Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий

В.Н Титов
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ Москва

Абстракт

Если расставить индивидуальные триглицериды (ТГ) сыворотке крови в пальмитиновых и олеиновых липопротеинах очень низкой плотности в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой липопротеинлипазы, получится следующее: пальмитоил-пальмитоил-пальмитат – пальмитоил-пальмитоил-олеат – пальмитоил-олеил-пальмитат – олеил-пальмитоил-пальмитат – олеил-олеил-пальмитат – олеил-олеил-олеат. в этом спектре изоформ триглицеридов ППП – ППО – ПОП – ОПП – ООП – ООО можно различать сдвиг влево и вправо. Сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ТГ, происходит при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, когда содержание пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (ЖК) превышает 15% всех ЖК и при б) развитии эндогенного синдрома резистентности к инсулину. в крови высок уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, содержание апоЕ и апоС-III. Сдвиг вправо с преобладанием олеиновых ТГ происходит при малом содержании в пище говядины и жирных молочных продуктов, поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, физиологичном уровне углеводов в пище и функции инсулина, при высокой физической активности. Сдвиг вправо инициирует действие инсулина, ώ-3 эссенциальных полиеновых ЖК, глитазонов и фибратов; все они повышают активность Δ9-стеарил-КоА-десатуразы-2, превращение пальмитиновой насыщенной ЖК в мононенасыщенную олеиновую ЖК. Сдвиг влево формирует пальмитиновый вариант метаболизма субстрата для наработки клетками энергии, сдвиг вправо – более эффективный олеиновый вариант.

Ключевые слова: *жирные кислоты, триглицериды, резистентность к инсулину, Δ9-стеарил-КоА-десатураза.*

High dietary content of palmitic fatty acid is the major cause of increase in low-density lipoprotein cholesterol and arrterial intima atheromatosis .

V.N. Titov
Russian Cardiology Research-and-Production Center, Russia, Moscow

Abstract

According to an increase in the rate constant of hydrolysis by post-heparin lipoprotein lipase individual blood serum triglycerides are arranged as follows: palmitoyl-palmitoyl-palmitate – palmitoyl-palmitoyl-oleate – palmitoyl-oleyl-palmitate – oleyl-palmitoyl-palmitate – oleyl-oleyl-palmitate – oleyl-oleyl-oleate. Left and right shifts can be identified in this spectrum of TG isoforms: PPP – PPO – POP – OPP – OOP – OOO. Left shift to palmitic TG occurs when a) animal food, beef and fat diary products are consumed, i.e., the content of palmitic saturated fatty acid (FA) is 15% over other FA and b) in endogenous syndrome of insulin resistance. Blood level of low-density cholesterol and apoE and apoC-III contents are high. Right shift with prevalence of oleic TG occurs at low dietary contents of beef and fat diary products and high contents of fish, seafood and olive oil, physiological levels of carbohydrates, normally functioning insulin and high physical activity. Right shift initiates the effects of insulin, ώ-3 essential polyenic FA, glutazol and fibrates which increase the activity of Δ9-stearyl-CoA-desaturase-2 and conversion of palmitic saturated FA into monounsaturated oleic FA. Left shift results into a palmitic metabolic pathway of energy substrate, while right shift leads to a more effective oleic pathway.

Keywords: *fatty acids, triglycerides, insulin resistance Δ9-stearyl-CoA-desaturase.*

Длительно текущие заболевания часто сопровождает умеренная гиперлипидемия, повышение содержания триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови; механизмы развития гипертриглицеридемии (гиперТГ) могут быть разными. Вне зависимости от этиологии, основу патогенеза гиперТГ (нарушения переноса жирных кислот в составе липопротеинов) всегда составляет уменьшение активного, рецепторного поглощения клетками липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) путем апоЕ/В-100 эндоцитоза; происходит это, в первую очередь, в инсулинзависимых клетках [1, 2]. Ими являются скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты и перипортальные гепатоциты. Образование в гепатоцитах пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП из экзогенных и эндогенных насыщенных (н-ЖК) и мононенасыщенных жирных кислот (моно-ЖК) – субстратов для окисления в митохондриях и синтеза АТФ, регулирует филогенетически поздний инсулин. При этом гормон: а) инициирует запасание н-ЖК + моно-ЖК в адипоцитах; б) ингибирует мобилизацию депонированных в клетках ЖК; в) тормозит окисление в митохондриях н-ЖК + моно-ЖК и г) вторично создает условия для усиления окисления клетками глюкозы. Биологическая роль инсулина – обеспечение энергией функции движения, которую реализуют инсулинзависимые скелетные миоциты. На поздних ступенях филогенеза, мы полагаем, формирование системы ЛПОНП при становлении биологической функции локомоции, функции длительной и интенсивной физической активности, инициировал инсулин.

На ранних ступенях филогенеза, задолго до инсулина, миллионы лет продолжалась (и продолжается) функция липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Клетки активно поглощают все ЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. Миллионы лет это происходило в рамках реализации биологической функции трофологии, функции питания, биологической реакции экзотрофии – внешнего питания. Каким же путем, далеко не на ранних ступенях филогенеза, при реализации биологической роли инсулина произошло становление новой системы переноса ЖК – ЛПОНП с иной, чем у ЛПНП функцией? Реально, что их предшественником стали филогенетически более ранние ЛПНП и из них сформировались филогенетически поздние ЛПОНП, которые призваны реализовать уже иную функцию – функции локомоции. ЛПОНП направленно обеспечивают инсулинзависимые скелетные миоциты субстратами для наработки энергии – н-ЖК и моно-ЖК. Для этого в биологической функции локомоции филогенетически поздно сформировался направленный перенос ЖК к миоцитам в форме неполярных ТГ в составе ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза [3].

