

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.13-004.6-02-074

DOI 10.17816/pmj361102-117

ОЛЕИНОВЫЕ, ПАЛЬМИТИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ЛИПОПРОТЕИНЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ. АТЕРОСКЛЕРОЗ, АТЕРОМАТОЗ АРТЕРИЙ И ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.Н. Титов¹, А.П. Щёктова^{2*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, г. Москва,

²Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

OLEIC, PALMITIC TRIGLYCERIDES, VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS. ATHEROSCLEROSIS, ARTERIAL ATHEROMATOSIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE PATHOGENESIS

V.N. Titov¹, A.P. Schekotova^{2*}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

В клинике и в эксперименте основным в патогенезе гиперлиппротеинемии, атеросклероза и атероматоза является нарушение физико-химических параметров липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В кровотоке их секретируют гепатоциты в биологической реакции экзотрофии, внешнего питания, биологической функции трофологии – питания. При отсутствии генетических нарушений параметры ЛПОНП определены главным образом индукцией субстратом, реализацией биологической реакции экзотрофии. Афизиологичная индукция субстратом – это высокое содержание в пище вида *Homo sapiens* экзогенной пальмитиновой насыщенной жирной кислоты и пальмитиновых позиционных форм триглицеридов при употреблении пациентом избыточного количества мясной пищи и малом количестве углеводов. Для первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), мы полагаем, необходимо: а) в плане нормализации биологической функции эндоэкологии уменьшить поступление в интиму безлигандных пальмитиновых липопротеинов низкой плотности и б) ингибировать атероматоз артерий эластического типа, в частности, атероматоз коронарных артерий. Для того чтобы ингибировать становление атеросклероза, необходимо нормализовать биологическую функцию питания, уменьшить количество мясной пищи, заменив ее рыбой, при увеличении количества растительной пищи соответственно параметрам общей биологии. Основным в первичной профи-

© Титов В.Н., Щёктова А.П., 2019

тел. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru

[Титов В.Н. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена; Щёктова А.П. ("контактное лицо") – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО].

лактике атеросклероза, атероматоза и ИБС, мы полагаем, является активация когнитивной биологической функции. Это позиционирование организма в единении: а) реакций метаболизма *in vivo*; б) воздействия факторов внешней среды и в) условий социального общества, понимание того, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный вид с плотоядным (рыбоядным) прошлым в океане. И если критическое осмысление необходимости оптимизации биологической функции питания у пациента-мясоеда не произойдет, ни профилактика атеросклероза и атероматоза, ни лечение ИБС успешными не станут. Иного ни биологией, ни медициной не дано.

Ключевые слова. Обзор, функция питания, реакция экзотрофии, атеросклероз, атероматоз, ишемическая болезнь сердца, профилактика.

In the clinic and experiment, the basic factor in pathogenesis of hyperlipoproteinemia, atherosclerosis and atheromatosis is disturbance of physicochemical parameters of very low density lipoproteins (VLDLP). They are secreted into the blood flow by hepatocytes in biological reaction of exotrophia, external nutrition, biological function of trophology – nutrition. When there are no genetic disorders, VLDLP parameters are determined mainly by substrate induction, realization of biological reaction of exotrophia. Aphysiological induction of substrate is: a) high content of exogenous palmitic saturated fatty acid and palmitic position forms of triglycerides in the food of *Homo sapiens*, when a patient uses an excessive amount of meat and little carbohydrates for food. We believe that for primary prevention of ischemic heart disease the following is required: a) as for normalization of biological function of endoecology – to reduce the supply of ligandless palmitic low density lipoproteins in the intima and b) to inhibit atheromatosis of elastic type arteries including coronary artery atheromatosis. To inhibit atherosclerosis, it is necessary to normalize the biological function of nutrition, reduce the amount of meat food, replacing it by fish, while increasing the amount of vegetable food according to parameters of general biology. The basic in prevention of atherosclerosis, atheromatosis and IHD, we suppose, is activation of cognitive biological function. This is positioning of organism in the unity of: a) metabolic reactions *in vivo* b) exposure of environmental factors and c) social conditions, understanding of the fact that in phylogenesis, the species *Homo sapiens* was formed as herbivorous species with carnivorous (fish-eating) past in the ocean. If there is no critical understanding of the necessity of optimization of biological nutritional function in patients “meat-eaters”, neither prevention of atherosclerosis and atheromatosis, nor treatment of IHD will be successful. Nothing different in biology or medicine is available.

Key words. Review, function of nutrition, reaction of exotrophia, atherosclerosis, atheromatosis, ischemic heart disease, prevention.

В клинических наблюдениях и в экспериментах основным в патогенезе гиперлипотеинемии (ГЛП), атеросклероза и атероматоза является нарушение физико-химических параметров липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [36]. В кровотоке их секретируют гепатоциты в биологической реакции экзотрофии, внешнего питания, биологической функции трофологии – питания. При отсутствии генетических нарушений параметры ЛПОНП определены в первую очередь индукцией субстратом, реализацией биологической реакции экзотрофии [36]. Индукция субстратом – это:

а) высокое содержание в пище вида *Homo sapiens* экзогенной [3], пальмитиновой, насыщенной жирной кислоты (НЖК) и пальмитиновых позиционных форм триглицеридов (ТГ) при поедании пациентом избыточного количества мясной пищи при малом количестве углеводов [1];

б) физиологично высокое содержание в пище пациентов углеводов, из которых гепатоциты *in situ de novo* синтезируют олеиновую мононенасыщенную ЖК (МЖК) и формируют олеиновые позиционные формы ТГ при физиологичном (оптимальном) содержании мясной пищи [5].

Согласно филогенетической теории общей патологии [4], в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался не как всеядный (*Omnivores*); это *nonsense*, биология таких видов не создавала. На ступенях филогенеза вид Человек разумный за миллионы лет жизни на суше стал травоядным (*Herbivores*), однако с плотоядным (*Carnivores*) прошлым при жизни в океане. Все предки человека при жизни в водах океана были плотоядными (рыбоядными). От прошлого плотоядного (рыбоядного) периода в филогенезе человек сохранил то, что он:

а) является млекопитающим и в раннем постнатальном периоде вскармливает новорожденных молоком;

б) став в филогенезе при жизни на суше травоядным, *Homo sapiens* физиологично поедает и переваривает (метаболизует) оптимальное количество рыбы и мясной пищи. Можно обоснованно утверждать, что *Homo sapiens* на ступенях филогенеза сформировался не как эфемерный, всеядный вид, а реально с позиций анатомии, биохимии, физиологии как травоядный с плотоядным прошлым.

