

УДК 616.13-004.6-092:547.295.92:547.392.4 С//18

ПАЛЬМИТИНОВАЯ, ОЛЕИНОВАЯ КИСЛОТЫ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Титов В.Н.¹, Дыгай А.М.², Котловский М.Ю.³, Курдюк Е.В.³, Якименко А.В.³, Якимович И.Ю.⁴, Аксютин Н.В.³, Котловский Ю.В.³

¹ ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства Здравоохранения РФ, г. Москва

² НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

³ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

⁴ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

С позиций филогенетической теории общей патологии, если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5–7%, причина кроется в нарушении биологических функций и биологических реакций *in vivo* в ответ на воздействие внешней среды. С позиций общей биологии высокий уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии, атеросклероза (дефицита в клетках полиеновых жирных кислот (ПНЖК)) – это не более, чем вымирание части популяции *Homo sapiens* при адаптации к новым воздействиям внешней среды. Факторов нарушения биологической функции трофологии (питания), биологической реакции внешнего питания (экзотрофии) много, основным является афизиологично высокое содержание в пище насыщенных жирных кислот (ЖК), в первую очередь пальмитиновой. Образованная на ранних ступенях филогенеза система липопротеинов (ЛП) не в состоянии переносить к клеткам и физиологично депонировать столь большое количество пальмитиновой насыщенной ЖК; постепенно формируется болезнь адаптации (компенсации) и болезнь накопления. Это влечет за собой гиперлипидемию, нарушение биодоступности для клеток ПНЖК; компенсаторный синтез гуморальных медиаторов из ω -9 эйкозатриеновой мидовой ЖК; нарушение физиологичных параметров мембраны клеток, функции интегральных протеинов; афизиологичную конформацию апоВ-100 в ЛП, формирование безлигандных ЛП (биологического «мусора») и нарушение биологической функции эндоэкологии; утилизацию безлигандных ЛП в интима артерий филогенетически ранними макрофагами, которые не гидролизуют полиеновые эфиры холестерина; повышение активности биологической реакции воспаления и деструктивно-воспалительное поражение интимы артерий по типу атероматоза или атеротромбоза. Атероматозные массы – катаболиты тех ПНЖК, которые не смогли рецепторным путем поглотить филогенетически более поздние клетки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: филогенетическая теория общей патологии, атеросклероз, атероматоз, полиеновые жирные кислоты, пальмитиновая кислота.

В соответствии с филогенетической теорией общей патологии, нарушение биологической функции трофологии, возникающее вследствие высокого содержания в пище насыщенных жирных кислот (НЖК), является общим в патогенезе «метаболических пандемий» [1]. Избыток в пище пальмитиновой кислоты формирует состояние низкой биодоступности эссенциальных полиеновых жирных кислот (ПНЖК), и клетки перестают их активно поглощать. Данные патобиохимические

процессы характерны для атеросклероза, ожирения и синдрома инсулинорезистентности. В противоположность этому высокое содержание в пище олеиновой мононенасыщенной жирной кислоты (С18:1) (МЖК) с одной двойной связью (ДС) – основа позитивного, антиатерогенного действия средиземноморской диеты [2].

По какой причине все клетки *in vivo* синтезируют из ацетата только пальмитиновую НЖК, для которой характерно такое физико-химические свойство как «липотоксичность» [3]? Эндогенно же синтезировать

✉ Курдюк Евгения Валентиновна, тел. 8-908-023-1142;
e-mail: bolshakova_e_v@mail.ru

из НЖК олеиновую МЖК могут только инсулинозависимые клетки [4]. При этом остается не до конца понятным, в чем состоит роль инсулина в данных процессах, несмотря на то, что он обеспечивает энергетическую биологическую функцию локомоции.