Ко времени становления в филогенезе системы инсулина, которая стала регулировать биологическую функцию локомоции на уровне организма, регуляция метаболизма глюкозы была завершена миллионами лет ранее, на аутокринном уровне и в паракринно регулируемых сообществах клеток. Гуморальными медиаторами этого являются: а) гипергликемия и б) глюкагон. Для инсулина места в регуляции метаболизма глюкозы не осталось. Одновременно, глюкоза не является in vivo оптимальным субстратом для миоцитов с целью наработки ими энергии, синтеза АТФ: а) энергетическая ценность глюкозы низкая; б) активное поглощение клетками гидрофильной глюкозы невозможно и в) хранить in vivo гидрофильный полимер глюкозы – гликоген просто негде. Поэтому основное внимание в реализации биологической функции локомоции и обеспечении субстратами для наработки энергией скелетных миоцитов инсулин «уделил» метаболизму ЖК и только опосредованно (вторично) глюкозе. в регуляции метаболизма глюкозы, филогенетически ранняя гипергликемия и филогенетически поздний инсулин – два независимых фактора. Филогенетически ранние инсулиннезависимые ЛПНП реализуют биологическую функции трофологии, а филогенетически более поздние, инсулинзависимые ЛПОНП, осуществляют биологическую функцию локомоции; ЛПНП и ЛПОНП это две самостоятельные функциональные системы. в физиологичных условиях лишь немногие ЛПОНП (линолевые и линоленовые), как и ранее реализуют биологическую функцию трофологии и физиологично превращаются в ЛПНП [4, 5]. Каковы же в филогенезе этапы переноса к клеткам ЖК липидпереносящими молекулами белка от энтероцитов и гепатоцитов ко всем клеткам in vivo?

1. Филогенетически ранние липопротеины низкой плотности.

Первые молекулы, которые переносили ЖК еще у насекомых, были аполипопротеины (апо) – апоА ЛП. Способность апоА связывать липиды низкая; апоА связывает мало липидов, поэтому гидратированная плотность их высокая и формируются ЛП высокой плотности (ЛПВП). АпоА у насекомых, как и апоА-I у приматов и человека, связывает только полярные липиды, поэтому ЛПВП переносят ЖК только в форме фосфолипидов (ФЛ) и диглицеридов; форма филогенетически ранних ЛПВП, далеко не напоминает диск. Клетки поглощали ЖК только пассивно, путем обмена полярными липидами между ЛПВП и наружным монослоем плазматической мембраны. Из ЛПВП клетки пассивно поглощают все ЖК: н-ЖК + моно-ЖК, главным образом с 16:0 пальмитиновую (Пальм н-ЖК) и С 18:1 олеиновую моно-ЖК, а также с 18:2 линолевую, с 18:3 α- и γ-линоленовые ненасыщенные ЖК (нена-ЖК) и эссенциальные полиеновые ЖК (ЭС поли-ЖК) – $\acute{\omega}$-6 с 20:4 арахидоновую (Арахи) ЭС поли-ЖК и $\acute{\omega}$-3 с 20:5 эйкозапентаеновую (Эйкоза). Функция ЛПВП и пассивное поглощение клетками ЖК

в форме полярных липидов (без поглощения ЛПВП клетками) продолжается миллионы лет, пока этих систем и пассивного поглощения клетками ЖК не стало явно недостаточно.

На более поздних ступенях филогенеза произошло совершенствование как переноса ЖК в ЛП, так и поглощения (эндоцитоза) ЛП клетками. Для этого в филогенезе: а) произошел синтез иного апо – апоВ-100, который, согласно первичной структуре и большому количеству α-спиралей, стал связывать ЖК не в форме полярных ФЛ и диглицеридов, а в форме неполярных эфиров ЖК со спиртом глицерином – ТГ и эфиров со спиртом холестерином (ХС) – эфиров ХС. в гепатоцитах апоВ-100, формируя раздельно пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛП, стал связывать существенно большие количества ТГ; при этом гидратированная плотность их стала ниже; так произошло формирование апоВ-100 ЛПНП. Большинство клеток in vivo, которые сформировались в филогенезе рано, стали синтезировать и выставлять на мембрану апоВ-100 рецепторы, связывать ими лиганды на поверхности ЛПНП и активно поглощать их и все ЖК, которые они переносят.

Филогенетически наиболее ранние, оседлые макрофаги рыхлой соединительной ткани (РСТ) не имеют на мембране апоВ-100 рецепторов и все количество ЖК, которое необходимое для осуществления их функций, они поглощают пассивно из ЛПВП. Правда, на более поздних ступенях филогенеза при реализации специализированных вариантов снабжения клеток РСТ субстратами для наработки АТФ, в частности, при реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления, in vivo произошло формирование направленного переноса ЖК при действии такого белка-вектора как С-реактивный белок в форме пентамера. Апобелками-векторами направленного переноса ЛП к функционально разным клеткам in vivo являются также апоЕ, апо(а) и ЛП(а), а также неспецифичный CD36 рецептор на мембране разных клеток.

В процессе оптимизации в гепатоцитах экзогенных ЖК, которые клетки поглотили в составе хиломикронов, в полном соответствии с содержанием ЖК в пище, происходит ресинтез пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ. Это определено тем, какая ЖК этерифицирована во второй (средней позиции), в sn-2 молекулы ТГ в принятых с пищей липидах; после всасывания и ресинтеза в энтероцитах и оптимизации в гепатоцитах, она не меняет своего положения. Связывая пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ, апоВ-100 формирует одноименные ЛПНП, которые по каналам эндоплазматической сети гепатоциты секретируют в межклеточную среду, в локальный пул внутрисосудистой среды. Гепатоциты секретируют ЛПНП, которые функционально перегружены триглицеридами. в них, в ассоциации с избыточным количеством ТГ, пространственная структура молекулы апоВ-100 не является оптимальной, и на поверхности ЛПНП еще нет апоВ-100 лиганда. Для формирования лиганда необходимо убрать из связи с апоВ-100 определенное количество ТГ.