На ступенях филогенеза, мы полагаем, далеко не одновременно, с интервалом в миллионы лет, возможно в иной последовательности произошло становление *in vivo* биологических функций. Мы насчитали их семь:

- 1) биологическая функция трофологии (питания);
- 2) биологическая функция гомеостаза;
- 3) биологическая функция эндоекологии («чистоты» межклеточной среды);
- 4) биологическая функция адаптации;
- 5) биологическая функция продолжения вида (размножения);
- 6) биологическая функция локомоции;

7) когнитивная биологическая функция. Проявлением когнитивной функции в апогее ее является интеллект.

Физиологичное количество мясной пищи, которое может поесть травоядный *Homo sapiens*, определено физико-химическими параметрами позиционных форм ТГ, физиологичной индукцией субстратом. Напомним, что липидами являются все ЖК и все соединения, в состав которых ЖК входят. Холестерин (ХС) не липид; это циклический одноатомный вторичный спирт; в то же время эфиры его с ЖК (к примеру, холестерололеат) – это липид. С позиций филогенетической теории общей патологии, филогенез мы рассматриваем как единый анамнез всего живого на планете Земля на протяжении более четырех миллиардов лет. Каковы же физико-химические различия пальмитиновых и олеиновых апоВ-100 ЛПОНП, которые формируют и секретируют гепатоциты?

Позиционные формы триглицеридов и активное поглощение клетками липопротеинов

В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в позиции *sn*-2 трехатомного спирта глицерина, все ТГ структурно и функционально разделяют на пальмитиновые, олеиновые, стеариновые, линолевые и т.д., формируя разнообразие позиционных форм ТГ. В физиологичных условиях в кровотоке пациентов натошак циркулируют ≈ 40–45 индивидуальных форм ТГ. Клетки белой жировой ткани депонируют более 80 позиционных форм ТГ [10]. Доминируют же в ЛПОНП всего две позиционные формы ТГ: а) ранние в филогенезе пальмитиновые и б) более поздние на ступенях филогенеза, инсулинзависимые, олеиновые ТГ [21].

Пальмитиновыми позиционными формами, которые гепатоциты с ранних ступеней

филогенеза этерифицируют в пальмитиновые ЛПОНП, являются: олеил-пальмитоил-олеат (ОПО) глицерол; олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП); пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП); вместе это ОПО-ОПП-ППО-ППП. Олеиновыми позиционными формами ТГ являются олеил-олеил-олеат (ООО), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), олеил-олеил-пальмитат (ООП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП); вместе это ООО-ПОО-ООП-ПОП. Если в плазме крови пациента умеренно повышено содержание только ТГ, можно обоснованно говорить, что в крови циркулируют олеиновые ТГ как ООО-ПОО-ОПО-ПОП. Увеличение в крови содержания пальмитиновых ТГ как ОПО-ППО-ОПП-ППП – основная причина повышения содержания в плазме крови спирта ХС в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Ранее, в 1996 году [6], мы опубликовали представления о структуре липопротеинов (ЛП), включая ЛПОНП, ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП); сделано это было с позиций филогенетической теории общей патологии. Миллионы лет в филогенезе в гемолимфе всех видов доминировал один стационарный апополипротеин А-I (апоА-I) – белок, переносящий липиды. Миллионы лет все ЖК к клеткам в межклеточной среде *in vivo* переносили только ЛПВП в форме полярных липидов: фосфолипиды (ФЛ), ди-, моноглицериды и полярные неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Миллионы лет ТГ синтезированы не были; определено это тем, что переносить неполярные ТГ в гидратированной (водной) среде межклеточной среды, лимфы, гемолимфы и крови намного сложнее, чем полярные липиды. АпоА-I в составе ЛПВП переносить неполярные ТГ не может.

Вместе с тем эффективность переноса ЖК в составе полярных липидов не столь высока, как в форме неполярных ТГ. Из ЛПВП все клетки поглощали ЖК в форме полярных липидов только пассивно, путем диффузии и переэтерификации между фосфолипидами ЛПВП и плазматической мембраны клеток. В силу этого на более поздних ступенях филогенеза энтероциты тонкого кишечника, а далее и гепатоциты, начали синтез иного стационарного апобелка (апо) – апоВ-48, а гепатоциты – синтез функционально более совершенного апоВ-100. И уже миллионы лет апоВ-48 переносит в форме ТГ в составе хиломикронов (ХМ) все ЖК от энтероцитов тонкого кишечника к гепатоцитам. Далее от гепатоцитов ко всем клеткам экзогенную пальмитиновую НЖК в форме пальмитиновых ТГ и синтезированную *in situ de novo* из глюкозы олеиновую МЖК в форме олеиновых ТГ переносят пальмитиновые и олеиновые апоВ-100 ЛПОНП. В апоВ-48 число остатков аминокислот в цепи составляет 48 % от количества их в апоВ-100 при отсутствии домена-лиганда; отсутствие лиганда в апоВ-48 отчасти компенсирует наличие динамичного апоЕ [28].

Если из ЛПВП клетки поглощают только ЖК, то ХМ, ЛПОНП и ЛПНП клетки поглощают целиком со всеми липидами: а) ХМ клетки поглощают путем активного апоЕ/В-48-эндоцитоза; б) пальмитиновые ЛПОНП → ЛПНП путем апоВ-100 и в) олеиновые ЛПОНП – путем активного апоЕ/В-100-эндоцитоза. И если ХМ в форме ТГ переносят к гепатоцитам все экзогенные ЖК пищи, то ЛПОНП – только физиологические ТГ. Гепатоциты в пероксисомах окисляют все афизиологические ЖК при сочетании α -, β - и ω -вариантов реакции окисления. Афизиологическими ЖК являются: 1) ЖК с нечетным числом атомов угле-

рода, 2) ЖК с разветвленной цепью атомов С, 3) дикарбоновые ЖК, 4) ЖК с циклическими радикалами в цепи атомов углерода (липоевая тио-ЖК, фенофibrаты) и 5) ненасыщенные ЖК с 2–3 двойными связями ($-C=C-$); последние расположены по длине ЖК явно афизиологично – это конъюгированные ЖК [34].