Пальмитиновая НЖК является длинноцепочечной и распространенной в природе. Среди жирных кислот (ЖК) клеток и тканей она имеет наиболее высокую температуру плавления; приматы и человек переносят ее в межклеточной среде в форме липидов в липопротеинах (ЛП), а клетки подвергают метаболизму при температуре 37 °С. Это сказывается на кинетике биохимических реакций: этерификации НЖК с глицерином и гидролизе триглицеридов с освобождением пальмитиновой и олеиновой ЖК в форме неэтерифицированных ЖК (НЭЖК). В крови и межклеточной среде их связывает липид-переносящий альбумин. Особенно низкие параметры кинетики характеризуют гидролиз пальмитиновых триглицеридов [5]. Олеиновая МЖК содержится в оливковом (до 85% от общего количества ЖК) и других растительных маслах и относится к семейству ω -6. Эндогенно синтезированная ЖК у приматов и человека *de novo* является ω -9 цис- несколько иными каталитическими параметрами. Транс-формой ω -6 С18:1 является элаидиновая МЖК; при той же структуре, но иной конформации температура плавления ее в три раза выше, чем у олеиновой. Все транс-формы МЖК, несмотря на наличие в цепи ДС, по физико-химическим параметрам более схожи с НЖК [6].

Эфир пальмитиновой НЖК с глицерином – глицеролтрипальмитат (пальмитоил-пальмитоил-пальмитат, ППП) – имеет 51 атом углерода, температуру плавления 46 °С и молярную массу 807 кДа. Эфир олеиновой МЖК с трехатомным спиртом глицерином – триолеат глицерина (олеил-олеил-олеат, ООО) – содержит 57 атомов углерода, обладает температурой плавления – 5,5 °С, молярной массой 815 кДа. Температура плавления глицеролтрипальмитата более чем на 50 °С выше, чем у глицеролтриолеата, поэтому скорость гидролиза такого триглицерида (ТГ) при действии панкреатической и постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) ниже, чем при освобождении одной ЖК из позиции sn-1 sn-3 в форме НЭЖК из глицеролтриолеата [7, 8].

Если в гепатоцитах происходит накопление пальмитиновых ТГ, в которых со вторичной спиртовой группой (позиция sn-2) глицерина этерифицирована пальмитиновая НЖК (олеил-пальмитоил-олеат, олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и ППП), то накопление в клетках трудно гидролизующихся ТГ становится причиной апоптоза гепатоцитов [9]. Печень «избавляет-

ся» от столь нежелательных триглицеридов только вместе с гепатоцитами, репарация же происходит по типу замещения фиброзной тканью. Константа гидролиза олеиновых триглицеридов ООО, олеил-олеил-пальмитата (ООП) и пальмитоил-олеил-пальмитата (ПОП) является существенно более высокой. Постгепариновая липопротеинлипаза и ее кофактор апоС-II гидролизуют в кровотоке с наибольшей скоростью реакции именно ООО.

В пище человека преобладают следующие ЖК: пальмитиновая, олеиновая, ω -6 С18:2, эссенциальная линолевая и С18:3 линоленовая ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК), эссенциальные ω -6-кислоты: С20:4 арахидоновая ПНЖК с четырьмя ДС и ω -3 С22:5 эйкозапентаеновая ПНЖК [10]. В среднем соотношение их в пище составляет: (пальмитиновая НЖК + олеиновая МЖК): (линолевая + линоленовая ННЖК): (арахидоновая + эйкозапентаеновая ПНЖК) как 100 : 10 : 1

В силу выраженного различия стерической формы молекул ТГ, апоВ-100 вместе с микросомальным белком, переносящим триглицериды в канальцах эндоплазматической сети гепатоцитов, раздельно структурируют ТГ и формируют пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) [11]. Усредненное содержание в плазме крови одноименных ЛПОНП соотносится также как и содержание ЖК.

Функция линолевых и линоленовых ЛПОНП сформировалась раньше пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. В это время животные, при отсутствии биологической функции локомоции, поглощали ЖК с пищей в отношении: НЖК + МЖК: ННЖК + ПНЖК как 1 : 1.

На поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции и появлении инсулина и инсулинзависимых клеток (скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты подкожной жировой ткани, перипортальные гепатоциты и макрофаги Купфера) содержание в пище пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК увеличилось на порядок [12]. В это время инсулин, исполняя свою функцию – обеспечение активного движения, экспрессировал синтез апоЕ и сформировал новый класс ЛП – ЛПОНП [13]. Только инсулинзависимые клетки поглощают филогенетически поздние ЛПОНП путем нового, апоЕ/В-100 эндоцитоза. В рассуждения мы не включили С18:0 стеариновую НЖК, стеариновые ТГ и одноименные ЛПОНП, так как содержание их мало и функционально они промежуточные между пальмитиновыми и олеиновыми, а многие клетки после поглощения быстро превращают стеариновую НЖК в олеиновую МЖК.

В норме ни пальмитиновые, ни олеиновые АПОНП не обретают плотность липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тогда как из линолевых и линоленовых АПОНП формируются ЛПНП. Инсулинзависимые клетки поглощают НЖК и МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых лигандных АПОНП, а ННЖК и ПНЖК в форме триглицеридов в ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Это происходит так, если содержание в пище пальмитиновой НЖК не превышает 15% от всего количества ЖК. Чем больше в пище олеиновой МЖК и меньше пальмитиновой, тем ниже уровень ТГ и короче время гиперлипидемии после приема пищи. Физиологично через 4–5 ч после еды клетки поглощают из плазмы крови все олеиновые и пальмитиновые лигандные АПОНП, при этом концентрация триглицеридов снижается на порядок, а в крови остаются только линолевые и линоленовые АПОНП. Как же это происходит?

Все АП построены по единому принципу и представляют собой бислои белок-липид, что является облигатным. Только структура бислоя дает возможность понять функциональное значение конформационных изменений, которые претерпевает апоВ-100 при переносе к клеткам ЖК, связывая разные количества варьирующих по гидрофобности и размерам полярных и неполярных эфиров со спиртами глицерином и только неполярных эфиров холестерина (ЭХС). Физиологичным отличием аполипидов (апо) от всех иных белков является способность глобулярного апо- в ассоциации с гидрофобными липидами образовывать форму диска, одна сторона которого становится гидрофобной, вторая – гидрофильной. Толщину диска образуют многочисленные β-складчатые повторы из 11 остатков аминокислот. На гидрофобной стороне диска α-спиральные структуры связывают ТГ, объем которых во много раз превышает размеры апоВ-100, а на гидрофильной стороне диска формируется домен-лиганд.

Гепатоциты одновременно секретируют в кровь пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые АПОНП, при этом все они физиологично перегружены триглицеридами. Избыток липидов не позволяет апоВ-100 сформировать структуру апоВ-100-домен-лиганд. В крови с пальмитиновыми и олеиновыми АПОНП связывается постгепариновая АПА и кофактор апоС-II, они гидролизуют часть триглицеридов. Освобожденные пальмитиновую и олеиновую ЖК в форме НЭЖК связывает альбумин; полярные ди- и триглицериды при действии белка, переносящего эфиры холестерина, (БПЭХ) переходят в полярные липопротеины высокой плотности (ЛПВП). АпоВ-100 принимает активную конформацию, когда в ассоциации с ним остается оптимальное количество триглицеридов, и с инсулинзависимым апоЕ формирует кооперативный

апоЕ/В-100-лиганд. АПОНП поглощают инсулинзависимые клетки, выставляя на плазматическую мембрану кооперативные апоЕ/В-100-рецепторы. Так произошло формирование последнего в филогенезе векторного переноса и поглощение клетками субстратов для наработки энергии – НЖК + МЖК. Поглощая один АПОНП, инсулинзависимый скелетный поперечнополосатый миоцит получает около 3000 молекул ТГ, т.е. приблизительно 9000 молекул ЖК.