Для гидролиза в кровотоке ТГ в составе ЛПНП гепатоциты секретируют печеночную липазу и ее кофактор апоС-III. Этот апо, как и все иные апо, в гидрофильной среде при наличии гидрофобных липидов формирует дисковидную структуру, одна сторона которой становится гидрофильной, а вторая – гидрофобной. При этом, апоС-III формирует функциональный тройственный ассоциат: гидрофобная молекула ЛПНП – донор субстрата липолиза; апоС-III – структура, в которой происходит гидролиз ТГ; фермент – гидрофильная печеночная липаза в среде кровотока. После гидролиза ТГ, формирования диглицерида и неэтерифицированной ЖК (НЭЖК), обе полярные молекулы покидают неполярную структуру ЛПНП: НЭЖК связывается с липид-переносящим белком альбумином (АЛБ), а полярный диглицерид спонтанно переходит в ЛПВП, которые состоят, главным образом, из полярных липидов. в ассоциации с оптимальным количеством ТГ, апоВ-100 принимает активную конформацию и выставляет на поверхность апоВ-100 лиганд. Связывая его своими рецепторами, клетки активно поглощают ЛПНП и все переносимые ими ЖК. При жизни многоклеточных последовательно в трех мировых океанах, в составе ЛПНП преобладали нена-ЖК при низком содержании н-ЖК и моно-ЖК. в этих условиях кинетические параметры печеночной липазы были оптимальным, главным образом, для гидролиза линолевых и линоленовых ТГ в одноименных ЛПНП. Так функционировала система ЛПНП в течение миллионов лет, когда содержание пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ в ЛПНП было примерно одинаковым.

2. Становление биологической функции локомоции и ЛПОНП.

Становление в филогенезе новой биологической функции, функции длительной и интенсивной мышечной активности (движения), явилось причиной выраженых изменения не только в физиологии, но и морфологии многоклеточных. Это привело к: а) формированию из гладкомышечных миоцитов поперечно-полосатых скелетных миоцитов; б) образованию из РСТ специализированных адипоцитов, которые начали запасать ЖК в форме ТГ в одной большой липидной капле цитозоля. Далее становление биологической функции локомоции привело к дифференцировке из α-клеток островков Лангерганса, которые секретировали глюкагон, функционально иных β-клеток; они начали синтез и депонирование инсулина [6]. Действие инсулина в биологической функции трофологии происходит только во время биологической реакции экзотро-

фии, после приема пищи. в биологической реакции эндотрофии (при отсутствии приема пищи, во сне и биологической реакции гибернации, спячке) секреция инсулина β-клетками происходит; β-клетки синтезируют и депонируют инсулин.

Функциональное предназначение инсулина, мы полагаем, – энергетическое обеспечение биологической функции локомоции, снабжение миоцитов субстратами для наработки ими энергии; в первую очередь ЖК и во вторую – глюкозой. Биологическая функция инсулина обеспечила: а) оптимизацию эндогенного синтеза н-ЖК и моно-ЖК из глюкозы; б) депонирование больших количеств ЖК в форме ТГ в адипоцитах; в) направленный, векторный перенос больших количеств ЖК в составе ЛП и г) активное рецепторное поглощение ЛП миоцитами. Инсулин действует только на клетки, которые имеют рецепторы к гормону. Для активного рецепторного поглощения миоцитов ЖК, гепатоциты уже секретируют ЛПНП; при этом апоВ-100 рецепторы имеют на мембране все специализированные клетки. Однако для реализации биологической роли инсулина, ЛПНП не являются оптимальными. Сформированные в филогенезе рано, ЛПНП переносили схожие количества пальмитиновых + олеиновых и линолевых + лиеноеновых ТГ; первые клетки используют как субстрат для окисления в митохондриях; вторые – для структурных, пластических целей, для построения мембран. Физиологично клетки не окисляют в митохондриях ни линолевую, ни линоленовую нена-ЖК; ЛПНП являются универсальными переносчики ЖК. Для реализации биологической функции локомоции инсулин инициировал специализированную систему переноса ЖК: а) перенос к клеткам на порядок большего большого количества ЖК, чем это делали ЛПНП; б) перенос только н-ЖК и моно-ЖК, которые являются субстратами для окисления в митохондриях скелетных миоцитов и наработки АТФ и в) направленный перенос всего количества н-ЖК + моно-ЖК в составе ЛП только к инсулинзависимым скелетным миоцитам; иные миоциты in vivo рецепторов к инсулину не имеют.

В соответствии с описанным нами методологическим приемом биологической преемственности развития, инсулин, используя филогенетически раннюю систему ЛПНП, сформировал на ее основе новую систему – систему ЛПОНП. На этих ступенях филогенеза произошло разделение функций; системе ЛПНП продолжила реализацию биологической функции трофологии, а ЛПОНП начали реализовывать биологическую функцию локомоции. Для становления функции ЛПОНП инсулин экспрессировал: а) синтез нового изофермента стеарил-КоА-десатразы-2 в дополнение к филогенетически ранней, инсулиннезависимой стеарил-КоА-десатуразе-1; б) синтез инсулинзависимыми скелетными миоцитами нового апо – апоЕ и формирование кооперативного апоЕ/В-100 рецептора; в) синтез не гепатоцитами, а монослоем эндотелия позиционно специфичной липопротеинлипазы (ЛПЛ), которую позже стали называть постгепариновой ЛПЛ [7, 8] и г) синтез иного кофактора ЛПЛ – апоС-II. На основании филогенетической теории патологии [9], мы полагаем, что печеночная липаза и ее кофактор апоС-III, сформированы на более ранних ступенях филогенеза, как и ЛПНП, а постгепариновая ЛПЛ, апоС-II, апоЕ и ЛПОНП являются в филогенезе более поздними.