АпоВ-100 и формирование гепатоцитами олеиновых и пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности

В течение 70 лет предложено несколько моделей ЛПОНП, формируют их гепатоциты преимущественно из: а) экзогенной пальмитиновой НЖК мясной пищи, из пальмитиновых ТГ и б) из эндогенно синтезированной из глюкозы пищи олеиновой МЖК и из олеиновых ТГ. Методические приемы, которые при этом использованы, не многочисленны: это а) электронная микроскопия нативных замороженных и контрастированных ЛПОНП при выделении их методом препаративного ультрацентрифугирования; б) двумерный неденатурирующий электрофорез в геле полиакриламида и в) магнитно-резонансная спектроскопия. Каждый из авторов после получения объективной неокончательной информации додумывал структуру ЛПОНП; и каждый автор делал это, естественно, субъективно, по-своему. Попытки сформировать структуру ЛПОНП *in vitro* при действии ультразвука важно сразу оценивать как абиологичные; это лишь биофизические модели, и к биологии, медицине они отношения не имеют; в филогенезе *in vivo* природа генератор ультразвука не действовала.

Экспериментаторы и клиницисты продолжают верить, что ЛПОНП – сферические ЛП; содержат ядро из гидрофобных, неполярных липидов: а) из ТГ и б) полиеновых жирных кислот с 4–6 двойными связями

(ПНЖК) в форме неполярных эфиров со спиртом ХС, поли-ЭХС. Поверхностный монослой формируют полярные ФЛ и незтерифицированный спирт ХС. На самом деле этого нет [39]. Мы предлагаем воссоздать структуру ЛПОНП теоретически (виртуально) на основе физико-химических представлений, используя «мануально-интуитивный» подход. Это, мы полагаем, позволит получить наиболее четкие представления о: а) нативной структуре ЛПОНП; б) превращении пальмитиновых ЛПОНП в одноименные ЛПНП; в) связывании домена лиганда апоВ-100 с рецепторами на плазматической мембране и г) поглощении клетками ЖК в форме неполярных гидрофобных ЖК в составе ЛПОНП и ЛПНП.

Аполипопротеины – стационарные протеины, в гидрофильной (водной) среде формируют молекулы дискообразной формы, одна сторона которой – более гидрофильна, вторая – более гидрофобна. По всей длине пептида апоВ-100 с молекулярной массой 450 кДа расположены многочисленные повторы домена из 11 остатков аминокислот; они-то и формируют дискоидную молекулу апо, определяя ее толщину. На гидрофильной стороне формируется домен-лиганд для связывания с рецепторами на плазматической мембране клеток. На гидрофобной стороне молекулы апо происходит связывание большого количества неполярных ТГ. По длине апоВ-100 в генетически определенной последовательности чередуются образованные аминокислотными остатками (первичная структура) α -спиральные, вторичные, более гидрофобные структуры; связывают они гидрофобные ТГ. Они чередуются с менее гидрофобными вторичными β -складчатыми структурами; они в ЛПОНП формируют домен-лиганд.

Гидрофобные α -спиральные домены апо связывают количество ТГ, которое по объему существенно превышает размеры самого апоВ-100; это и определяет очень низкую гидратированную плотность ЛПОНП. Стационарный апоА-I формирует ЛПВП; апоВ-48 образует ХМ, и стационарный апоВ-100 образует ЛПОНП и ЛПНП. Стационарные апо не покидают сформированные ими ЛП; клетки поглощают ЛП вместе с апо. Одновременно в составе ЛП реализуют активность и динамичные апо; в кровотоке они функционально перемещаются между ЛП: это апоА-II, апоС-II, апоС-III, апоЕ и иные.

В виртуальном «мануально-интуитивном» 3D-методе мы предлагаем «взять» апоВ-100 двумя руками за С-конец и N-конец молекулы и последовательно опускать апоВ-100 в сосуды, которые наполнены индивидуальными, позиционными формами ТГ. В зависимости от количества α -спиральных структур и параметров их гидрофобности, при каждом опускании в сосуд апоВ-100 ассоциирует (связывает) позиционные формы ТГ, пока все места возможного связывания не будут оптимально заполнены. Далее сформированную физико-химическую «модель ЛПОНП» мы опустим в сосуд с плазмой крови, лучше с подобием смоделированной гидрофильной средой цитоплазмы гепатоцитов. При наличии в среде полярных ФЛ и незтерифицированного ХС вместе они формируют полярный монослой ФЛ+ХС в апоВ-100-липидпереносщей молекуле во всех местах, где масса гидрофобных ТГ соприкасается с водной средой цитоплазмы. Выражено же гидрофобные домены апоВ-100 локализованы внутри макромолекулы, вне соприкосновения с гидрофильной средой.

Отпустим теперь оба конца апоВ-100 и погрузим молекулу в гидрофильную среду.

АпоВ-100 с ассоциированными молекулой неполярными ТГ, с участками, которые выстланы полярным монослоем ФЛ+ХС и доменами, образованными молекулой апо, спонтанно (физико-химически) осуществит конформацию и примет третичную оптимальную стабильную форму гидрофобной молекулы в гидрофильной среде. На этом физико-химические изменения, которые вызваны особенностями молекулы ЛПОНП, заканчиваются, как и конформация липидпереносщей апоВ-100 молекулы – ЛПОНП становится стабильной. АпоВ-100 принимает форму подобия диска: на гидрофобной стороне молекулы ассоциированы переносимые ТГ; покрыты они полярным монослоем ФЛ+ХС. На гидрофильной стороне располагаются домены апоВ-100, которые далее будут формировать лиганд для связывания с рецепторами на мембране клеток; монослоя полярных липидов здесь нет.

В принципе спонтанно (физико-химически) сформировавшаяся структура апоВ-100 ЛПОНП является бислоем «белок:липид». ЛПОНП – это структура наподобие бутерброда, в котором «масла во много раз больше, чем хлеба». Заметим, что формирование в гепатоцитах ЛПОНП является только физико-химическим процессом, ни одной биохимической реакции при формировании ЛПОНП не происходит. Реальные изменения структуры и функции ЛПОНП инициируют только физико-химические параметры переносимым ЖК – олеиновые и пальмитиновые ТГ. Поэтому каков характер пищи, растительная она или мясная, такими будут структура и функция физиологичных олеиновых и менее физиологичных пальмитиновых ТГ.