Линолевые и линоленовые АПОНП, как и пальмитиновые, олеиновые АПОНП, при секреции гепатоцитами в кровотоки перегружены триглицеридами и являются прелигандными. Гидролиз избытка ТГ активирует печеночная АПА и ее кофактор апоС-III; липолиз происходит медленнее, чем в олеиновых и пальмитиновых ТГ. В большей мере гидролиз линолевых и линоленовых ТГ активирует переход из ЛПВП в АПОНП всех ПНЖК в неполярной форме эфиров с холестерином (поли-ЭХС); инициирует его БПЭХ. Переход происходит в тройственном ассоциате ЛПВП + БПЭХ + АПОНП. Более гидрофобные, меньшие по размерам поли-ЭХС «вытесняют» триглицериды из связи с апоВ-100 и активируют липолиз, а также инициируют превращение линолевых и линоленовых АПОНП в одноименные ЛПНП и формирование активной конформации апоВ-100, что ведет к выставлению на поверхность апоВ-100-лиганда. Связывая лигандные линолевые и линоленовые АПОНП одноименными рецепторами, клетки активно поглощают ННЖК и ПНЖК. У приматов и человека это основной путь активного поглощения клетками ПНЖК. Избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК способно блокировать апоВ-100-рецепторный эндоцитоз ПНЖК [1]. Как же это происходит?

При избыточном поступлении пальмитиновой НЖК с пищей увеличивается количество одноименных ТГ в гепатоцитах и АПОНП, гидролиз их происходит медленно, вследствие чего в крови постоянно присутствуют пальмитиновые АПОНП. Являясь неоптимальным субстратом для постгепариновой АПА и апоС-II, медленный гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных АПОНП не инициирует переход апоВ-100 в активную конформацию и не формирует апоЕ/В-100-лиганд. Образующиеся в крови пальмитиновые ЛПНП остаются прелигандными, поглотить их клетки не могут. Наличие в крови афизиологичных пальмитиновых ЛПНП – основная причина повышения в плазме крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); сопровождается это и повышением концентрации триглицеридов. Содержание в крови линолевых и линоленовых АПОНП,

как правило, всегда стабильно и не является высоким. Избыток в пище пальмитиновой НЖК – наиболее частая причина повышения в плазме крови ХС-ЛПНП, исключая врожденные нарушения метаболизма [14].

Когда в крови после приема пищи длительно остаются пальмитиновые ЛПНП, ПНЖК – поли-ЭХС из ЛПВП переходят не только в линолевые и линоленовые, но и в пальмитиновые ЛПНП. Содержание последних в крови может быть выше, чем линолевых и линоленовых ЛПНП. В этих условиях всех переходящих из ЛПВП поли-ЭХС оказывается недостаточно для формирования лигандных ЛПНП и поглощения клетками ПНЖК. В кровотоке образуется большое количество безлигандных пальмитиновых, линолевых и линоленовых ЛПНП, которые клетки не могут поглотить. Не формируя лиганда, все ЛПНП превращаются в крови в «биологический мусор». Так, мы полагаем, избыток в пище пальмитиновой НЖК физико-химически, конкурентно понижает биодоступность ПНЖК для клеток. Избыточное количество экзогенной пальмитиновой НЖК является основной причиной синдрома дефицита ПНЖК в клетках, запуская длительное формирование атеросклероза и его основного клинического симптома – атероматоза интимы артерий [15].

Формирование атероматоза интимы артерий является результатом реализации биологической функции эндозеологии – поддержания «чистоты» межклеточной среды. Когда массу прелигандных пальмитиновых, линолевых и линоленовых ЛПНП не могут поглотить клетки рецепторным путем, монослой эндотелия выводит их из крови за счет биологической реакции транцитоза в интиму артерий эластического типа, формируя из внутрисосудистого локального пула межклеточной среды пул сбора и утилизации биологического «мусора». Прежде чем ЛПНП могут быть удалены из кровотока, толл-подобные рецепторы на мембране иммунокомпетентных клеток, которые дифференцируют белки по принципу «свой – не свой», определяют их как «не свои» [16]. Для этого циркулирующие в крови нейтрофилы реализуют биологическую реакцию «респираторного взрыва», нарабатывая активные формы O_2 и денатурируя безлигандные ЛПНП путем окисления апоВ-100, образуя в каждом из ЛП афизиологичный эпитоп, иммунную метку. Одновременно происходит перекисное окисление ННЖК и ПНЖК. Далее компоненты системы комплемента опсонизируют физиологично денатурированные ЛПНП, а эндотелий путем транцитоза выводит их в интиму артерий. Для того чтобы ЛПНП не возвратились в кровоток, их необратимо связывают компоненты протеогликанового матрикса интимы.