Кроме того инсулин, реализуя обеспечение энергией биологической функции локомоции, стал:

а) активировать запасание глюкозы в форме гидрофильного полимера гликогена в перипортальных гепатоцитах и скелетных миоцитах;

б) усиливать липогенез – синтез Пальм н-ЖК из экзогенной глюкозы; Пальм н-ЖК, формально ее можно рассматривать как «гидрофобную форму глюкозы» для целей депонирования;

в) активировать превращение эндогенно синтезированной с 16:0 Пальм н-ЖК в С 18:1 олеиновую моно-ЖК: с 16:0 Пальм н-ЖК (пальмитоил-КоА-элонгаза) → с 18:0 (стеарил-КоА-десатураза) → с 18:1 олеиновая моно-ЖК; митохондрии окисляют олеиновую ЖК с более высокой константой скорости реакции, чем Пальм н-ЖК [10];

г) увеличивать синтез олеиновых ТГ и секрецию гепатоцитами олеиновых ЛПОНП при снижении доли пальмитиновых ТГ и ЛПОНП;

д) активировать синтез инсулинзависимыми клетками филогенетически поздних глюкозных транспортеров 4 (глюкоЗТ4) и создавать условия для усиления пассивного поглощения глюкозы гепатоцитами, миоцитами и адипоцитами [11];

ж) блокировать активность гормонзависимой липазы в инсулинзависимых клетках, уменьшать содержание НЭЖК в межклеточной среде, в цитозоле клеток и вынуждать митохондрии окислять глюкозу [12]. Создавая условия для усиления депонирования субстратов энергии, инсулин проявляет и умеренное действие вазодилататора, экспрессируя в клетках эндотелия синтез NO-синтазы и секрецию оксида азота (NO). Инсулин создает условия для усиления поглощения клетками глюкозы, однако сам усилить это процесс не может. Пассивное поглощение клетками глюкозы по градиенту концентрации регулирует только гипергликемия. Она, как гуморальный медиатор, на миллионы лет старше инсулина, и гормон не может повлиять на процессы, которые регулирует филогенетически ранняя гипергликемия. Гипергликемия и инсулин – два разных регулятора метаболизма глюкозы. Казалось бы, действие инсулина является столь многообразным, однако функционально оно едино; это обеспечение энергией биологической функции локомоции, которую инсулин может реализовать только на уровне организма.

3. Метаболические превращения в крови ЛПОНП и величина ХС–ЛПНП.

Инсулин сформировал ЛПОНП и отделил их функцию от ЛПНП; это разные системы переноса к клеткам ЖК. Экзогенные ЖК и эндогенные, синтезированные из глюкозы пищи, после оптимизации в пероксисомах (окисление афизиологичных ЖК) гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ, из которых апоВ-100 формирует одноименные ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровоток. При этом количество пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП в 10–15 раз превышает количество линолевых + линоленовых ЛПОНП. Соотношение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП определено содержанием в пище экзогенных ЖК и углеводов:

а) чем больше в пище количество н-ЖК, в первую очередь, Пальм н-ЖК, тем выше содержание пальмитиновых ЛПОНП [13];

б) при физиологичной функции инсулина, чем выше в пище содержание углеводов, тем выше секреция в кровь олеиновых ЛПОНП;

в) при формировании эндогенного синдрома резистентности к инсулину, инсулинорезистентности (ИР), чем выше в пище содержание липидов и углеводов, тем больше гепатоциты формируют пальмитиновых ЛПОНП, по сравнению с олеиновыми.

Анализируя развитие гиперТГ, неприемлемо, мы полагаем:

1. детально охарактеризовать те ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровоток и далее в межклеточную среду;

2. дать характеристику биохимическим превращениям липидов и физико-химическим изменениям апо раздельно в пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линогеновых ЛПОНП;

3. охарактеризовать активное поглощение клетками ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза и ЛПНП апоВ-100 активного поглощения;

4. понять механизмы формирования высокого уровня холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), как достоверного фактора риска – атероматоза коронарных артерий, основного клинического проявления атеросклероза и

5. выяснить пути формирования гетерогенности субклассов ЛПНП, включая малые, плотные, наиболее атерогенные ЛПНП.

Чем больше в составе ЛПОНП пальмитиновых ТГ, тем более высока вероятность формирования гиперТГ и наоборот; чем больше образуется олеиновых ЛПОНП, тем ниже и короче постпрандиальная гиперТГ [14]. Еще на ранних ступенях филогенеза все клетки сформировали превращение экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК. Осуществляют эту реакцию два фермента: пальмиотоил-КоА-элонгаза и стеарин-КоА-десатураза-1 [15, 16]. Активируют превращения экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую ЖК гормон сетчатой зоны надпочечников дегидроэпиандростерон и филогенетически ранние эстрогены; в филогенезе активность этих реакций низкая. Превращения же эндогенно синтезированной из глюкозы Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК инициирует инсулин, который экспрессирует синтез стеарил-КоА-десатуразы-2. При физиологичном действии инсулина, большую часть эндогенной Пальм н-ЖК гепатоциты превращают в олеиновую моно-ЖК. На ранних ступенях филогенеза, на аутокринном уровне регуляции, все животные клетки из экзогенной глюкозы могут синтезировать только с 16:0 Пальм н-ЖК и ничего более. Максимально на что способны клетки приматов и человека – из глюкозы синтезировать Пальм н-ЖК и далее превратить ее при действии инсулина в олеиновую моно-ЖК и не более [17]. в чем же смысл превращения эндогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК?

4. Диагностическое значение спектра изоформ ТГ в сыворотке крови.

Чем больше гепатоциты синтезируют олеиновой моно-ЖК, тем более ее этерифицировано в олеиновые ТГ, из которых апоВ-100 формирует олеиновые ЛПОНП. Изоформы ТГ, которые содержат пальмитиновые ЛПОНП, это: олеил-пальмитоил-олеат (ОПО), олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), трипальмитат. Основные изоформы олеиновых ТГ в олеиновых ЛПОНП – это: пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), олеил-олеил-олеат (ООО) или триолеат. Если мы расставим индивидуальные ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ, как это мы сделали ранее в отношении константы скорости окисления ЖК озоном [18], получится следующая последовательность:

ППП – ППО – ПОП – ОПП – ООП – ООО.

Этот спектр включает только большие по количеству изоформы ТГ, которые переносят пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП; в него не включены стеариновые ТГ, линолевые и линоленовые ТГ, которые также переносят ЛПОНП [19]. Методом же жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в сыворотке крови добровольцев можно определить 40–45 индивидуальных ТГ [20]. в составе линоленовых ТГ может быть этерифицирована и Арахи ЭС поли-ЖК. Мы только начали эти исследования и пока не имеем достаточно данных, чтобы указать количественные параметры каждого из индивидуальных ТГ в сыворотке крови. Иные исследователи пока вообще не рассматривают роль изоформ ТГ в патогенезе атеросклероза [21].

На основании многолетних исследований лаборатории и данных литературы, мы полагаем рационально, в плане диагностики, рассматривать

в спектре изоформ ТГ такие понятия как сдвиг влево и сдвиг вправо. Сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ТГ, происходит при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, в которых высоко содержание н-ЖК, главным образом Пальм н-ЖК [22]; оно намного превышает физиологичный уровень (15 % количества всех ЖК в пище) и б) при развитии эндогенного синдрома ИР, при котором основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в Пальм н-ЖК, пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОНП и не происходит превращение Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК [23]. в крови преобладают пальмитиновые ЛПОНП, формируется длительная постпрандиальная гиперТГ, высокий уровень ХС-ЛПНП и низкие цифры ХС-ЛПВП. в сыворотке крови высоко содержание апоЕ и апрС-III. Функционально сдвиг спектра изоформ ТГ влево нежелателен; при этом развивается неэффективный вариант снабжения in vivo всех клеток субстратами для наработки энергии. Сдвиг вправо, с преобладанием олеиновых ТГ, происходит при: а) соблюдении средиземноморской диеты, малом содержании в пище говядины и жирных молочных продуктов, поедании рыбы, морепродуктов и оливкового масла, физиологичном потреблении углеводов [24] и б) при физиологичной функции инсулина и хорошей физической активности – функции локомоции. При этом нормальный уровень ТГ сопровождают низкие значения ХС-ЛПНП и высокий уровень ХС-ЛПВП, физиологично невысокое содержание в сыворотке крови апоЕ и апоС-III и высокоэффективное снабжение всех клеток субстратами для наработки энергии. в условиях гипертриглицеридемии оптимального обеспечения клеток субстратами для наработки энергии не происходит. Сдвиг влево имеет афизиологичные последствия. в силу каких же причин это происходит?

Насцентные (новорожденные) ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровоток, состоят из молекулы апоВ-100, которая связала отдельно много пальмитиновых, олеиновых, линолевых или линоленовых ТГ. Вероятно, формирование в гепатоцитах отдельно пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ обусловлено особенностями функции микросомального белка переносящего ТГ, который подвозить ТГ к апоВ-100 при формировании ЛПОНП [25]. Сверху гидрофобную массу ТГ гепатоциты покрывают монослоем из полярного ФЛ (фосфатидилхолина) и неэтерифицированного, полярного спирта ХС. Синтез гепатоцитами этого-то, функционально транспортного пула ХС и ингибируют статины. ЛПОНП при секреции их в кровоток, функционально несколько перегружены ТГ и еще не имеют на поверхности апоВ-100 лиганда; это прелигандные ЛПОНП. Для формирования лиганда надо удалить из ЛПОНП часть ТГ, оставив оптимальное их количество. Гидролиз ТГ в ЛПОНП активирует филогенетически поздняя, инсулинзависимая, позиционно специфичная постгепариновая липаза и ее кофактор апоС-II, которые синтезируют клетки эндотелия. в крови липаза плотно связана с гликокаликсом эндотелия и освобождается в кровоток при действии гепарина. Постгепариновая ЛПЛ обладает позиционной специфичностью; она гидролизует в пальмитиновых и олеиновых ТГ только одну ЖК из sn-1 спирта глицерина. При этом гидролиз из ТГ олеиновой моно-ЖК происходит со значительно более высокой константой скорости реакции, по сравнению с Пальм н-ЖК.

Чем больше среди ЛПОНП пальмитиновых, тем медленнее формируются лигандные ЛПОНП и более длительна гиперТГ после приема пищи. При гидролизе неполярные ТГ превращаются в две полярные молекулы липидов и, теряя гидрофобное взаимодействие с апоВ-100, покидают ЛПОНП. ЖК в форме полярной НЭЖК связывается с АЛБ, а полярный диглицерид встраивается в ЛПВП. При образовании оптимальной конформации апоВ-100, на поверхности появляется апоВ-100 доменлиганд, с которым связывается апоЕ – специфичный белок-вектор. Вместе они формируют кооперативный апоЕ/В-100 лиганд, а инсулинзависимые клетки выставляют на мембрану апоЕ/В-100 рецепторы. Используя рецепторы, инсулинзависимые клетки поглощают лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП. Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП клетки поглощают с плотностью ЛПОНП; в филогенетически ранние ЛПНП филогенетически поздние ЛПОНП превратиться не могут. Через 12-14 ч после еды, в плазме крови физиологично остаются:

а) линолевые и линоленовые ЛПНП, поскольку гидролиз ТГ при действии печеночной липазы происходит медленно, как и переход эфиров ХС из ЛПВП в ЛПОНП;

б) пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, в которые гепатоциты реэтерифицируют и апоВ-100 структурирует ЖК, которые в форме НЭЖК + АЛБ освобождают адипоциты и клетки РСТ в биологической реакции эндотрофии, при отсутствии приема пищи.

В составе линолевых и линоленовых ЛПОНП, гидролиз ТГ осуществляет не постгепариновая ЛПЛ, а иной фермент – печеночная липаза и ее кофактор апоС-III [26]. Гидролиз происходит намного медленнее, чем в олеиновых ЛПОНП, поскольку активируют его ЭС поли-ЖК, которые переходят из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП в форме эфиров ХС. в процессе этого перехода, который инициирует белок переносящий эфиры холестерина, гидратированная плотность линолевых и линоленовых ЛПОНП увеличивается и они физиологично превращаются в одноименные ЛПНП. Если плотность ЛПОНП увеличивается за счет уменьшения в них содержания ТГ, то возрастание плотности ЛПНП происходит, главным образом, за счет увеличения содержания эфиров ХС, плотность которых выше любых ТГ; однако

содержание в них ТГ также понижается при действии печеночной липазы. Далее при выставлении на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганда, клетки поглощают ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза.

5. Непростые пути формирования ХС–ЛПНП.

В физиологичных условиях, при преобладании в ЛПОНП олеиновых ТГ над пальмитиновыми, при сдвиге спектра изоформ ТГ вправо и большом количестве ООП и ООО, гидролиз ТГ происходит быстро. в ЛПОНП быстро формируется апоЕ/В-100 лиганд и клетки поглощают все ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Постпрандиальная гиперТГ это то время, в течение которого инсулинзависимые клетки поглощают все секретированные печенью пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с характерной для них плотностью; в плазме крови остаются только физиологичные ЛПНП. Однако если в спектре изоформ ТГ преобладают пальмитиновые ТГ и происходит сдвиг влево, гидролиз ТГ в пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП происходит медленно, особенно при наличии ТГ как ППП и ППО. При медленном гидролизе пальмитиновых ЛПОНП, в них начинают переходить из ЛПВП те ЭС поли-ЖК в форме эфиров ХС, которые физиологично медленно переходят только в линолевые и линоленовые ЛПОНП, когда пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП в крови уже нет. Этот переход и способствует превращению пальмитиновых ЛПОНП в афизиологичные ЛПНП. При переходе эфиров ХС из ЛПВП в пальмитиновые ЛПОНП, при увеличении гидрофобности липидов в ЛПОНП, формирование апоЕ/В-100 лиганда не происходит. При продолжении липолиза пальмитиновые ЛПОНП приобретают гидратированную плотность, характерную для ЛПНП, однако по составу ЖК они остаются ЛПОНП.

В силу того, что не только плотность, но и физико-химические свойства пальмитиновых ЛПОНП становятся сходными с ЛПНП, гидролиз ТГ в них продолжает печеночная липаза и ее кофактор апоС-III. Можно полагать, что при накоплении в плазме крови афизиологичного субстрата – пальмитиновых, реже олеиновых ЛПОНП с плотностью ЛПОНП, происходит индукция субстратом, синтез печеночной липазы и его кофермента апоС-III. Мы полагаем, что увеличение в крови содержания апоС-III как в апоВ-100, так и в ЛПВП, является тестом накопления в крови афизиологичных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с плотностью ЛПНП [27]. При этом в крови увеличивается содержание по-сути, не ХС-ЛПНП, а ХС пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, которые имеют плотность характерную для ЛПНП. Даже в момент секреции гепатоцитами ЛПОНП, диаметр пальмитиновых ЛПОНП является наименьшим. Превращения в крови безлигандных пальмитиновых ЛПОНП заканчивается формированием малых, плотных и наиболее атерогенных ЛПНП, класса Б. Одновременно, окончательной формой превращения в крови безлигандных олеиновых ЛПОНП являются большие по размерам ЛПНП класса А.

На основании этого, четыре субкласса ЛПНП, которые выявляют метод ядерной магнитной резонансной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (рис. 1) формируют, в порядке возрастания плотности:

1. афизиологичные, лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП при фенотипе апоЕ, чаше Е2/Е2, при гиперлипопротеинемии типа III, при наличии апоЕ/В-100 лиганда с низкой аффинностью к апоЕ/В-100 рецептору на мембране инсулинзависимых клеток;
2. афизиологичные, безлигандные олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП, которые составляют основу субкласса а ЛПНП;
3. физиологичные и афизиологичные лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП при дефиците на мембране клеток апоВ-100 рецепторов при семейной гомо- или гетерозиготной гиперхолестеринемии;
4. афизиологичные, безлигандные пальмитиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП и самыми малыми размерами. Поэтому, в большинстве случаев высокие значения ХС-ЛПНП, кроме пациентов с семейной гиперхолестеринемией, это реально ХС не ЛПНП, а ХС пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с плотностью ЛПНП, но с составом ЖК в ТГ характерным для ЛПОНП. Одновременно, при использовании диск электрофореза ЛП в геле полиакриламида можно искусственно сформировать такой градиент плотности геля, чтобы выявить большее число субфракций ЛПНП; однако диагностического значения эти механически выделенные дополнительные фракции ЛПНП не имеют.

6. Пальмитиновая ЖК и атероматоз интимы артерий.

Сформировавшиеся в крови безлигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП становятся в кровотоке биологическим «мусором». Все они подлежат утилизации in situ в локальном пуле интерстициальной РСТ при реализации биологической реакции воспаления. Со времен И.И. Мечникова, фагоцитиоз чего-либо функциональными фагоцитами мы расцениваем как биологическую реакцию воспаления. Однако и без лиганда ЛПНП это «свои» молекулы, и для того, чтобы функциональные системы начали удалять их из кровотока, их надо физиологично денатурировать. Для этого биологический «мусор» – как субстрат инициирует в нейтрофилах биологическую реакцию «респираторного взрыва». При этом клетки образуют и секретируют в кровоток большое количество активных форм O_2. Последние физиологично, неспецифично денатурируют

все эндогенные флогогены (инициаторы воспаления), формируя на поверхности ЛПНП патологические эпитопы. Наличие их распознают Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток и активируют систему комплемента [28]. Эту физиологичную реакцию часто именуют «окислительным стрессом» и рассматривают как начало биологической реакции воспаления. Компоненты комплемента опсонизируют биологический «мусор», формируя на нем функциональную метку – «подлежит удалению» [29]. После этого клетки эндотелия, путем активированного трансцитоза (пиноцитоза) [30] выносят физиологично денатурированные ЛП в интиму артерий [31].

С определенной долей сомнения можно воспринимать работы о модифицированных ЛПНП. Все ЛПНП, которые не сформировали апоВ-100 лиганд (пре- и постлигандные) становятся в крови биологическим «мусором» и для удаления из кровотока их надо физиологично денатурировать. Эту функцию исполняют нейтрофилы и это – облигатная часть биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления. Однако денатурация ЛПНП может быть и афизиологичной и происходить при гликировании, сиалировании, взаимодействии с гликотоксинами. Однако пристального внимания модифицированные ЛПНП не заслуживают поскольку: а) ни один из них клетки не поглощают путем апоВ-100 эндоцитоза, б) для макрофагов и их скевенджер рецепторов (рецепторов мусорщиков) не имеет значения, каким образом ЛПНП стали биологическим «мусором»; макрофаги поглотят все опсонизированные ЛПНП без разбора.

В интиме артерий эластического типа располагается локальный пул РСТ, который призван поддерживать «чистоту» внутрисосудистой межклеточной среды [32]. Весь «мусор» больших размеров, будь то эндогенные флогогены или экзогенные, инфекционные патогенны [33], эндотелий переносит в интиму артерий эластического типа [34]. Далее оседлые макрофаги и те клетки, которые формируются из мигрировавших из крови моноцитов [35], утилизируют разнообразный биологический «мусор» из сосудистого русла. Если в крови накапливаются безлигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП, в интиме начинается воспалительно-деструктивное поражение по типу атеротромбоза, При этом формируются мягкие, богатые ТГ, порой редко расположенные бляшки, которые склонны к разрыву и тромбозу коронарных артерий. в крови при семейной гиперхолестеринемии происходит формирование афизиологичных, безлигандных линолевых и линоленовых ЛПНП; в интиме артерий они формируют поражение по типу атероматоза. Происходит формирование больших по площади, плоских бляшек; они не склонны к разрыву, но могут подвергаться некрозу с развитием тромбоза коронарных артерий. Из 10 случаев тромбоза коронарных артерий, в 9 – причиной является разрыв покрышки мягкой атероматозной бляшки и только в одном – некротические изъязвления плотной бляшки [36]. Поэтому столь важно отслеживать у пациентов с ишемической болезнью сердца высокое содержание в сыворотке крови ТГ и эффективно понижать даже с большим вниманием, чем мы это делаем по отношению к ХС. Методами снижения высокого уровня ТГ, в первую очередь, является строгая диетотерапия.

Желательно ясно представлять, что вторичная профилактика ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома, профилактика летального исхода это одно, а первичная профилактика атеросклероза с молодого возраста для миллионов людей, длительное сохранение здоровья, уменьшение заболеваемости ишемической болезнью сердца и увеличение продолжительности жизни – это иное [37]. Мы неоднократно писали, что с позиций общей биологии и филогенетической теории патологии, атеросклероз – это синдром внутриклеточного дефицита ЭС поли-ЖК. Однако редко причиной этого является алиментарный дефицит ЭС поли-ЖК. Основной причиной, которая обусловливает низкую биодоступность ЭС поли-ЖК, является избыточное количество в пище н-ЖК, в первую очередь Пальм н-ЖК [38]. в результате этого, полученные с пищей ЭС поли-ЖК, клетки не могут поглотить путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза в составе ЛПНП. Все количество их в безлигандных ЛПНП, вместе с безлигандными ЛПОНП с плотностью ЛПНП, оказываются в интиме артерий и становятся компонентом атероматозных масс. и если прием с профилактической и лечебной целью даже больших доз очищенных ЭС поли-ЖК (Омакор) при высоко содержании в животной пище Пальм н-ЖК, то, в условиях низкой биодоступности, большинство ЭС поли-ЖК окажется в интиме артерий и увеличит количество атероматозной массы [39]. Продуктами, которые содержат большое количество Пальм н-ЖК являются: а) говядина и продукты из нее; б) жирное коровье молоко и все приготовленные из него продукты [40], а также в) растительное пальмовое масло. и если филогенетически, физиологичной является пища, в которой Пальм н-ЖК не превышает 15% количества всех ЖК, то при еде в учреждениях быстрого питания (fast food), содержание Пальм н-ЖК достигает 60% [41].

Возвращаясь к приведенному нами впервые спектру изоформ ТГ – ППП – ППО – ПОП – ОПП – ООП – ООО, важно отметить, что увеличение в пище содержания Пальм н-ЖК, одноименных ТГ и ЛПОНП с плотностью ЛПНП выражено сдвигает спектр изоформ ТГ влево, вплоть до образования ТГ как ППО и ППП. Чем более сдвинут спектр изоформ ТГ влево, тем больше масса депонированных в адипоцитах ТГ, в которых преобладают пальмитиновые ТГ [42], тем выше концентрация в плазме крови безлигандных ЛПНП с плотностью ЛПОНП; все они будут перенесены в интиму и сформируют

атероматозную массу липидов. Действие инсулина выражено смещает спектр изофором ТГ вправо; это определено тем, что физиологичное действие инсулина реализовано путем превращения всей эндогенно синтезированной из глюкозы Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК при экспрессии гормоном филогенетически поздней стеарил-КоА-десатуразы-2 (Δ9- десатуразы). Позитивно сдвигает спектр изоформ ТГ вправо и действие лигандов рецепторов активации пролиферации пероксисом – глитазонов, в частности розиглитазона [43]; подобный же сдвиг вправо осуществляют фибраты и ω-3 ЭС поли-ЖК, флаваноиды и изофлавоны [44]. Все лиганды, которые связываются с рецепторами активации пролиферации пероксисом, усиливают экспрессию α-, β- и ω-оксидаз и окисление в пероксисомах части экзогенной Пальм н-ЖК. Одновременно гепатоциты экспрессируют синтез филогенетически ранней стеарил-КоА-десатразы-1 (рис. 2). Этот фермент активирует превращение части экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК [45], вызывая в спектре изоформ ТГ сдвиг вправо.

В противоположность действию филогенетически ранних эстрогенов и дегидроэпиандростерона [46], филогенетически поздний инсулин, ЭС поли-ЖК, натуральные и искусственные лиганды для рецепторов активации пролиферации пероксисом [47], сдвигают спектр изоформ ТГ вправо. в соответствии с предложенной нами филогенетической теорией патологии, сахарный диабет это, в первую очередь, нарушения метаболизма ЖК и только во-вторую – нарушение метаболизма глюкозы [48]. Можно утверждать, что основу формирования экзогенного синдрома резистентности к инсулину тоже является избыточное количество в пище Пальм н-ЖК; по большому счету это определяет и высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [49, 50]. На основании всего сказанного, рационально формировать единую стратегию (Национальную программу) профилактики одновременно атеросклероза и синдрома резистентности к инсулину (сахарного диабета 2 типа), поскольку в основе их заложено действие единых этиологических факторов и для них характерно выраженное сходство патогенеза. Только это может послужить основой снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний в популяции.

Список литературы.

1. *Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза. Диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. Изд-во «Алтус». Фонд «Клиника XXI века». 2002. 730 с.*
2. *Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. 2009; 5: 14 – 22.*
3. *Zago V., Lucaro D., Macri E.V. et al. Circulating very-low-density lipoprotein characteristics resulting from fatty liver in an insulin resistance rat model. Ann. Nutr. Metab. 2010; 56: 198 – 206.*
4. *Ooi E.M., Darrett P.H., Chan D.C., Watts G.F. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. Clin. Sci . 2008: 114(10): 611 – 624.*
5. *Титов В.Н. Теория биологических функций и ее применение при выяснении патогенеза распространенных заболеваний человека. Успехи совр. биол. 2008; 128(5): 435 – 452.*
6. *Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. Clin. Chem. 2002; 48(12): 2270 – 2288.*
7. *Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах. Вестник РАМН. 2010; 6: 49 – 54.*
8. *Jiang Z., Michal J.J., Wu X.L. et al. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition. Int. J. Biol. Sci. 2011; 7(5): 659 – 663.*
9. *Титов В.Н. Атеросклероз – проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндоэкологии. Успехи совр. биол. 2009; 129(2): 124 – 143.*
10. *Schmidt D.E., Allred J.B., Kien C.L. Fractional oxidation of chylomicron-derived oleate is greater than of palmitate in healthy adults fed freguent small meals. J. Lipid. Res. 1999; 40: 2322 – 2332.*
11. *Barros R.P., Machado U.F., Warner M., Gustafsson J.A. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors Erbeta and Eralpha. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006; 103(5): 1605 – 1608.*
12. *Coassin S., Schweiger M., Kloss-Brandstatter A. et al. Investigation and functional characterization of rare genetic variants in the adipose triglyceride lipase in a large healthy working population. PLOS. Genetics. 2010; 6(12): 211 – 219.*
13. *Hunter J.E., Zhang J., Krisetherton P.M. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans-, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. A. J. Clin. Nutr. 2010; 91: 46 – 63.*
14. *Couillard C., Bergeron N., Prud'homme D. et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. Diabetes. 1998; 47: 953 – 960.*
15. *Collins J.M., Neville M.J., Hoppa M.D., Frayn K.N. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury. J. Biol. Chem. 2010; 285(9): 6044 – 6052.*
16. *Miyazaki M., Kim Y.C., Gray-Keller M.P. et al. The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearoyl-CoA desaturase 1. J. Biol. Chem. 2000; 275(39): 30132 – 30138.*
17. *Peter A., Cegan A., Wagner S. et al. Hepatic lipid composition and stearoyl-coenzyme A desaturase 1 mRNA expression can be estimated from plasma VLDL fatty acid ratios. Clin. Chem. 2009; 55(12): 2113 – 2120.*
18. *Titov V.N., Konovalova G.G., Lisitsyn D.M. et al. Kinetics of fatty acid oxidation in low density lipoproteins evaluated by registration of the oxidizer consumption and reaction product yield. Bull. Exp. Biol. Med. 2005; 140(1): 38 – 40.*

19. *Leskinen H., Suomela J.P., Kallio H. Quantification of triacylglycerol regiosomers in oils and fat using different mass spectrometric and liguid chromatographic methods. Rapid. Commun. Mass. Spectrom. 2007; 21(14): 2361 – 2373.*
20. *Nagai T., Gotoh N., Mizobe H. et al. Rapid separation of triacylglycerol positional isomers binding two saturated fatty acids using octanoyl silylation column. J. Oleo Sci. 2011; 60: 345 – 350.*
21. *Bird S.S., Marur V.R., Shiatynski M.J. et al. Serum lipidomics profiling using LC-MS and high-energy collisional dissociation fragmentation: focus on triglyceride detection and characterization. Anal. Chem. 2011; 83(17): 6648 – 6657.*
22. *Reaven P., Parthasarathy S., Grasse B.J. et al. Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. J. Clin. Invest. 1993; 91: 668 – 676.*
23. *Parks E.J, Hellerstein M.K. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71(2): 412 – 433.*
24. *Razguin C., Martinez J.A., Martinez-Gonzalez M.A. et al. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. Eur. J. Clin. Nutr. 2009; 63: 1387 – 1393.*
25. *Gambino R., Bo S., Musso G. et l. Microsomal triglyceride transfer protein 493-T variant is associated with resistin levels and C-reactive protein. Clin. Biochem. 2007; 49(16-17): 1219 – 1224.*
26. *Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2009; 297: 271 – 288.*
27. *Cohn J.S., Patterson B.W., Uffelman K.D. et al. Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89(8): 3949 – 3955.*
28. *Fessler M.B., Rudel L.L., Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. Curr. Opin. Lipidol. 2009; 20(5): 379 – 385.*
29. *Кашкин К.П., Дмитриева Л.Н. Белки системы комплемента; свойства и биологическая активность. Клин. лаб. диагност. 2000; 7: 25 – 32.*
30. *Parham P. The immune system. Carland Sci. Publishing. N.Y. 2005. 137 – 154.*
31. *Подколодная О.А., Игнатьева Е.В., Подколодный Н.Л., Колчанов Н.А. Пути поступления наночастиц в организм млекопитающих, их биосовместимость и клеточные эффекты. Успехи совр. биол. 2012; 132(1): 3 – 15.*
32. *Титов В.Н. Интима – биологический сорбционный фильтр. Специфичность патогенов и биологическая классификация воспалительного поражения интимы. Вестник РАМН. 2003; 8: 40 – 43.*
33. *Кьювин Д.Т., Киммельстил К.Д. Инфекционные причины атеросклероза. Международный мед. журнал. 2011; 137(20): 603 – 612.*
34. *Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011; 31: 1506 – 1516.*
35. *Swirski F.K. The spatial and developmental relationships in the macrophage family. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011; 31: 1517 – 1522.*
36. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54(23): 2129 – 2138.*
37. *Houston M.C., Fazio S., Chilton F.H. et al. Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. Prog. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 61 – 94.*