Однако на этом конформационные изменения липидпереносщей макромолекулы ЛПОНП не заканчиваются. В гидрофильной,

водной, среде, согласно физической химии, каждая гидрофобная молекула стремится принять форму, которая имеет меньшую поверхность соприкосновения с водной средой. В силу этого дисковидная форма апоВ-100-молекулы выраженно деформируется, превращаясь при этом по сути в полую псевдосферу. При этом в гидрофильной среде липидпереносящие молекулы апоВ-100 становятся ориентированными в вертикальном направлении; сферическая форма массы ТГ всегда находится сверху, а домены апоВ-100 – снизу. Поэтому при электронной микроскопии, особенно при контрастировании фона, все апоВ-100 ЛПОНП выглядят как сферы. По сути все ЛПОНП – это полые псевдосферы.

Изображения ЛПОНП-псевдосфер при электронной микроскопии получены в 1968 году в лабораториях ВКНЦ АМН СССР [33]; однако в то время авторы расценили полученные при электронной микроскопии изображения как артефакты. Поверхность ЛПОНП является мозаичной, образуют ее как монослой ФЛ + ХС на поверхности массы переносимых ТГ, так и домены апоВ-100, которые далее призваны формировать лиганды для связывания с рецепторами на мембране клеток. Действенность виртуальных «мануально-интуитивных» представлений состоит в том, что в физико-химических превращениях апо + ТГ при формировании ЛПОНП, нарушения структуры и функциональных свойств последних могут изменять только различие позиционных форм ТГ, индукции субстратом и ничто более. Формирование в цитоплазме гепатоцитов ЛПОНП является чисто физико-химическим процессом; формирование ЛПОНП осуществляет только апоВ-100 и ТГ. В момент секреции гепатоцитами ЛПОНП содержат только

апоВ-100; ассоциация с ними динамичных апо происходит уже в кровотоке. Все ЛПОНП, которые секретируют гепатоциты, на гидрофильной стороне липидпереносящей молекулы апоВ-100 имеют одноименный лиганд, однако положение его в макромолекуле ЛПОНП не позволяет ему быть активным. Все секретируемые гепатоцитами ЛПОНП являются только прелигандными, неактивными с позиций биохимии.

Согласно филогенетической теории общей патологии, вид *Homo sapiens* реально травоядный, но с плотоядным (рыбоядным) прошлым. Вид Человек разумный стал травоядным при жизни на суше благодаря становлению далеко не на ранних ступенях филогенеза биологической функции инсулина. Инсулин в первую очередь призван регулировать метаболизм ЖК и только во вторую метаболизм глюкозы; это два функционально сочетанных субстрата для наработки клетками энергии в форме макроэргического АТФ.

Когда далекие предки человека оказались на суше, основным субстратом в метаболизме клеток оставались ЖК животной («рыбной») пищи. На суше было много растительной пищи, плодов, которые содержат много глюкозы. Биологическое предназначение инсулина – превращение плотоядных видов млекопитающих в океане в травоядные виды на суше. Для этого инсулин на ступенях филогенеза экспрессировал синтез двух ферментов метаболизма ЖК и инициировал превращение *in vivo* всей экзогенной глюкозы целенаправленно в олеиновую МЖК. Определено это тем, что митохондрии всех клеток окисляют олеиновую МЖК в разы с более высокой константой скорости реакции, чем пальмитиновую НЖК. Инсулин сформировал: а) превращение экзогенной глюкозы в олеиновую МЖК; б) перенос ЖК

в форме олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП и в) активное поглощение ЛПОНП *in vivo* всеми инсулинзависимыми клетками. Ими являются: 1) поперечнополосатые скелетные миоциты; 2) синцитий кардиомиоцитов; 3) перипортальные гепатоциты; 4) зависимые от инсулина подкожные адипоциты и 5) специализированные оседлые макрофаги печени – клетки Купфера.

Метаболизм олеиновых ЛПОНП в крови при физиологичном употреблении преимущественно растительной пищи

Когда гепатоциты большую часть глюкозы пищи физиологично превращают в ω -9 C18:1 цис-олеиновую МЖК, синтезируют олеиновые ТГ и секретируют в кровоток в форме прелигандные ЛПОНП, они содержат не только олеиновые, но и пальмитиновые ТГ в отношении 8:3. В таком же соотношении с позиций общей биологии оптимально (желательно) соотносить количество растительной и рыбной (мясной) пищи. Внеклеточной липазой, которая гидролизует олеиновые ТГ в кровотоке в одноименных ЛПОНП, является поздняя в филогенезе, зависящая от инсулина, постгепариновая липопротеинлипаза и ее кофактор апоС-II [18, 35].

При физиологичной, преимущественно растительной, пище постгепариновая липопротеинлипаза быстро гидролизует неполярные, олеиновые ТГ с образованием трех полярных молекул: две НЭЖК и 2-моноацилглицерин. Олеиновые ЛПОНП содержат преимущественно олеиновые ТГ как ООО-ПОО-ОПО-ПОП. Поскольку полярные молекулы покидают ЛПОНП, переходя в ЛПВП (часть их связывает альбумин), количество олеиновых ТГ, ассоциированных апоВ-100, становится меньше. На оптимальном этапе липолиза апоВ-100 в ЛПОНП изменяет конформацию (пространственную форму), формируя активное положение апоЕ/В-100 домена лиганда.

Связывая лиганды своими рецепторами на мембране, инсулинзависимые клетки поглощают олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Физиологично в крови олеиновые ЛПНП не образуются; поэтому ХС-ЛПНП остается низким. Происходит все это в биологической реакции экзотрофии (внешнее питание), в постпрандиальном периоде после приема пищи. Инсулин на поздних ступенях филогенеза у травоядного вида *Homo sapiens* сформировал самый короткий, самый эффективный перенос к клеткам ЖК в форме олеиновых ТГ в составе ЛПОНП по пути: олеиновые ЛПОНП → апоЕ/В-100-эндоцитоз → клетка.

Метаболизм пальмитиновых ЛПОНП в крови пациентов при употреблении преимущественно мясной пищи

У пациентов-мясоедов при высоком поступлении с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК поздний на ступенях филогенеза инсулин не может превратить ее в олеиновую МЖК. Гепатоциты этерифицируют пальмитиновую НЖК в одноименные ТГ, а апоВ-100 связывает их в составе пальмитиновых ЛПОНП, секретируя их далее в кровоток. Пальмитиновые ЛПОНП содержат преимущественно пальмитиновые формы ТГ как ОПО-ППО-ОПП-ППП. Гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОНП происходит афизиологично медленно: ранние в филогенезе пальмитиновые ТГ являются не оптимальным субстратом для поздней на ступенях филогенезе постгепариновой ЛПЛ. При медленном липолизе пальмитиновые ЛПОНП не формируют лиганд и они медленно превращаются в одноименные более плотные ЛПНП, так и не сформировав и апоВ-100 лиганд. В крови накапливаются афизиологичные, безлигандные, с высокой гидратированной

плотностью пальмитиновые ЛПНП, они формируют гиперлипидемию, гиперлипопротеинемию типа IIb (ГЛП) и высокое содержание ХС-ЛПНП. Поглощение клетками пальмитиновых ТГ происходит по более длинному, менее эффективному пути: пальмитиновые ЛПОНП → одноименные ЛПНП → апоВ-100-эндоцитоз → клетка [7].

Избыток мяса и пальмитиновой НЖК при недостатке растительной пищи и глюкозы формирует в кровотоке ГЛП типа IIb. В этой ситуации гепатоциты компенсаторно начинают синтез и секрецию в кровоток вместо постгепариновой ЛПЛ иную, более раннюю в филогенезе печеночную триглицеролгидролазу и ее кофактор апоС-III. Эта липаза более оптимальна для гидролиза в крови пальмитиновых ТГ [27]. Повышение в плазме крови содержания апоС-III является тестом более выраженного нарушения метаболизма ЛП по причине более длительного и «с усердием» употребления человеком мясной пищи. Когда же мясо становится в пище основным компонентом, в плазме крови увеличивается содержание апоВ-48, вначале без сопровождения выраженной хиломикронемией. Когда же пациент-мясоед начинает уподобляться неандертальцу и представлять себе, что он не травояден, а плотояден, формируются ГЛП типа V и выраженная хиломикронемия даже натошак [14]. Определяя в динамике содержание в плазме крови ТГ (спирта глицерина), ХС-ЛПНП, апоС-III, апоВ-48 и выявляя ГЛП типа V при электрофорезе ЛП, можно объективно, без опроса пациента, оценить характер питания каждого индивидуума [8].

Различие физико-химических параметров пальмитиновых и олеиновых позиционных форм ТГ, которые синтезируют гепатоциты, определяют все различия метаболизма

в кровотоке пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП:

- а) активность гидролиза в кровотоке пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП;
- б) поглощение олеиновых ЛПОНП клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза;
- в) превращение в кровотоке пальмитиновых ЛПОНП в одноименные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и поглощение их клетками путем апоВ-100-эндоцитоза [32].

Нарушение биологической функции питания, метаболизма ЛПОНП и формирование афизиологического синдрома атеросклероза

Результатом нарушения пациентами физиологического травоядного характера питания, секреции гепатоцитами в кровоток преимущественно пальмитиновых ЛПОНП является:

- а) накопление в кровотоке безлигандных пальмитиновых ЛПНП, повышение ХС-ЛПНП и формирование чаще ГЛП типа IIb;
- б) блокада поглощения клетками пальмитиновых, олеиновых ТГ и дефицит в клетках субстратов для наработки энергии, образования макроэргического АТФ;
- в) блокада апоВ-100-эндоцитоза, поглощения клетками ПНЖК в составе ЛПНП и формирования дефицита ПНЖК во всех клетках;
- г) синтез афизиологических гуморальных медиаторов эйкозаноидов. Вместо физиологических ω -3- и ω -6-простаглиндов, тромбоксанов и лейкотриенов, клетки в результате патологической компенсации синтезируют эндогенно только ω -9-эйкозаноиды; действие всех их *in vivo* является афизиологичным. Нарушение биологической функции трофологии, биологической функции экзотрофии, абиологический характер питания и формируют синдром атеросклероза. Атеро-

склероз – патология биологической функции трофологии (питания) биологической реакции экзотрофии, внешнего питания.

Нарушение биологической функции эндоекологии *in vivo* и формирование синдрома атеросклероза и атероматоза

Формирование при атеросклерозе выраженной ГЛП за счет накопления во внутрисосудистой межклеточной среде большого количества безлигандных, пальмитиновых ЛПНП нарушает биологическую функцию эндоекологии, поддержание «чистоты» единого пула межклеточной среды многоклеточного организма. Согласно филогенетической теории общей патологии, в межклеточной среде всегда должно быть «чисто». Это в первую очередь касается отсутствия в межклеточной среде как эндогенных флогенов, так и экзогенных инфекционных патогенов. Согласно филогенетической теории общей патологии, биологическую функцию эндоекологии *in vivo* реализуют две биологические реакции: биологическая реакция экскреции и биологическая реакция воспаления. Биологическая реакция экскреции призвана поддерживать «чистоту» межклеточной среды путем постоянного удаления с мочой всех катаболитов и афизиологичных метаболитов (короткоцепочечные дикарбоновые кислоты), молекулярная масса которых не превышает 70 кДа. Фильтрация катаболитов и метаболитов осуществима через базальную мембрану клубочков нефрона и экскрецию с окончательной мочой. Удаление из внутрисосудистого пула, из кровотока флогенов большой молекулярной массы происходит путем сбора их и утилизации *in situ* путем реализации биологической реакции воспаления [19, 25].

Согласно филогенетической теории общей патологии, с самых ранних ступеней

филогенеза в каждом из паракринно регулируемых сообществ (ПСК) клеток (структурная и функциональная единица каждого из органов) сочетано функционируют три вида клеток:

а) специализированные клетки, которые определяют функцию каждого ПСК;

б) осуществляют перфузию ПСК межклеточной средой, лимфой, гемолимфой и кровью; это гладкомышечные клетки, перистальтические локальные насосы в ПСК;

в) пул клеток, которые реализуют биологическую реакцию трофологии (питания) и биологическую реакцию эндоекологии. В каждом из органов имеются кластеры клеток рыхлой соединительной ткани, пулы филогенетически ранних клеток, мезенхимальных, оседлых макрофагов. Они ежеминутно реализуют биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию воспаления. Биологическая реакция воспаления постоянно поддерживает «чистоту» межклеточной среды многоклеточного организма; инактивация же экзогенных инфекционных патогенов является лишь малой частью биологической реакции воспаления, биологической функции эндоекологии.

Основное предназначение биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления состоит в сборе и утилизации разнообразных эндогенных флогенов, от которых избавляются все клетки в реализации всех биологических функций. Со времени жизни ранних одноклеточных организмов, предков человека в океане, каждая из клеток и *in vivo* тоже рассматривает межклеточную среду как внешнюю для нее среду, выводя в нее все, что перестало для клетки быть необходимым. Биологическая реакция воспаления реализует все продукты запрограммированной гибели клеток по ти-

пу апоптоза (тельца апоптоза) и все конечные продукты, образуемые при реализации биологической реакции аутофагии. Реализует биологическая реакция воспаления: а) скопившиеся в крови безлигандные, пальмитиновые ЛПНП и б) все органоспецифичные, столь уважаемые нами, белки цитоплазмы, маркеры гибели клеток, также как АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, креатинкиназа, комплексы «антиген : антитело», ксенобиотики, бактерии и вирусы.

Безлигандные пальмитиновые ЛПНП и атероматоз интимы артерий в патогенезе ишемической болезни сердца

Когда настало время замкнуть миллионы лет незамкнутую систему кровообращения, возник вопрос, как при этом осуществить сбор и утилизацию эндогенных макромолекул, которые завершили свой функциональный цикл. Где утилизировать многочисленные разнообразные флогены (инициаторы биологической функции воспаления), которые каждая клетка физиологично выводит во внутрисосудистый локальный пул межклеточной среды, в том числе и в форме эндосом. В итоге пул сбора и утилизации эндогенных флогенов (биологического «мусора») из замкнутого внутрисосудистого пула межклеточной среды (из крови) расположился в интимах поздних на ступенях филогенеза артериях эластического типа, в проксимальном отделе артериального русла. Утилизировать эндогенные флогены и экзогенные, инфекционные патогены стали оседлые (резидентные) макрофаги в интимах артерий эластического типа в проксимальном отделе артериального русла. Напомним, что в раннем филогенезе в дистальном отделе артериального русла, в артериолах мышечного типа, в стенке артерий интимы нет.

Процесс сбора и утилизации эндогенных флогенов и экзогенных патогенов из внутрисосудистого пула межклеточной среды является не столь простым. Вначале происходит физиологичная денатурация всех эндогенных флогенов в кровотоке. Все безлигандные ЛПНП и ферменты цитоплазмы функционально специфичных клеток, которые вышли в кровоток при гибели клеток (реакции цитолиза), являются нативными («своими») молекулами. И прежде чем начать удаление из кровотока, их необходимо функционально денатурировать. Сочетанная функция Toll-подобных рецепторов на мембране иммунокомпетентных клеток и циркулирующие нейтрофилы в реакциях «респираторного взрыва» осуществляют перекисное окисление флогенов, формируя на поверхности молекул афизиологичные эпитопы [22]. Секретция нейтрофилами активных форм кислорода является субстратзависимой; сколь много эндогенных флогенов надо в кровотоке денатурировать, такое количество активных форм O_2 и будет наработано [24].

Далее Toll-подобные рецепторы активируют систему комплемента; последние опсонизируют денатурированные флогены и выводят их в интиму артерий эластического типа (пул сбора и утилизации «биологического мусора») [31]. Осуществлено это путем направленной активированной реакции транскитоza (экзо- и эндоцитоз) через монослой эндотелия. Активирует позднюю на ступенях филогенеза биологическую реакцию транскитоza – давление в эластических артериях проксимального отдела артериального русла. Это далеко не эфемерная «инфильтрация». Выведение денатурированных, опсонизированных флогенов в интиму артерий является процессом направленным и активированным [11]. Поскольку

реакция трансцитоза является обратимой и чтобы флогогены не возвратились в кровоток, их в матриксе интимы необратимо связывают гликозамингликаны.

Разнообразные эндогенные флогогены и экзогенные патогены в интиме артерий эластического и смешанного типа утилизируют оседлые, ранние в филогенезе, полифункциональные макрофаги. Утилизируют они: а) эндогенные флогогены, б) экзогенные патогены, в) бактерии и вирусы – все, что может быть путем трансцитоза перенесено в интиму. Будучи ранними в филогенезе, макрофаги реализуют *in situ* вариант внеклеточного пищеварения [38]. Для этого они секретируют в матрикс интимы комплекс протеолитических ферментов – металлопротеиназ [30]. Ферменты гидролизуют все протеоглики матрикса интимы, освобождают все флогогены, далее макрофаги поглощают весь детрит матрикса, перенося его в лизосомы и пероксисомы. В лизосомах происходит окончательный протеолиз флогогенов, патогенов, и эндогенные флогогены, инфекционные патогены перестают существовать [16]. По ходу гидролиза в лизосомах и липолиза в пероксисомах клетки утилизируют физиологические фрагменты молекул белка и ЖК, как это делали миллионы лет ранее все клетки, когда внеклеточное пищеварение было общим для всех клеток.

Целостность нарушенного макрофагами матрикса восстанавливают столь же ранние в филогенезе гладкомышечные клетки меди (средний слой в стенке) артерий эластического типа. Они, изменяя свой фенотип, из сократительных становятся секреторными и, активно синтезируя гликозамингликаны, восстанавливают целостность матрикса интимы [15]. Пролиферации гладкомышечных клеток способствует функциональная активность специфичного апо –

апо(а). Апо(а), мы полагаем, является белком – вектором направленного переноса ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе лигандных ЛПНП к тем клеткам, которые физиологично, активированно реализуют биологическую реакцию пролиферации. Мы полагаем, что апо(а), связываясь с ЛПНП, перекрывает их апоВ-100-лиганд, сам становится лигандом и направляет поток ПНЖК к клеткам, которые, функционально пролиферируя, выставляют на плазматической мембрану рецепторы к апо(а). Повышение в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) апо(а) указывает на активацию пролиферации гладкомышечных клеток в меди артерий эластического типа и активацию функции макрофагов в интиме артерий эластического и смешанного типов [23].

В то же время оседлых макрофагов в интиме немного, и они, к сожалению, не пролиферируют. Вместе с тем потенциальных возможностей оседлых макрофагов функционально достаточно, если пациенты потребляют растительную пищу и образования в кровотоке безлигандных пальмитиновых ЛПНП не происходит. Когда же пациент «специализируется» на употреблении мясной пищи и количество образуемых в кровотоке пальмитиновых ЛПНП превышает все возможные пределы, функции оседлых макрофагов оказывается явно недостаточно. Они не могут в полной мере реализовать биологическую функцию эндоэкологии и предупредить развитие при синдроме атеросклероза выраженной ГЛП, чаще типа IIb.

Атероматоз артерий и биологическая функция адаптации, биологическая реакция компенсации

Когда функциональной активности макрофагов по утилизации эндогенных флогогенов – безлигандных пальмитиновых ЛПНП –

оказывается явно недостаточно, макрофаги активируют биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию компенсации. Полифункциональные оседлые макрофаги начинают синтезировать и секретировать хемиаттрактанты – биологические гуморальные медиаторы. Они призваны по градиенту концентрации привлекать в интиму из кровотока моноциты гематогенного происхождения. Это популяция поздних на ступенях филогенеза клеток, которые призваны реализовать биологическую функцию эндоекологии. Моноциты действительно обладают функциональной активностью, которая свойственна оседлым макрофагам, но, к сожалению, не в полной мере [13].

Пул моноцитов гематогенного происхождения именуют «рекрутами», поскольку в разных тканях, в серозных полостях они исполняют далеко не идентичные функции. Преодолев монослой эндотелия путем *per diapedesis*, войдя в разные ткани и серозные полости, макрофаги в течение короткого цикла специализации овладевают функциональными особенностями, которые свойственны отдельным тканям. После этого они начинают реализовать биологическую функцию эндоекологии, биологическую реакцию воспаления, утилизацию в тканях эндогенных флогенов и экзогенных флогенов. В процессе реализации активной функции моноциты постепенно трансформируются в пул специализированных моноцитов → макрофагов [12]. В то же время замещение функции оседлых макрофагов большим количеством моноцитов → макрофагов равноценным, к сожалению, не является.

Среди многих способностей, которыми обладают моноциты → макрофаги, отсутствует одна: на этих поздних на ступенях филогенеза в клетках не экспрессирован один

фермент – кислая гидролаза поли-ЭХС, этерифицированных спиртом холестерином полиеновых жирных кислот (неполярная форма ПНЖК). Заметим, что ЛПНП переносят к клеткам все ПНЖК в форме поли-ЭХС, они переходят в ЛПНП из ЛПВП при действии белка, переносящего полиеновые эфиры холестерина. И блокада при атеросклерозе апоВ-100-эндоцитоза приводит к тому, что все ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые столь необходимы для регуляции метаболизма всех клеток *in vivo*, оказываются в пуле сбора и утилизации «биологического мусора» в интиме артерий эластического типа [29].

Если пристально посмотреть на бляшки в интиме артерий, состоят они из атероматозной массы липидов. Это неполярные полуметаболизированные ЖК, этерифицированные со спиртом ХС в неполярные молекулы. Длина ЖК в атероматозных липидах не превышает С17, однако если рассмотреть положение двойных связей в цепи атомов углерода ЖК, становится ясно, что это катаболиты ω -3 и ω -6 ПНЖК. Поздние на ступенях филогенеза моноциты → макрофаги катаболизируют все компоненты пальмитиновых ЛПНП, но они не могут гидролизовать поли-ЭХС, точнее ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС.

Афизиологичность синдрома атеросклероза состоит в том, что избыточное употребление мясной пищи, высокое содержание в ней экзогенной пальмитиновой НЖК, формирование пальмитиновых безлигандных ЛПНП блокируют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза. И все столь функционально необходимые для каждой клетки ПНЖК оказываются катаболизованы в пуле эндогенных флогенов в интиме артерий [26]. При недоступности для клеток ω -3 и ω -6 ПНЖК

клетки, в плане патологической компенсации, синтезируют эйкозаноиды (простациклины, тромбоксаны и лейкотриены) из эндогенной ω -9 ненасыщенной ЖК, функционально все они оказываются афизиологичными. Омега-9-простациклины, вместо выраженных вазодилататоров, оказываются вазоконстрикторами, ω -9-тромбоксаны выражено активируют агрегацию клеток, в частности тромбоцитов, вместо того чтобы реакцию ингибировать. Одновременно ω -9-лейкотриены, вместо синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты, стимулируют синдром системного воспалительного ответа, активируя все проявления в организме биологической реакции воспаления. Апогеем действия атеросклероза является формирование выраженной ГЛП, преимущественно типа IIb, и повышение в плазме крови содержания С-реактивного белка [37].

Безусловно, помимо нарушений липидного обмена, патогенез атеросклероза является многофакторным, тем не менее традиционно основное внимание уделяется коррекции именно обмена липидов с помощью лекарственных препаратов, снижающих эндогенный синтез холестерина [9]. Довольно давно проведены исследования, подтверждающие корректирующее действие различных видов вегетарианства на ГЛП, в том числе при ИБС [20].

Для первичной профилактики ИБС, мы полагаем, необходимо: а) в плане нормализации биологической функции эндоекологии уменьшить поступление в интиму безлигандных пальмитиновых ЛПНП при синдроме атеросклероза и б) ингибировать атероматоз артерий эластического типа, в частности, атероматоз коронарных артерий [17]. Для того чтобы ингибировать становление атеросклероза, необходимо нормализо-

вать биологическую функцию питания, уменьшить количество мясной пищи, заменив ее рыбой, при увеличении количества растительной пищи соответственно всем параметрам общей биологии [20, 32]. Вид *Homo sapiens* на поздних ступенях филогенеза сформировался как травоядный с плотоядным (рыбоядным) прошлым. Человек разумный филогенетически не был мясоедом и стать им он не сможет.

Таким образом, основным в первичной профилактике атеросклероза, атероматоза и ИБС, мы полагаем, является активация когнитивной биологической функции. Это позиционирование организма в единении: а) реакций метаболизма *in vivo*, б) воздействия факторов внешней среды и в) условий социального общества, понимание того, что в филогенезе вид *Homo sapiens* сформировался как травоядный вид с плотоядным (рыбоядным) прошлым. И если подобное критическое осмысление необходимости оптимизации биологической функции питания у пациента-мясоеда не произойдет, ни профилактика атеросклероза и атероматоза, ни лечение ИБС успешными, к сожалению, не станут. Иного ни биологией, ни медициной не дано.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коткина Т.И., Титов В.Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апоВ-100-липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для выработки энергии. Клиническая лабораторная диагностика 2014; 1: 22–43.
2. Медкова И.Л. Современное представление о вегетарианстве с позиций биологической концепции ассимиляции пищи. Вопросы питания 2009; 78 (3): 4–10.

3. Рожкова Т.А., Ариповский А.В., Яровая Е.Б., Каминная В.И., Кухарчук В.В., Титов В.Н. Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза. Клиническая лабораторная диагностика 2017; 62 (11): 655–665.
4. Сажина Н.Н., Евтеева Н.М., Титов В.Н. Константы скорости реакций взаимодействия озона с пальмитиновой, олеиновой и другими жирными кислотами. Роль озонлиза в метаболизме жирных кислот. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (8): 460–465.
5. Титов В.Н. Клиническая биохимия. Курс лекций. М. Инфра-М 2017; 440.
6. Титов В.Н. Структура апоА-I липопротеинов высокой плотности. Биохимия 1997; 62 (1): 3–19.
7. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И. Роль избыточного количества мясной пищи в патогенезе атеросклероза и атероматоза у животных и человека. Журнал медико-биологических исследований 2018; 6 (2): 174–187.
8. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Каминная В.И., Алчинова И.Б. Методы клинической биохимии в объективной оценке степени переедания травоядным в филогенезе *Номо sapiens* (пациентов) плотоядной, мясной пищи. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63 (6): 324–332.
9. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. MSD. Reprinted 1991; 225.
10. Al-Sulaiti H., Diboun I., Banu S. Triglyceride profiling in adipose tissues from obese insulin sensitive, insulin resistant and type 2 diabetes mellitus individuals. J Transl Med 2018; 16 (1): 175–187.
11. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. Circ Res 2016; 118 (4): 692–702.
12. Chaabane C., Coen M., Bochaton-Piallat M.L. Smooth muscle cell phenotypic switch: implications for foam cell formation. Curr Opin Lipidol 2014; 25 (5): 374–379.
13. Chang M.Y., Chan C.K., Braun K.R. Monocyte-to-macrophage differentiation: synthesis and secretion of a complex extracellular matrix. J Biol Chem 2012; 287 (17): 14122–14135.
14. Chaudhry R., Viljoen A., Wierzbicki A.S. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11(6): 589–598.
15. Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V. Vascular smooth muscle cell in atherosclerosis. Acta Physiol (Oxf) 2015; 214(1): 33–50.
16. Feng Y., Yao Z., Klionsky D.J. How to control self-digestion: transcriptional, post-transcriptional, and post-translational regulation of autophagy. Trends Cell Biol 2015; 25(6): 354–363.
17. Fujii S. Atherosclerosis, chronic inflammation, and thrombosis: in search of the missing link in laboratory medicine. Rinsho Byori 2015; 63(5): 605–611.
18. Gimbrone M.A., Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ Res 2016; 118(4): 620–636.
19. Guha M., Gursky O. Effects of oxidation on structural stability and remodeling of human very low density lipoprotein. Biochemistry 2010; 49(44): 9584–9593.
20. Hjermann I., Holme I., Velve Byre K., Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. Lancet 1981; II: 1303–1310.

21. Kalinin A., Krashennnikov V., Sviridov A., Titov V. Chemometry of clinically important fatty acids in the blood serum using near infrared spectrometer. *Am J Chem Appl* 2018; 5(3): 45–50.
22. Koopenol-Raab M., Nita-Lazar A. A methodology for comprehensive analysis of toll-like receptor signaling in macrophages. *Methods Mol Biol* 2017; 1636: 301–312.
23. Lorentzen K.A., Chai S., Chen H. Mechanisms involved in extracellular matrix remodeling and arterial stiffness induced by hyaluronan accumulation. *Atherosclerosis* 2016; 244: 195–203.
24. Moreira D.M., da Silva R.L., Vieira J.L. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(1): 1–11.
25. Nakajima K., Tanaka A. Atherogenic postprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2018; 478: 200–215.
26. Ridker P.M. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013; 124: 174–190.
27. Rocha N.A., East C., Zhang J., McCullough P.A. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 62–69.
28. Sacks F.M. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(1): 56–63.
29. Shao B.L., Han B.Z., Zeng Y.X. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(2): 150–156.
30. Shibata N., Glass C.K. Macrophages, oxysterols and atherosclerosis. *Circ J* 2010; 74(10): 2045–2051.
31. Singh R., Devi S., Gollen R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. *Diabetes. Metab Res Rev* 2015; 31(2): 113–126.
32. Torres N., Guevara-Cruz M., Velázquez-Villegas L.A., Tovar A.R. Nutrition and atherosclerosis. *Arch Med Res* 2015; 46(5): 408–426.
33. Yang Ch., Cu Z.W., Valentinova N. Human very low density lipoprotein structure: Interaction of the C apolipoproteins with apolipoprotein B-100. *J Lipid Res* 34(8): 1311–1321.
34. Young S.G., Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev* 2013; 27(5): 459–484.
35. Young S.G., Davies B.S., Voss C.V. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2011; 52(11): 1869–1984.
36. Yu Q., Li Y., Wang Y. C-reactive protein levels are associated with the progression of atherosclerotic lesions in rabbits. *Histol Histopathol* 2012; 27(4): 529–535.
37. Yu Y., Kuang Y.K., Lei D. Polyhedral 3D structure of human plasma very low density lipoproteins by individual particle cryo-electron tomography1. *J Lipid Res* 2016; 57(10): 1879–1888.
38. Zeller I., Srivastava S. Macrophage functions in atherosclerosis. *Circ Res* 2014; 115(12): e83–e85.
39. Zhang L., Song J., Cavigiolo G. Morphology and structure of lipoproteins revealed by an optimized negative-staining protocol of electron microscopy. *J Lipid Res* 2011; 52(1): 175–184.

Материал поступил в редакцию 17.12.2018