Оседлые макрофаги интимы, секретировав в матрикс металлопротеиназы, реализуют филогенетически раннюю биологическую реакцию «внеклеточного пищеварения». Ферменты гидролизуют протеогликаны матрикса интимы вместе с сорбированным биологическим «мусором» (иммунные комплексы, тельца апоптоза, молекулы аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и креатинкиназы, комплексы гаптоглобин и гемоглобин, бактериальные липополисахариды и связывающий белок). Образованный гидролизат путем эндоцитоза поглощают и утилизируют оседлые макрофаги. Далее гладкомышечные клетки интимы медиа мигрируют в интиму артерий, изменяют фенотип и из сократительных становятся секреторными. Синтезируя комплекс протеогликанов, они восстанавливают целостность матрикса интимы артерий.

В интиме артерий локализованы филогенетически ранние макрофаги, в норме они поглощают ЖК из ЛПВП в форме только полярных липидов. Макрофаги не имеют на мембране апоВ-100 рецепторов, также в их лизосомах отсутствуют кислые гидролазы для поли-ЭХС. Накопление ПНЖК в форме поли-ЭХС в цитозоле макрофагов формирует «пенистые» клетки, а их некроз приводит к деструктивно-воспалительному поражению интимы – атероматозу. При высоком остаточном содержании в ЛПНП триглицеридов в интиме формируется поражение по типу атеротромбоза и образуются бляшки, склонные к разрыву с формированием тромбоза артерий. В интиме, в атероматозной массе липидов преобладают ЖК с длиной не более С18. Однако расположение в них ДС показывает, что это бывшая арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК. Это те ПНЖК, которые в норме переносят линолевые и линоленовые ЛПНП, а в лигандных ЛПНП физиологично поглощают клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. Атеросклероз развивается в клетках, лишенных возможности специфично поглощать ЛПНП. Атероматоз же формируется в клетках, поглощающих неспецифично в форме биологического «мусора» ПНЖК в форме поли-ЭХС. Атеросклероз и атероматоз – это разные понятия, однако, пока мы их должным образом не различаем.

Пальмитиновые безлигандные ЛПОНП → ЛПНП с нарушенным составом ЖК (преобладание пальмитиновых ТГ, таких как ПОП и ППП), с неактивной конформацией апоВ-100 циркулируют в крови достаточно продолжительное время. За это время апоВ-100 и ЛПНП подвергаются химической модификации из-за повышенной концентрации в крови глюкозы, гликоксинов (глиоксаль и метилглиоксаль), сиаловых кислот, малонового диальдегида и пальмитиновой НЖК

в форме НЭЖК в мицеллах свободных НЭЖК. Это приводит к формированию в apoB-100 дополнительных антигенных детерминант и, возможно, ускоряет удаление безлигандных ЛПНП из кровотока. При длительной циркуляции в крови модифицированных ЛПНП показана и наработка иммунокомпетентными клетками антител. Однако существенного значения в патогенезе атеросклероза и атероматоза модификация ЛПНП не имеет, оседлые макрофаги интимы поглощают все опсонизированные в крови ЛПНП как макромолекулы белка, используя сквенджер-рецепторы – «мусорщики».

В течение сотен миллионов лет в филогенезе, при жизни в холодных водах мировых океанов, содержание пальмитиновой НЖК в растительной и животной пище не превышало 15% суммы всех ЖК. Больше поступление с пищей пальмитиновой НЖК, как и хлорида натрия, не представлялось возможным, поэтому на ступенях филогенеза организмы не сформировали «антипальмитиновую защиту» [17]. Когда же в условиях современного питания количество пальмитиновой НЖК стало превышать 50% всех ЖК, оказалось, что механизмов противостояния этому в организме *Homo sapiens* нет. Гепатоциты имеют органеллы, которые оптимизируют поступающие с пищей ЖК; это касается только афизиологичных ЖК. Последние связываются на мембране ядра гепатоцитов с рецепторами пролиферации пероксисом и экспрессируют синтез в микросомах комплекса α -, β - и ω -оксидаз, которые в пероксисомах окисляют все афизиологичные ЖК пищи. Специфичными, природными экзогенными пролифераторами пероксисом, которые в небольшой мере повышают окисление в пероксисомах пальмитиновой НЖК, являются эссенциальные ПНЖК, флавоны, флавоноиды, кверцетины, α -липовая (тиоктовая) ЖК, содержащиеся в пище в малых количествах.

Физиологичная пальмитиновая НЖК с рецепторами на мембране ядра гепатоцитов не связывается. При действии пальмитоил-КоА-десатуразы пальмитиновая НЖК превращается в С16:1 ω -7 пальмитолеиновую, явно афизиологичную МЖК [18]. Особенно нежелательны для человека жиры коровьего молока; это специфичная пища для периода раннего онтогенеза, содержащая большое количество ТГ, в которых пальмитиновая НЖК этерифицирована в средней (sn-2) позиции спирта глицерина [19]. Ферменты метаболизма пальмитиновых ТГ *in vivo* экспрессированы в возрасте до года, экспрессия их происходит и позже в онтогенезе, но только при высокой физической активности [20].

Все описанное выше происходило в филогенезе до возникновения инсулина, начала его синтеза и появ-

ления инсулинзависимых клеток. Биологическое предназначение инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Когда на поздних ступенях филогенеза был синтезирован инсулин, регуляция метаболизма глюкозы *in vivo* была завершена, вследствие этого биологической роли для инсулина в этом процессе не осталось [21]. Поэтому инсулин стал в первую очередь регулировать метаболизм ЖК, совершенствовать депонирование и улучшать параметры субстратов – ЖК, и только во вторую опосредованно через ЖК регулировать и обмен глюкозы. *In vivo* присутствуют только два субстрата для окисления в митохондриях и синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) – это ЖК (НЖК + МЖК) и глюкоза. Инсулин регулирует метаболические превращения обоих субстратов, но в первую очередь НЖК + МЖК. Все клетки *in vivo* из глюкозы и ацетил-КоА могут синтезировать *in situ de novo* только пальмитиновую НЖК. Далее инсулин экспрессирует синтез пальмитоилэлонгазы, которая превращает С16:0 пальмитиновую НЖК в С18:0 стеариновую НЖК. Далее гормон индуцирует синтез стеарил-КоА-десатуразы и преобразует стеариновую НЖК в С18:1 олеиновую МНЖК [22]. И если до возникновения инсулина основным субстратом для окисления в митохондриях являлась пальмитиновая НЖК, то при действии инсулина ею стала олеиновая МЖК [23]. Какие же преимущества имеет окисление в митохондриях олеиновой МЖК по сравнению с пальмитиновой НЖК?

Много лет ранее конструирование и использование автоматического титратора двойных связей озоном позволило нам установить константы скорости окисления индивидуальных ЖК; они оказались по существу разными: С16:0 пальмитиновая ЖК – $6,0 \cdot 10^{-2}$ л/(моль · с); С18:1 олеиновая ЖК – $1,0 \cdot 10^6$ л/(моль · с); С18:2 линолевая ЖК – $6,1 \cdot 10^4$ л/(моль · с); ω 6 С20:4 арахидоновая ЖК – $2,4 \cdot 10^5$ л/(моль · с) [24]. И хотя это модельные эксперименты *in vitro*, различие константы скорости окисления олеиновой кислоты, по сравнению с пальмитиновой на много порядков дает нам возможность обоснованно говорить, что и в биологических системах это различие остается существенным. Существуют предположения, что и β -окисление олеиновой МЖК в матриксе митохондрий происходит с намного более высокой константой скорости реакции, чем пальмитиновой НЖК [25]. Одновременно скорость окисления С18:2 линолевой ННЖК оказывается достоверно ниже, чем олеиновой; в силу отчасти различий в структуре, числе ДС и их расположении, скорость окисления С20:4 (арахидоновой кислоты) не столь высока, как для С18:1 олеиновой ЖК. Можно заключить, что ни линолевая ННЖК, ни арахидоновая

ПНЖК не являются субстратами для окисления в митохондриях, органеллы с наиболее высокой скоростью и потенциальными возможностями окисляют олеиновой МЖК [26]. Автоматическое титрование O_3 , примененное нами первыми, позволило установить константы скорости окисления индивидуальных ЖК.

Если мы расставим все пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости их гидролиза при действии постгепариновой АПА + апоС-II, получится последовательность: ППП – ППО – ПОП – ОПП – ООП – ООО (пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол, пальмитоил-пальмитоил-олеат, пальмитоил-олеил-пальмитат, олеил-пальмитоил-пальмитат, олеил-олеил-пальмитат, олеил-олеил-олеат глицерол). Этот спектр включает количественно самые большие формы ТГ, к которым надо добавить меньшее количество стеариновых, линолевые и линоленовые. Однако ЛПОНП не содержат линолевые и линоленовые ТГ, а стеариновые – переходные формы между пальмитиновыми и олеиновыми. На основании наших исследований и данных литературы мы предлагаем в первом приближении рассматривать изменения в спектре форм триглицеридов с позиции сдвига вправо и влево. При нежелательном сдвиге влево в ЛПОНП возрастает количество пальмитиновых триглицеридов, вплоть до афизиологичного ППП. При желательном сдвиге влево в ЛПОНП возрастает содержание олеиновых ТГ, вплоть до наиболее желательного ООО.

Температура плавления ППП – 48 °С, в противоположность этому температура плавления ООО равна –15 °С, и скорость его гидролиза в ЛПОНП при действии постгепариновой АПА наиболее высока. Заметим, что разница между температурой плавления ППП и ООО составляет более 60 °С; это и определяет различия в кинетике гидролиза индивидуальных триглицеридов. В приведенной выше последовательности температура плавления ТГ изменяется примерно на 10 °С, при этом можно полагать, что пропорционально понижается и константа скорости гидролиза ТГ в крови, в апоВ-100 ЛП при действии постгепариновой АПА и кофактора апоС-II. Данных о константе скорости гидролиза индивидуальных триглицеридов в литературе нет [27].

Чем выше отношение: олеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК, олеиновые/пальмитиновые ТГ и олеиновые/пальмитиновые ЛПОНП в плазме крови, тем ниже ХС-ЛПНП, а гипертриглицеридемия менее выражена и более короткая. Из последовательности индивидуальных пальмитиновых и олеиновых ТГ, которая приведена выше, можно понять, чем более выражен сдвиг влево, с преобладанием более насыщенных ТГ, вплоть до ППП, тем выше ХС-ЛПНП. И наобо-

рот, чем более выражен сдвиг вправо с преобладанием олеиновых ТГ, вплоть до ООО, тем незначительнее будет ХС-ЛПНП и выше уровень ТГ. Исходя из вышеизложенного, чем выше содержание пальмитиновой НЖК в пище, тем более высоким будет ХС-ЛПНП. Таким образом, когда лаборатория определяет ХС-ЛПНП при повышенных триглицеридах, это не высокий холестерин линолевых и линоленовых ЛПНП, это холестерин афизиологичных пальмитиновых, безлигандных ЛПНП.

