Y., Yu H., Zhang P., Zhao A., Bao Y., Liu J., Chen T. Serum stearic acid/palmitic acid ratio as a potential predictor of diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass in obesity. *FASEB J.* 2017; 31(4): 1449 – 60.
25. Kuz'menko D.I., Udinzhev S.N., Kliment'eva T., Serebrov V.Yu. Oxidative stress of adipose tissue as the primary link in the pathogenesis of insulin resistance. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(1): 14 – 21. (in Russian)
26. Tomkin G.H., Owens D. Dyslipidaemia of diabetes and the intestine. *World J. Diabetes*. 2015; 6(7): 970 – 7.
27. Titov V.N., Emmanuel' V.L. The pathogenesis of atherosclerosis is activated when phylogenetically herbivores start to eat meat in excess (carnivorous) food. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(9): 553. (in Russian)
28. Hancock C.R., Han D.H., Chen M., Terada S., Yasuda T., Wright D.C., Holloszy J.O. High-fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105(22): 7815 – 20.
29. Nakano T., Tokita Y., Nagamine T., Tanaka A., Okazaki M., Yatsuzuka S., Tamei N. Measurement of serum remnant-like lipoprotein particle-triglyceride (RLP-TG) and RLP-TG/total TG ratio using highly sensitive triglyceride assay reagent. *Clin. Chim. Acta*. 2011; 412(1-2): 71 – 8.
30. Morandi A., Fornari E., Opri F., Corradi M., Tommasi M., Bonadonna R., Maffei C. High-fat meal, systemic inflammation and glucose homeostasis in obese children and adolescents. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2017; 41(6): 986 – 9.
31. Arai H. Essence of the Japan atherosclerosis society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version and treatment guide for dyslipidemia 2013-Current Strategy for the Lipid Assessment. *Rinsho. Byori*. 2014; 62(9): 878 – 83.
32. D'Aguiila T., Hung Y.H., Carreiro A., Buhman K.K. Recent discoveries on absorption of dietary fat: presence, synthesis, and metabolism of cytoplasmic lipid droplets within enterocytes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1861(8 Pt A): 730 – 47.
33. Titov V.N. Excess palmitic fatty acid in food is the main cause of lipoidosis of insulin-dependent cells. Skeletal myocytes, cardiomyocytes, periportal hepatocytes, macrophages of Kupffer and β -cells of the pancreas. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(2): 68 – 77. (in Russian)
34. Smirnova A.V., Suchorukov V.N., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Epigenetic factors in atherogenesis: microRNAs. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(2): 134 – 40. (In Russian)
35. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., Birou S., Daida H., Dohi S., Egusa G., Hiro T. Other types of primary hyperlipoproteinemia (hyperlipidemia). Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan—2012 version. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21(2): 82 – 5.
36. Titov V.N. *Clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins. [Klinicheskaya biokhimiya zhirnykh kislot, lipidov i lipoproteinov]*. Moscow, Tver'. OOO Izdatel'stvo «Triada». 2008. (in Russian)
37. Albuquerque E.M., de Faria E.C., Oliveira H.C., Magro D.O., Castilho L.N. High frequency of Fredrickson's phenotypes IV and IIb in Brazilians infected by human immunodeficiency virus. *BMC Infect. Dis.* 2005; 5: 47 – 57.
38. Young A.J., Marriott B.P., Champagne C.M., Hawes M.R., Montain S.J. Blood fatty acid changes in healthy young Americans in response to a 10-week diet that increased n-3 and reduced n-6 fatty acid consumption: a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2017; 23: 1 – 13.
39. Cansu G.B., Yilmaz N., Altunbaş H., Balcı M.K., Sari R. Subcutaneous NPH insulin for severe hypertriglyceridemia in a pregnant patient with type V hyperlipoproteinemia: a case report. *Balkan. Med. J.* 2012; 29(2): 222 – 4.
40. Knouff C., Briand O., Lestavel S., Clavey V., Altenburg M., Maeda N. Defective VLDL metabolism and severe atherosclerosis in mice expressing human apolipoprotein E isoforms but lacking the LDL receptor. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004; 1684(1-3): 8 – 17.
41. Hegele R.A., Pollex R.L. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol. Cell. Biochem.* 2009; 326(1-2): 35 – 43.
42. Nesto R.W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2005; 5(6): 379 – 87.
43. Teramoto T., Sasaki J., Ueshima H., Egusa G., Kinoshita M., Shimamoto K., Daida H. Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.* 2007; 14(6): 267 – 77.
44. Kuda C., Brezinova M., Rombaldova M., Slavikova B., Posta M., Beier P., Janovska P. Docosaehaenoic acid-derived fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) with anti-inflammatory properties. *Diabetes*. 2016; 65(9): 2580 – 90.
45. Sioen I., van Lieshout L., Eilander A., Fleith M., Lohner S., Szommer A., Petisca C., Eussen S. Systematic review on N-3 and N-6 polyunsaturated fatty acid intake in European countries in light of the current recommendations – focus on specific population groups. *Ann. Nutr. Metab.* 2017; 70(1): 39 – 50.
46. 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.

Сведения об авторах:

Титов Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., руководитель лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, e-mail: vn_titov@mail.ru;

Амелюшкина Вера Алексеевна, врач клинической лабораторной диагностики Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, e-mail: vera_aleks@mail.ru;

Карганов Михаил Юрьевич, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП.