

РОЛЬ ПАЛЬМИТИНОВОЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ В ИНИЦИИАЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ, ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ, АТЕРОСКЛЕРОЗА И АТЕРОМАТОЗА

Проф. В. Н. ТИТОВ, канд. мед. наук Т. А. РОЖКОВА, канд. мед. наук В. А. АМЕЛЮШКИНА, чл.-корр.
РАН В. В. КУХАРЧУК

*ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ», Москва,
Российская Федерация*

Проанализирована роль избытка пальмитиновой жирной кислоты в развитии гиперлипотеинемии, высокого содержания спирта холестерина в липопротеинах низкой плотности, патогенезе атеросклероза и формировании атероматоза интимы артерий. Подчеркнута необходимость устранения афизиологичного большого содержания в пище пальмитиновой кислоты. Результаты исследования могут быть использованы при формировании биологических основ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: пальмитиновая жирная кислота, гипертриглицеридемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, атеросклероз, атероматоз.

Согласно предложенной нами ранее филогенетической теории общей патологии болезнь - это состояние организма, при котором нет возможности физиологично реализовать *in vivo* биологические функции и биологические реакции. Нарушения, которые *in vivo* инициируют болезнь, это: 1) афизиологичная реализация биологической функции трофологии, питания; 2) нарушение биологической функции гомеостаза, в первую очередь дефицит *in vivo* энергии для реализации всех процессов метаболизма; 3) патология биологической функции эндоэкологии; 4) низкая активность биологической функции адаптации, включая противостояние действию афизиологичных факторов внешней среды; 5) невозможность реализовать биологическую функцию продолжения вида; 6) афизиологичное осуществление биологической функции локомоции; 7) патология когнитивной функции, функции интеллекта [1].

Независимо от этиологических факторов патогенез болезни, особенно при «метаболических пандемиях», болезнях цивилизации всегда в первую очередь характеризуется недостатком энергии *in vivo*, т. е. недостаточной продукцией АТФ [2]. Это проявляется в снижении способности организма противостоять действию этиологических факторов, экзогенных патогенов и эндогенных флогогенов - активаторов биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления. Наиболее часто эндогенными флогогенами *in vivo* становятся продукты деструкции клеток и макромолекул белка. Можно согласиться с тем, что чаще всего болезнь является результатом нарушения взаимоотношения биохимических и физиологичных процессов *in vivo* (нарушения метаболизма) и *in vitro* - взаимоотношения организма с внешней средой [3, 4].

Согласно филогенетической теории общей патологии, этиологические основы эндогенных афизиологичных процессов миллионами лет формируются на ступенях филогенеза параллельно со становлением каждой из биологических функций и биологических реакций. Формирование патологии происходит и в процессе совершенствования биологических функций и реакций на более поздних ступенях филогенеза при регуляции метаболизма на разных уровнях: аутокринном (клеточном) уровне, в паракринно регулируемых сообществах клеток, в органах и на уровне организма в целом. На каждом этапе механизмы регуляции метаболизма и физиологичных функций разные и не всегда в полной мере функционально сочетаются между собой [5].

ИЗБЫТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ В ПИЩЕ ПАЛЬМИТИНОВОЙ НАСЫЩЕННОЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ - АФИЗИОЛОГИЧНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

По филогенетической теории общей патологии, если неинфекционное заболевание распространено в популяции с частотой более 5-7 %, основой его этиологии является афизиологичное воздействие факторов внешней среды. В последние годы все большее число авторов в развитии гиперлипотеинемии (ГЛП), высокого содержания спирта холестерина (ХС) в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП), в патогенезе атеросклероза и формировании атероматоза интимы артерий особое значение придают избытку в пище насыщенных жирных кислот (НЖК), в первую очередь С16:0 пальмитиновой [6-8].

Каждая животная клетка с уровня самых ранних предшественников бактерий - архей может

из уксусной кислоты (С2), из активированной ее формы ацетил-КоА без промежуточных продуктов синтезировать пальмитиновую НЖК с температурой плавления 63 °С. Для архей, которые миллионы лет жили в воде при температуре изоволюметрического интервала воды (36-42 °С), пальмитиновая НЖК обеспечивала стабильность плазматической мембраны клеток. В течение последующих миллионов лет температура мирового океана снизилась; высокое содержание пальмитиновой НЖК *in vivo* стало неоптимальным. Клетки превращали пальмитиновую НЖК в более длинные, ненасыщенные ЖК (ННЖК) с более низкой температурой плавления. Однако изменить что-либо в цикле Линнена, в синтезе С2 ацетат → С16:0 пальмитиновая НЖК согласно методологическим приемам биологической преемственности и единой технологии становления в филогенезе функциональных систем практически невозможно.

От своих самых ранних предшественников архей более поздние клетки «приватизировали»: а) митохондрии с их геномом; б) гидрофобные рафты плазматической мембраны клеток с CD36-рецепторами - механизмами эффективного поглощения неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и в) семейство белков цитоплазмы, которые быстро, активно переносят НЭЖК от рафтов клеточной мембраны к митохондриям. Все животные клетки из экзогенной глюкозы способны синтезировать только пальмитиновую НЖК; во всех глицерофосфолипидах (ГФЛ) в позиции sn-1 этерифицирована пальмитиновая НЖК. Трудности поглощения митохондриями пальмитиновой НЖК привели к формированию во внутренней мембране специфического транспортера - карнитин-пальмитоил-ацилтрансферазы [9, 10].

Несмотря на важное физиологическое значение пальмитиновой НЖК, содержание ее в тканях морских теплокровных животных и холоднокровных рыб не превышает 13 % от общего количества ЖК. При питании *fast food* содержание пальмитиновой НЖК в пище составляет ≈ 40 %, доходя порой до 60 % всего количества ЖК, при нулевой концентрации ω-6 С20:4 арахидоновой (арахи) и ω-3 С20:5 эйкозапентаеновой (эйкоза) полиеновых насыщенных жирных кислот (ПНЖК). Содержание пальмитиновой НЖК и пальмитиновых триглицеридов (ТГ) наиболее высоко в мясе говядины и продуктах из жирного коровьего молока. В твердых сортах маргарина высоко содержание афизиологичных трансформ мононенасыщенных жирных кислот (МЖК) и ННЖК; трансформы ЖК столь же афизиологичны в реакциях метаболизма, как и пальмитиновая НЖК [11].

Липиды - это ЖК и все соединения, в состав которых они входят. ХС не липид; это циклический, одноатомный, вторичный спирт. Однако когда он формирует эфирную связь с ЖК, то становится компонентом липидов. Согласно физической химии, все эфиры называют по наименованию спирта; поэтому все эфиры ЖК - это эфиры

холестерина (ЭХС). При этом моноеновый ЭХС (моно-ЭХС) как холестерололеат - это неполярная форма спирта ХС, а холестероларахидонат - неполярная форма Арахи ПНЖК. Функционально моно-ЭХС и поли-ЭХС выражены разные.

ХС синтезирует каждая животная клетка *quantum sates*; ни одной из них экзогенный ХС не нужен. ХС в липопротеинах (ЛП) - это ЖК в неполярной форме со спиртом ХС. Содержание ХС-ЛПНП равно концентрации в плазме крови ПНЖК. Чем выше ХС-ЛПНП, тем больше ПНЖК в форме поли-ЭХС не могут поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза; тем в большей мере выражен дефицит в клетках ПНЖК. Это и составляет основу патогенеза атеросклероза и формирования атероматоза в артериях эластического типа.

СТАНОВЛЕНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ПЕРЕНОСА ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНО В ЛИПОПРОТЕИНАХ ВЫСОКОЙ, НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Становление в филогенезе *in vivo* системы ЛП претерпело несколько этапов. На первом этапе миллионы лет доставку ЖК в межклеточной среде паракринных сообществ (ПС) к клеткам осуществлял один аполипопротеин (апоА-I), точнее сформированные им ЛП высокой плотности (ЛПВП). Филогенетически ранний, не специализированный апоА-I способен связать небольшое количество и только полярных липидов (ФЛ и диглицериды). ЛПВП одновременно переносят экзогенные и эндогенные ЖК, включая НЖК + МЖК + ННЖК + ПНЖК; клетки всех ПС поглощают ЖК пассивно, путем переэтерификации между фосфолипидами (ФЛ). Однако со временем пассивного поглощения клетками ЖК стало недостаточно. Первым в филогенезе произошло формирование переноса к клеткам НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных липидов при активном поглощении их клетками [12].

При последующем становлении системы ЛП клетки стали синтезировать иные апобелки - апоВ; последние связывают и переносят ЖК в неполярных липидах в форме эфиров со спиртом глицерином - ТГ и эфиров со спиртом ХС - ЭХС. От энтероцитов ко всем клеткам апо А-I в ЛПВП продолжает переносить ПНЖК и часть ННЖК в полярных ФЛ. Одновременно новый апоВ-48 в ХМ стал переносить основную массу НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ к гепатоцитам, а далее в апоВ-100 ЛП в ЛПНП ко всем клеткам. При этом клетки стали поглощать неполярные ТГ активно, путем апоВ-100-эндоцитоза. Так в филогенезе сформировалось активное поглощение клетки НЖК + МЖК + ННЖК; поглощение же ПНЖК еще долго оставалось пассивным, путем переэтерификации ЖК по пулу ФЛ ЛПВП ↔ ФЛ-клетки. Позже на ступенях филогенеза клетки сформировали и активное поглощение ПНЖК.

Согласно единой технологии становления в филогенезе функциональных систем активное поглощение клетками ПНЖК произошло по образу ранее сформированного активного поглощения ЖК путем апоВ-100-эндоцитоза. Этим путем клетки поглощают НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ; ЛПВП же переносят ПНЖК в полярных ФЛ. Для активного поглощения клетками ПНЖК их требуется переэтерифицировать из полярных эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС.

Для этого гепатоциты стали синтезировать фермент аминоксфолипидхолестеринацилтрансферазу. При действии фермента в ЛПВП происходит образование поли-ЭХС - неполярной формы арахидиновой и эйкоза ПНЖК. Второй синтезированный и секретированный гепатоцитами белок переносит полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ); в крови он стал образовывать тройственный ассоциат ЛПВП + БППЭХ + ЛПОНП. В этом комплексе ПНЖК как поли-ЭХС стали переходить из ЛПВП в линолевые ЛПОНП → ЛПНП. При этом клетки стали активно поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ100-эндоцитоза. Так в филогенезе сформировалось активное поглощение клетками НЖК + МЖК + ННЖК в форме ТГ, а ПНЖК - в поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. In vivo функция спиртов глицерина и ХС одинакова, они образуют ТГ для активного поглощения клетками НЖК + МЖК + ННЖК и поли-ЭХС для поглощения ПНЖК.

Через миллионы лет при становлении биологической функции локомоции, т. е. движения за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов, in vivo стали происходить существенные анатомические, морфологические и функциональные изменения. Сформировался костный скелет, стала замкнутой система кровообращения. В систему миллионов артериол мышечного типа - локальных перистальтических насосов в каждом из ПС клеток к дистальному отделу артериального русла добавлен центральный насос - сердце и проксимальный отдел артериол эластического типа. На этих же ступенях филогенеза из раннего инсулиноподобного фактора роста сформировался гуморальный медиатор инсулин и образовались пулы зависимых от инсулина клеток, система инсулина. Биологическая роль инсулина - обеспечение субстратами энергии биологической функции локомоции. Это означает: а) формирование in vivo запаса субстратов для наработки поперечнополосатыми миоцитами достаточного для функции локомоции количества энергии; б) увеличение наработки митохондриями АТФ в единицу времени - повышение производительности митохондрий и энергообеспечения клеток.

При становлении биологической функции локомоции инсулинозависимыми клетками стали: поперечнополосатые скелетные миоциты; кардиомиоциты синцития миокарда; перипортальные гепатоциты; подкожные адипоциты; функциональные

макрофаги - клетки Купффера. Клетки, которые зависимы от инсулина, на клеточной мембране имеют: рецепторы к инсулину и глюкозные транспортеры ГЛЮТ4. Не зависят от инсулина и не имеют рецепторов и ГЛЮТ4 филогенетически ранние висцеральные жировые клетки (ВЖК) сальника и забрюшинной клетчатки [13].

Инсулин в филогенезе начал функционировать поздно, когда регуляция глюкозы миллионами лет ранее была завершена; для инсулина в метаболизме глюкозы места не осталось. Тем более инсулин не может прямо повлиять на функцию митохондрий, которые в клетках являются ранними в филогенезе органеллами. И все-таки инсулин стал гормоном, который регулирует не только биологическую функцию локомоции, но оказывает влияние на все биологические функции и биологические реакции in vivo. Инсулин стал регулировать метаболические превращения субстратов, в первую очередь НЖК и МЖК; инициировать использование экзогенной глюкозы в синтезе гепатоцитами олеиновой МЖК; переносить к клеткам НЖК + МЖК в новых ЛП - в ЛПОНП и формировать апоЕ/В-100-активное поглощение клетками.

ПЕРЕНОС НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ + МОНОНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И АКТИВНОЕ ПОГЛОЩЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНСУЛИНА КЛЕТКАМИ ПУТЕМ АПОЕ/В-100-ЭНДОЦИТОЗА

При формировании in vivo скелетной мускулатуры, функции локомоции, количество поглощаемых с пищей углеводов, экзогенных и эндогенных НЖК + МЖК, субстратов для наработки АТФ существенно возросло. Содержание в пище НЖК + МЖК : ННЖК : ПНЖК чаще соотносится как 100 : 10 : 1. Это определяет характер пищи, в которой существенно изменяется только отношение НЖК/МЖК в пуле субстратов. Несмотря на количественные различия, при физиологическом и афизиологическом отношении НЖК: МЖК, вместе они всегда составляют более 80 % всех ЖК. Существенно возросший пул НЖК + МЖК необходимо донести до инсулинозависимых клеток.

Для этого инсулин инициировал формирование новых ЛП - ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Отдельно от филогенетически ранних ЛПНП, от переноса к клеткам ПНЖК ЛПОНП стали направленно (векторно) переносить

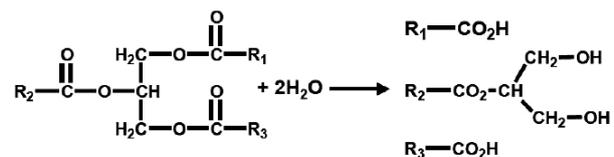


Рис. 1. Гидролиз в гепатоцитах экзогенных триглицеридов на три части: две неэтерифицированные жирные кислоты из sn-1-, sn-3-позиций и 2-моноацилглицерола

только НЖК + МЖК к инсулинозависимым клеткам. Клетки стали поглощать их путем нового апоЕ/В-100 эндоцитоза. Как же сформировалось различие функции ранних в филогенезе ЛПНП и поздних ЛПОНП *in vivo* и как происходит в крови нарушенное превращение ЛПОНП → ЛПНП?

Гепатоциты поглощают экзогенные НЖК + МЖК + ННЖК в хиломикронах (ХМ) путем активного апоЕ/В-48-эндоцитоза [14]. Далее следует гидролиз (липолиз) экзогенных ТГ на три части, две НЭЖК из крайних sn-1- и sn-3-позиций и образование 2-моноацилглицерола (рис. 1). В зависимости от того, какая ЖК остается в составе 2-моноацилглицерола, все ТГ, а далее и ЛПОНП мы разделяем на миристиновые, пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые. Каждая из ЖК имеет разную, стереическую, пространственную форму [15].

После поглощения всех ЖК в составе ХМ гепатоциты реализуют процедуру оптимизации: они в специализированных органеллах клеток - в пероксисомах при активности α -, β - и ω -гидролаз утилизируют афизиологичные ЖК пищи, а именно: короткоцепочечные С2-С10 ЖК; очень длинноцепочечные С24-С26; дикарбоновые ЖК; трансформы МЖК и ННЖК; ЖК с нечетным числом атомов углерода; ЖК с разветвленными цепями углерода и ЖК с пяти- и шестичленными кольцами в цепи.

После утилизации афизиологичных ЖК в пероксисомах без образования АТФ при наработке только калорий тепла гепатоциты этерифицируют все ЖК в состав ТГ. Локализация пальмитиновой НЖК в 2-моноацилглицериде, что характерно для продуктов из жирного коровьего молока, является условием того, что все пальмитиновые ТГ в пальмитиновых ЛПОНП будут секретированы в кровотоки; их поглотят клетки и депонируют в липидных каплях ВЖК и адипоцитов [16, 17]. В гепатоцитах при метаболизме экзогенных ЖК происходит экспрессия только одного фермента - пальмитоил-КоА-дегидрогеназы. Энзим превращает экзогенную С16:0 пальмитиновую НЖК в ω -7 С16:1 пальмитолеиновую МЖК - для приматов

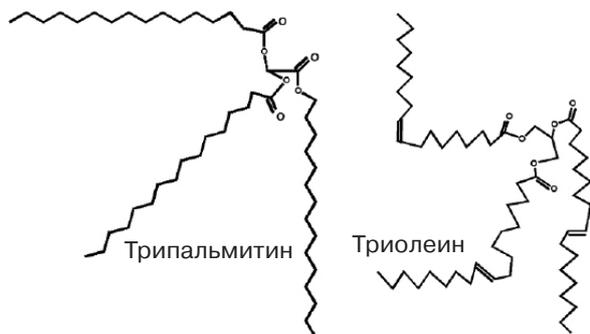


Рис. 2. Пространственная структура пальмитиновых и олеиновых триглицеридов, из которых апоВ-100 формирует пальмитиновые и олеиновые липопротеины очень низкой плотности

и человека она является афизиологичной. Сколь много пальмитиновой НЖК поступит с пищей, столько же будет депонировано в липидных каплях ВЖК и в адипоцитах [18]. Реакции, которые бы оптимизировали (понижали) в гепатоцитах содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, в филогенезе не сформировались.

Далее пропорционально содержанию ЖК в sn-2 ТГ происходит ресинтез экзогенных ТГ, смешение с эндогенно синтезированными ТГ из экзогенной глюкозы. Далее апоВ-100 своими разными гидрофобными доменами связывает экзогенные и эндогенные ТГ с разной пространственной формой и формирует при этом отдельно пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП (рис. 2).

Количество пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП и линолевых + линоленовых ЛПОНП соотносится \approx как 10:1. Поскольку линоленовых ЛПОНП примерно в 10 раз меньше, чем линолевых, мы далее рассмотрим превращения в крови только пальмитиновых, олеиновых и линолевых ЛПОНП.

ПАЛЬМИТИНОВЫЕ И ОЛЕИНОВЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НЕ ПРЕВРАЩАЮТСЯ В ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ; ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫЕ КЛЕТКИ ПОГЛОЩАЮТ ИХ апоЕ/В-100-ЭНДОЦИТОЗОМ

Гепатоциты секретируют в кровотоки ЛПОНП в неактивной, безлигандной форме; в каждом ЛПОНП апоВ-100 связан больше, чем оптимальное количество ТГ. Первый этап превращения в крови пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП - удаление (липолиз) физиологично избыточного количества ТГ [19, 20]. Происходит это при действии филогенетически поздней постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) и ее кофактора апоС-II. Постгепариновая ЛПЛ гидролизует только одну эфирную связь в ТГ в sn-1- или sn-3-глицерина с образованием диглицеридов и НЭЖК. Полярные диглицериды покидают ЛПОНП, переходя в ЛПВП; освобожденные НЭЖК связывает альбумин.

Когда количество ТГ в связи с апоВ-100 в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится оптимальным, апоВ-100 быстро меняет конфигурацию, стереическую, пространственную форму и на поверхности ЛПОНП «выходит» и формируется кооперативный апоЕ/В-100-лиганд. Происходит это при кооперации доменов апоВ-100 и доменов апоЕ; только апоЕ имеет в составе домен-лиганд, который связывается с рецепторами. Все инсулинозависимые клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП и НЖК + МЖК. Поглотив один ЛПОНП, клетка получает \approx 3000 ТГ, \approx 9 000 ЖК. В физиологичных условиях пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП по гидратированной плотности не превращаются; все зависимые от инсулина клетки

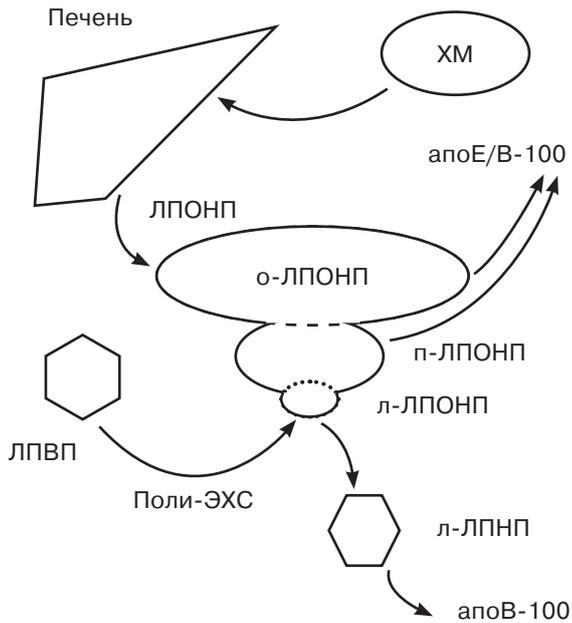


Рис. 3. Физиологичное поглощение пальмитиновых и олеиновых липопротеинов очень низкой плотности клетками апоЕ/В-100-эндоцитозом; переход полиэфир-а холестерина из липопротеинов высокой плотности в линоленовые липопротеины очень низкой плотности, образование линолевых липопротеинов низкой плотности и поглощение путем апоВ-100-эндоцитоза. Обозначения в тексте. То же на рис. 4

физиологично поглощают ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза (рис. 3).

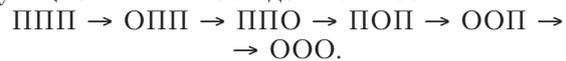
Физиологично после завершения периода постпрандиальной ГЛП в крови остаются в основном линолевые ЛПОНП. Гидролиз ТГ в линоленовых ЛПОНП осуществляет филогенетически более ранний фермент - печеночная глицеролгидролаза (ПГГ) + кофактор апоС-III. Гидролиз линолевых ТГ происходит медленно; активизирует его действие БППЭХ и переход полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые ЛПОНП. В крови, в ассоциате - линолевые ЛПОНП + БППЭХ + ЛПВП, поли-ЭХС из ЛПВП переходят в линолевые ЛПОНП. Более гидрофобные и меньшие по объему поли-ЭХС вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, активируют их липолиз и линолевые ЛПОНП превращаются в одноименные ЛПНП.

Когда апоВ-100 в линолевых ЛПНП связывает оптимальное количество поли-ЭХС, апо изменяет конформацию, стерическую форму, выставляя на поверхность апоВ-100-лиганд. Так клетки в лигандных, линолевых ЛПНП поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС. Содержание ХС-ЛПНП равно концентрации в ЛПНП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС: ПНЖК + ХС. Чем ниже ХС-ЛПНП в плазме крови, тем более активно клетки поглощают ПНЖК. Клетки поддерживают в цитоплазме физиологичный уровень ПНЖК. После поглощения линолевых ЛПНП клетки: а) гидролизуют поли-ЭХС; б) клетки депонируют ПНЖК

в форме ФЛ внутриклеточных мембран; в) спирт же ХС «за ненадобностью» выводят в межклеточную среду. В среде и в плазме крови полярный ХС связывают ЛПВП. Поэтому чем ниже в плазме крови ХС-ЛПНП, чем активнее клетки поглощают ЛПНП, тем больше ХС оказывается в межклеточной среде и накапливается в составе ЛПВП, повышая ХС-ЛПВП.

ФИЗИОЛОГИЧНО ГЕПАТОЦИТЫ СЕКРЕТИРУЮТ ОЛЕИНОВЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ СУЩЕСТВЕННО БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПАЛЬМИТИНОВЫХ

Все, что логично и физиологично изложено выше, происходит при условии, что гепатоциты секретируют олеиновых ЛПОНП больше, чем пальмитиновых. Это определено тем, что для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ филогенетически ранние пальмитиновые ТГ - не оптимальный субстрат. Если мы выстроим пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза (липолиза) при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II, то получится функциональная последовательность:



С наибольшей константой скорости реакции постгепариновая ЛПЛ гидролизует ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО) с температурой плавления -15°C . Фермент ни *in vivo*, ни *in vitro* не гидролизует ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП) с температурой плавления $+49^\circ\text{C}$. Константа скорости гидролиза индивидуальных ТГ уменьшается справа налево [21].

Когда гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, в которых апоВ-100 связал ТГ как ОПП, ППО и ПОП, гидролиз физиологично избыточного количества ТГ в олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП происходит с разной скоростью. Постгепариновая ЛПЛ + апоС-II быстро гидролизует олеиновые ТГ в одноименных ЛПОНП, превращая их в лигандные ЛПОНП. Последние поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Однако у части пациентов олеиновых ЛПОНП в крови содержится много меньше, чем пальмитиновых, при схожем уровне линолевых ЛПОНП.

Преобладание в крови пальмитиновых ЛПОНП и есть основная причина длительной постпрандиальной ГЛП. При этом только малая доля пальмитиновых ЛПОНП формирует апоЕ/В-100-лиганд; только небольшую часть пальмитиновых ЛПОНП поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза (рис. 4). Большинство же пальмитиновых ЛПОНП при медленном гидролизе ТГ лиганд не выставляют, при электрофорезе ЛП они формируют промежуточные ЛПОНП между пре-β- и β-фракциями. Они и обуславливают постпрандиальную ГЛП, которая часто становится постоянной. Содержание в крови пальмитиновых

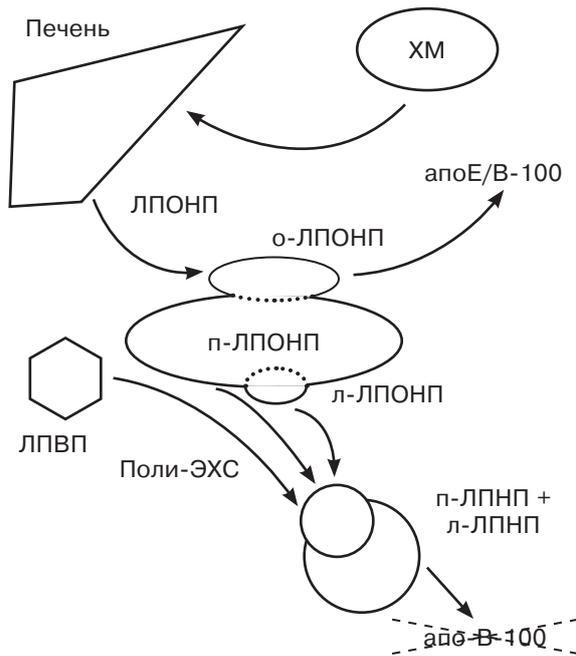


Рис. 4. Формирование пула пальмитиновых + линолевых липопротеинов низкой плотности, в который из липопротеинов высокой плотности переходят полиэфир холестерина; снижение «биодоступности» для клеток полиеновых насыщенных жирных кислот в пальмитиновых липопротеинах низкой плотности; по сути — «блокада» apoB-100-эндоцитоза

ЛПОНП всегда в несколько раз больше, чем линолевых. В процессе гидролиза пальмитиновых ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ + apoC-II пальмитиновые ЛПОНП медленно превращаются в безлигандные, пальмитиновые ЛПНП; apoE/V-100-лиганд они не формируют [22].

Пальмитиновые ЛПНП являются афизиологичным субстратом для печеночной глицеролгидролазы (ПГГ) + кофактор apoC-III; гидролизовать пальмитиновые ТГ в ЛПНП печеночная липаза не может [23]. Как результат этого, афизиологичные, безлигандные, пальмитиновые ЛПНП клетки не могут поглощать путем apoB-100-эндоцитоза. Ошибочным является мнение авторов, которые полагают, что apoC-III - ингибитор гидролиза ТГ в ЛПОНП [24]. На пути поглощения ЖК у животных-экзотрофов, с позиций общей биологии, ингибиторов быть не может. Повышение в плазме крови содержания apoC-III - компенсаторная, избытком субстрата инициированная реакция в ответ на увеличение в плазме крови содержания пальмитиновых ЛПНП, которые необходимо гидролизовать. Содержание apoC-III в плазме крови возрастает как реакция компенсации, и происходит это пропорционально накоплению в крови пальмитиновых ЛПНП, которые в принципе являются субстратом для ПГГ. В физиологичных условиях образования пальмитиновых ЛПНП не происходит.

ФОРМИРОВАНИЕ В КРОВИ ЛИНОЛЕВЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ; ПОГЛОЩЕНИЕ КЛЕТКАМИ ПОЛИЕНОВЫХ НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПУТЕМ АПОВ-100-ЭНДОЦИТОЗА

В условиях избытка пальмитиновых ЛПНП, при действии БППЭХ, ПНЖК в форме поли-ЭХС переходят из ЛПВП не в физиологичный, малый пул линолевых ЛПОНП → ЛПНП, а в несколько раз больший пул афизиологичных, пальмитиновых + линолевых ЛПНП. При переходе поли-ЭХС «теряются» в массе афизиологичных пальмитиновых ЛПНП; в этих условиях линолевые ЛПНП лиганды формировать не могут. Однако ПНЖК в форме поли-ЭХС повышают ХС-ЛПНП. Чем больше ПНЖК накапливается в афизиологичном пуле пальмитиновых + линолевых ЛПНП, тем выше ХС-ЛПНП.

Можно полагать, что оптимальным субстратом для поздней в филогенезе постгепариновой ЛПЛ + apoC-II являются, в первую очередь, олеиновые ТГ, для филогенетически более ранней ПГГ + apoC-III - линолевые ТГ в одноименных ЛПОНП → ЛПНП. Липазы для оптимального гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП в филогенезе не создано. Вероятно, это происходит от того, что миллионы лет на ступенях филогенеза количество пальмитиновой НЖК в пуле ЖК в плазме крови не превышало 15 %.

Поскольку самыми малыми по размеру являются ТГ как ППО и ОПП, при афизиологичном липолизе пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПНП формируют малые, плотные, атерогенные пальмитиновые ЛПНП. Можно ожидать позитивную корреляционную зависимость между содержанием в плазме крови малых, плотных пальмитиновых ЛПНП и концентрацией apoC-III [25]. Все безлигандные пальмитиновые ЛПНП, которые не могут активно поглотить клетки, превращаются в крови в большие эндогенные флогены. Они «замусоривают» межклеточную среду и, согласно биологической функции эндоэкологии, утилизировать их *in vivo* призваны неспецифичные фагоциты, оседлые макрофаги, которые реализуют последние этапы биологической реакции воспаления.

Однако функционально специализированные макрофаги в крови не циркулируют. Поэтому все безлигандные пальмитиновые ЛПНП будут выведены из кровотока в интиму артерий эластического типа, в пул сбора и утилизации эндогенных флогенов (биологического «мусора») из пула внутрисосудистой межклеточной среды. Однако афизиологичные, пальмитиновые ЛПНП являются «своими» молекулами. Чтобы Толл-подобные рецепторы моноцитов признали их как «не свои», нейтрофилы физиологично денатурируют пальмитиновые ЛПНП путем перекисного окисления активными формами кислорода (АФК). В реакции «респираторного взрыва» АФК формируют в ЛПНП афизиологичные, антигенные эпитопы. Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных

клеток распознают афизиологичные эпитопы ЛПНП как «не свои». Они инициируют удаление их из внутрисосудистой среды при действии системы комплемента, реализации биологической реакции опсонизации. Клетки эндотелия, реализуя позднюю в филогенезе биологическую реакцию транцитоза, выводят опсонизированные пальмитиновые ЛПНП в интиму артерий. Протеогликаны матрикса интимы связывают пальмитиновые ЛПНП, не позволяя им возвратиться в кровь.

Секретируя в интиму металлопротеиназы и реализуя раннюю в филогенезе биологическую реакцию внеклеточного пищеварения, оседлые макрофаги поглощают ЛПНП вместе со всеми деградированными компонентами матрикса. Оседлые макрофаги воспринимают ЛПНП как макромолекулы белка, поглощая их путем неспецифического фагоцитоза «скевенджер»-рецепторами, рецепторами-«мусорщиками». При протеолизе же в лизосомах в макромолекулах белка выявляются поли-ЭХС; гидролизовать их лизосомы не могут. Определено это тем, что оседлые макрофаги интимы артерий эластического типа являются филогенетически ранними. Сформировались они, когда ЖК к клеткам перенесли только ЛПВП в форме полярных ФЛ. В лизосомах филогенетически ранних оседлых макрофагов нет кислых гидролиз; гидролиз поли-ЭХС происходить не может. Одновременно часть гладкомышечных клеток медики меняют свой фенотип, из сократительных они становятся секреторными и синтезируют *de novo* протеогликаны матрикса интимы.

Макрофаги накапливают поли-ЭХС в липидных каплях цитоплазмы, формируя «пенистые» клетки (лаброциты). Далее при формировании эндоплазматического стресса, нарушения синтеза клетками белков, «пенистые» клетки погибают по типу некроза. Особенностью гибели клеток по типу некроза является то, что начинается процесс с разрыва плазматической мембраны, при этом содержимое цитоплазмы оказывается в межклеточной среде интимы, формируя очаг эндогенного воспаления. Соседние макрофаги, используя биологическую реакцию хемотаксиса, привлекают из крови в очаг воспаления макрофаги гематогенного происхождения, которые, реализуя биологическую реакцию *per diapedesis*, преодолевают монослой эндотелия, выходят в интиму, фагоцитируют содержимое погибших «пенистых» клеток.

Моноциты гематогенного происхождения являются филогенетически более поздними и совершенными, чем оседлые макрофаги. Они гидролизуют поли-ЭХС и освобождают спирт ХС и ПНЖК; моноциты, которые функционально становятся макрофагами *in situ*, превращают ХС в холестеролмоногидрат, формируя кристаллы ХС. Атероматозная масса липидов в интиме артерий состоит из частично катаболизированных ЖК с длиной С18. Если же рассмотреть расположение в них двойных связей по длине цепи, оказывается, что это частично катаболизированные эйкоза и докоза ПНЖК.

В этом суть патогенеза атеросклероза. Вместо того, чтобы все экзогенные ПНЖК были использованы при синтезе активных, филогенетически ранних гуморальных медиаторов ПС клеток, их катаболизируют макрофаги. Объясняется это тем, что избыток в пище пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в гепатоцитах, одноименных ЛПОНП в крови выражено понижает «биодоступность» для клеток ПНЖК. Вместо синтеза из них биологически активных эйкозаноидов: простаглицлинов, простаглицлинов, тромбоксанов, лейкотриенов и резольвинов, большинство ПНЖК катаболизируют макрофаги, формируя атероматозные массы в интиме артерий.

Если в межклеточной среде накапливаются афизиологичные, безлигандные, пальмитиновые ЛПНП или иные безлигандные линолевые ЛПНП, при семейной гиперхолестеринемии в артериях формируется воспалительно-деструктивное поражение интимы по типу атероматоза. Если же в плазме крови повышается концентрация апоЕ-ЛПОНП, поражение интимы артерий происходит по типу атеротромбоза при формировании мягких, богатых ТГ, склонных к разрыву бляшек. ГЛП в крови пациентов может продолжаться десятки лет при постоянном избытке в пище пальмитиновой НЖК; при этом количество образованных афизиологичных ЛПНП может быть большим. Невозможно, чтобы все физиологично денатурированные нейтрофилами, опсонизированные компонентами комплемента, афизиологичные пальмитиновые ЛПНП утилизировали оседлые макрофаги интимы артерий. Оседлые макрофаги - участники филогенетически ранних функциональных систем. На более поздних ступенях филогенеза они стали локальными сенсорами функции более позднего, более совершенного пула клеток моноцитарного роста кроветворения.

Филогенетически ранние оседлые макрофаги являются, по сути, сенсорами активации *in vivo* биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления. Используя синтез хемиаттрактантов, оседлые макрофаги активно «зывают» моноциты из крови в очаг биологической функции воспаления. Моноциты гепатогенного происхождения *in situ* при действии факторов роста приобретают специфичные свойства функциональных макрофагов. Они запускают деструкцию («утилизацию») эндогенных флогоенов или экзогенных патогенов. Можно понять авторов, которые полагают, что гибель клеток *in vivo* по типу некроза, как и апоптоза, является функционально запрограммированной и структурно обеспеченной. При превращении моноцитов в макрофаги *in situ* при действии факторов роста резидентных макрофагов они становятся специализированными клетками.

ФОРМИРОВАНИЕ В ФИЛОГЕНЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОЭКОЛОГИИ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И АТЕРОМАТОЗА

При становлении биологической функции локомоции, при необходимости потреблять больше

пищи, при потреблении животной пищи, при действии инсулина, формировании пулов инсулинозависимых клеток в биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления произошли существенные инновации. Иницированы они и тем, что на ступенях филогенеза так и не сформировались биохимические реакции, которые призваны «контролировать» количество поступающей с пищей пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и пальмитиновых ЛПОИП. Можно полагать, что для этого в пуле инсулинозависимых клеток сформировались поздние в филогенезе, функционально совершенные фагоциты. Поскольку пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОИП формируют гепатоциты, пул филогенетически поздних фагоцитов локализован тоже в печени.

Продолжением функции резидентных макрофагов, циркулирующих моноцитов в биологической реакции воспаления явились специализированные инсулинозависимые фагоциты, клетки Купффера. На ступенях филогенеза выстраивается реализация биологической функции воспаления в форме: циркулирующие нейтрофилы + резидентные локальные макрофаги + циркулирующие моноциты - гемопоэтические клетки + инсулинозависимые клетки Купффера. Основную массу формируемых в крови безлигандных ЛПОИП поглощают и утилизируют фагоциты Купффера. Структурные и функциональные особенности клеток Купффера изложены нами ранее [26]. В то же время эти клетки удаляют из плазмы крови пальмитиновые ТГ не во время оптимизации в гепатоцитах экзогенных ЖК, а значительно позже - в составе безлигандных пальмитиновых ЛПОИП.

ИНСУЛИН И ПРЕВРАЩЕНИЕ СИНТЕЗИРОВАННОЙ ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМИ КЛЕТКАМИ ПАЛЬМИТИНОВОЙ НАСЫЩЕННОЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ В ОЛЕИНОВУЮ МОНОЕНАСЫЩЕННУЮ ЖИРНУЮ КИСЛОТУ

Биологическое предназначение филогенетически позднего гуморального, гормонального медиатора инсулина - повышение образования в митохондриях АТФ в единицу времени [27, 28]. Ранее мы показали, что *in vitro* константа скорости окисления озоном (ОЗ) олеиновой МЖК на несколько порядков выше, чем пальмитиновой НЖК [29]. Согласно физико-химической зависимости, инсулин инициирует превращение *in vivo* всей экзогенной пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Филогенетически поздний инсулин не может повлиять на ранние превращения *in vivo* экзогенной пальмитиновой НЖК, как и на метаболические превращения глюкозы, кроме поглощения ее клетками [30].

Инсулин активирует превращение в олеиновую НЖК всей пальмитиновой ЖК, которую инсулинозависимые клетки синтезируют из глюкозы пищи. Инсулин усиливает поглощение клетками глюкозы через GLUT4 с намерением превратить

ее в олеиновую МЖК, депонировать далее МЖК как субстрат для наработки энергии, образования АТФ. В инсулинозависимых клетках гормон экспрессирует синтез двух ферментов: пальмитоил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы. Синтезированную *in situ de novo* из глюкозы пальмитиновую НЖК пальмитоил-КоА-элонгаза превращает в С18:0 стеариновую НЖК. Далее стеарил-КоА-десатураза в цепи атомов углерода формирует двойную связь, превращая стеариновую НЖК в ω-9 С18:1 олеиновую НЖК.

Чем активнее функция инсулина, тем выше отношение эндогенных пальмитиновой НЖК/олеиновой МЖК, тем больше олеиновой ТГ гепатоциты этрифидируют в олеиновые ТГ и секретируют в кровь больше олеиновых ЛПОИП. В постпрандиальной ГЛП при высокой активности инсулина количество секретированных гепатоцитами олеиновых ЛПОИП существенно превышает пальмитиновые ЛПОИП. Все ЛПОИП поглощают инсулинозависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. После этого в крови остаются линолевые и линоленовые ЛПОИП; последние при переходе из ЛПВП полиеновых ЖК в форме поли-ЭХС превращаются в одноименные ЛПОИП; клетки поглощают ЛПОИП путем апоВ-100-эндоцитоза.

При синдроме инсулинорезистентности (ИР) пальмитиновая НЖК, синтезированная из глюкозы *in situ de novo* в олеиновую МЖК не превращается. Гепатоциты синтезируют пальмитиновые ТГ, секретируют в кровь пальмитиновые ЛПОИП, количество которых существенно выше, чем олеиновых ЛПОИП. Что в этих условиях происходит, изложено выше. Высокое содержание в гепатоцитах экзогенной или эндогенной пальмитиновой НЖК инициирует ГЛП, повышает содержание ХС-ЛПОИП, запускает развитие синдрома атеросклероза и формирование атероматоза. Заметим, что потребление с пищей избытка олеиновой МЖК тоже формирует эндоплазматический стресс и способно сформировать ИР. Афизиологичное влияние высокого содержания *in vivo* пальмитиновой НЖК может быть устранено при увеличении содержания в пище олеиновой МЖК, применении ω-3 ПНЖК [31], а также и при действии статинов.

Для того чтобы привести в норму перенос ЖК в поздних в филогенезе ЛПОИП, важно в первую очередь устранить афизиологично высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК, нормализовать количество пищи, в том числе и углеводов. Представления о переносе в инсулинозависимых ЛПОИП пальмитиновой НЖК, олеиновой МЖК и поглощение их клетками, которые изложены выше, можно использовать при формировании биологических основ профилактики ГЛП, атеросклероза, атероматоза коронарных артерий, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и нарушения кровообращения в артериях головного мозга.

Список литературы

1. *Титов В. Н.* Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации / В. Н. Титов // Атеросклероз.- М.: ИНФРА-М, 2014.- 335 с.
2. *Nakamura M. T.* Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids / M. T. Nakamura, B. E. Yudell, J. J. Loor // Prog. Lipid. Res.- 2014.- № 53.- P. 124-144.
3. *Саркисов Д. С.* Общая патология человека / Д. С. Саркисов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров.- М.: Медицина, 1995.- 269 с.
4. *Давыдовский И. В.* Проблемы причинности в медицине (этиология) / И. В. Давыдовский.- М.: Медицина, 1962.- 176 с.
5. *Титов В. Н.* Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий / В. Н. Титов // Артериальная гипертензия.- М.: ИНФРА-М, 2015.- 214 с.
6. *Титов В. Н.* Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище - основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий / В. Н. Титов // Атеросклероз и дислипидемии.- 2012.- № 3.- С. 48-57.
7. The effects of dietary fatty acids on the postprandial triglyceride-rich lipoprotein/apoB48 receptor axis in human monocyte/macrophage cells / L. M. Varela, A. Ortega-Gomez, S. Lopez [et al.] // J. Nutr. Biochem.- 2013.- № 24 (12).- P. 2031-2039.
8. *Lamarche B.* Dietary fatty acids, dietary patterns, and lipoprotein metabolism / B. Lamarche, P. Couture // Curr. Opin. Lipidol.- 2015.- № 26 (1).- P. 42-47.
9. *Титов В. Н.* Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе. Эволюционные аспекты атеросклероза / В. Н. Титов // Успехи совр. биологии.- 2012.- № 132 (2).- С. 181-199.
10. *Никитин Ю. П.* Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза / Ю. П. Никитин // Бюлл. СО РАМН.- 2006.- № 2.- С. 6-14.
11. *Cheon H. G.* Protection of palmitic acid-mediated lipotoxicity by arachidonic acid via channeling of palmitic acid into triglycerides in C2C12 / H. G. Cheon, Y. S. Cho // J. Biomed. Sci.- 2014.- № 21.- P. 13-24.
12. *Титов В. Н.* Становление в филогенезе липопротеинов низкой, очень низкой плотности инсулина. Липотоксичность жирных кислот и липидов. Позиционные изомеры триглицеридов / В. Н. Титов // Успехи совр. биологии.- 2012.- № 132 (5).- С. 506-526.
13. *Титов В. Н.* Инсулин: иницирование пула инсулин-независимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот (лекция) / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика.- 2014.- № 4.- С. 27-38.
14. High throughput prediction of chylomicron triglycerides in human plasma by nuclear magnetic resonance and chemometrics / F. Savorani, M. Kristensen, F. H. Larsen [et al.] // Nutr. Metab.- 2010.- № 7.- P. 43-41.
15. Mapping the regioisomeric distribution of fatty acids in triacylglycerols by hybrid mass spectrometry / K. Nagy, L. Sandoz, F. Destailats, O. Schafer // J. Lipid. Res.- 2013.- № 54.- P. 290-305.
16. An interesterified palm olein test meal decreases early phase postprandial lipemia compared to palm olein: a randomized controlled trial / W. L. Hall, M. F. Brito, J. Huang [et al.] // Lipids.- 2014.- № 49 (9).- P. 895-904.
17. Palmitic acid in the sn-2 position of dietary triacylglycerols does not affect insulin secretion or glucose homeostasis in healthy men and women / A. Filippou, K. T. Teng, S. E. Berry, T. A. Sanders // Eur. J. Clin. Nutr.- 2014.- № 68(9).- P. 1036-1041.
18. *Tholstrup T.* Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individuals / T. Tholstrup, J. Hjerpsted, M. Raff // Am. J. Clin. Nutr.- 2011.- № 94.- P. 1426-1432.
19. *Титов В. Н.* Конформация apoB-100 в филогенетически и функционально разных липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии / В. Н. Титов, В. А. Амелюшкина, Т. А. Рожкова // Клин. лаб. диагностика.- 2014.- № 1.- С. 27-38.
20. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins / J. P. Segrest, M. K. Jones, H. de Loof, M. Dashti // J. Lipid. Res.- 2001.- № 42 (9).- P. 1346-1367.
21. *Титов В. Н.* Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов / В. Н. Титов // Патогенез.- 2013.- № 11 (1).- С. 16-26.
22. Comparison of the effect of post-heparin and pre-heparin lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase on remnant lipoprotein metabolism / T. Shirakawa, K. Nakajima, Y. Shimomura [et al.] // Clin. Chim. Acta.- 2014.- № 440.- P. 193-200.
23. Oleate blocks palmitate-induced abnormal lipid distribution, endoplasmic reticulum expansion and stress, and insulin resistance in skeletal muscle / G. Peng, L. Li, Y. Liu [et al.] // Endocrinology.- 2011.- № 152 (6).- P. 2206-2218.
24. Identification of a small molecule that stabilizes lipoprotein lipase in vitro and lowers triglycerides in vivo / M. Larsson, R. Carabalo, M. Ericsson [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2014.- № 450 (2).- P. 1063-1069.
25. *Sacks F. M.* The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia / F. M. Sacks // Curr. Opin. Lipidol.- 2015.- № 26 (1).- P. 56-63.
26. *Титов В. Н.* Становление в филогенезе биологической функции эндоэкологии. Поддержание «чистоты» межклеточной среды в паракринных сообществах клеток, органах и в организме (лекция) / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика.- 2014.- № 10.- С. 27-37.
27. *Титов В. Н.* Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий / В. Н. Титов // Сахарный диабет.- М.: ИНФРА-М, 2014.- 222 с.
28. *Yusefovich L.* Different effects of oleate vs. palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress / L. Yusefovich, G. Wilson, L. Rachek // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.- 2010.- № 299 (6).- P. E1096-E1105.
29. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот / Д. М. Лисицын,

- С. Д. Разумовский, М. А. Тишенин, В. Н. Титов // Бюлл. эксп. биол. и медицины.- 2004.- № 138 (11).- С. 517-519.
30. *Титов В. Н.* Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии, олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика.- 2013.- № 11.- С. 16-26.
31. Influence of a healthy Nordic diet on serum fatty acid composition and associations with blood lipoproteins - results from the NORDIET study / V. Adamson, T. Cederholm, B. Vessby, U. Riserus // Food. Nutr. Res.- 2014.- № 58.- P. 24114-24119.

РОЛЬ ПАЛЬМІТИНОВОЇ ЖИРНОЇ КИСЛОТИ В ІНІЦІАЦІЇ ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЇ, ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ, АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА АТЕРОМАТОЗУ

В. М. ТИТОВ, Т. О. РОЖКОВА, В. О. АМЕЛЮШКІНА, В. В. КУХАРЧУК

Проаналізовано роль надлишку пальмітинової жирної кислоти у розвитку гіперліпопротеїнемії, підвищеного вмісту спирту холестерину в ліпопротеїнах низької щільності, патогенезі атеросклерозу і формуванні атероматозу інтими артерій. Підкреслено необхідність усунення афізіологічно великого вмісту в їжі пальмітинової кислоти. Результати дослідження можуть бути використані під час формування біологічних засад профілактики серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: пальмітинова жирна кислота, гіпертригліцеридемія, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, атеросклероз, атероматоз.

THE ROLE OF PALMITIC FATTY ACID IN INITIATION OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA, HYPERCHOLESTEROLEMIA, ATHEROSCLEROSIS, AND ATHEROMATOSIS

V. N. TITOV, T. A. ROZHKOVA, V. A. AMELYUSHKINA, V. V. KUKHARCHUK

The role of excessive palmitic fatty acid in the development of hyperlipoproteinemia, high cholesterol alcohol in low density lipoproteins, the pathogenesis of atherosclerosis and intimal atheromatosis formation were analyzed. The necessity to eliminate aphysiologically high content of palmitic acid in the diet was emphasized. The results can be used in the formation of the biological basis of cardiovascular diseases prevention.

Key words: palmitic fatty acid, hypertriglyceridemia, low density lipoprotein cholesterol, atherosclerosis, atheromatosis.

Поступила 24.02.2015