Пальмитиновый вариант метаболизма ЖК может приводить к тому, что медленный перенос в ЛП, неоптимальный гидролиз пальмитиновых ТГ, нарушение рецепторного поглощения клетками ЛПНП, сложный перенос пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий и низкие параметры окисления ЖК в матриксе митохондрий могут стать причиной потенциального дефицита *in vivo* ацетил-КоА как субстрата для синтеза АТФ в цикле Кребса [28]. При пальмитиновом варианте метаболизма ЖК, состоянии стресса митохондрии, дефиците субстрата – ацетил-КоА, могут не обеспечить синтез *in vivo* потенциально необходимого количества АТФ. При олеиновом варианте метаболизма ЖК кинетические параметры всех реакций метаболизма ЖК, включая образование ацетил-КоА из олеиновой МЖК в матриксе митохондрий, протекают со столь высокой константой скорости реакции, что синтез *in vivo* АТФ ограничен только филогенетически ранними параметрами самого цикла Кребса, параметрами дыхательной цепи митохондрий.

В условиях пальмитинового варианта метаболизма ЖК, по сравнению с олеиновым, в биологических реакциях задействованы те же ферменты с аналогичными функциональными параметрами. Неоптимальными являются только свойства субстрата (пальмитиновой НЖК); это и есть причина того, что все биохимические и физико-химические реакции протекают настолько медленно, что в цитозоле клеток формируется дефицит НЭЖК и ацетил-КоА и снижен синтез АТФ. И пока *in vivo* при нарушении функции питания доминирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, филогенетически ранние жировые клетки паракринных сообществ, даже в биологической реакции экзотрофии, при гиперлипидемии после еды вынуждены активировать липолиз в жировых клетках сальника, увеличивая в крови содержание ЖК в форме НЭЖК. Это несоответствие: высоких потребностей в АТФ в паракринных сообществах клеток и функциональных возможностей системы ЛП (переноса ЖК и поглощения клетками), на уровне организма является основой того, что биологическая реакция эндоэкологии вынуждена компенсировать недостаток субстратов для кле-

ток (МЖК и НЖК) и во время биологической реакции экзотрофии — после еды. Напомним, что филогенетически ранние жировые клетки висцерального депо не имеют рецепторов к инсулину. Гормон не может блокировать липолиз в жировых клетках сальника и биологическую функцию воспаления, которую инициирует в адипоцитах избыточное содержание пальмитиновой НЖК [29]. Инсулин блокирует липолиз только в инсулинзависимых адипоцитах подкожного депо жировой ткани. Поэтому инсулин, реализуя обеспечение энергией биологической функции локомоции, осуществил замену филогенетически раннего, потенциально малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на потенциально высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК [30].

Один из первых океанов на земле, в котором стали развиваться архибактерии и произошло формирование митохондрий с функцией дыхательной цепи, был теплым (температура его составляла 36–42 °С) и магниевым. Эта температура соответствует изоволюметрическому интервалу для воды; при повышении температуры объем воды увеличивается минимально. Для функционирования в этих условиях мембрана архибактерий должна быть тугоплавкой, что возможно при высоком содержании пальмитиновой НЖК в фосфолипидах мембраны клеток [31]. При жизни в этом океане клетки и отработали сложный многоэтапный синтез из глюкозы пальмитиновой НЖК, который стал универсальным согласно биологическому принципу преемственности. Поскольку пальмитиновую НЖК трудно переносить через внутреннюю мембрану митохондрий, для нее сформировали специфичную систему переноса — карнининпальмитоилацилтрансферазу. Температура последующих калиевого и натриевого мировых океанов стала намного ниже, в натриевом океане она составляла всего 4–6 °С [17]. Однако изменить синтез пальмитиновой НЖК в филогенезе не было возможности, поэтому животные клетки отработали синтез из пальмитиновой НЖК в первую очередь олеиновой МЖК более длинных (C20 и C22) и более ненасыщенных ННЖК и ω -3 ПНЖК с пятью — шестью ДС, чья температура плавления ниже нуля. Их и использовали для построения клеточных мембран [32]. При выходе на сушу, где растения не синтезировали ω -3 ПНЖК и температура воздушной среды была более теплой, клетки сформировали синтез более короткой и с меньшим числом ДС — ω -6 C20:4 арахидоновой ПНЖК, впоследствии используя для построения плазматической мембраны клеток на суше.

Сформированная на ранних ступенях филогенеза система ЛП не в состоянии переносить к клеткам и физиологично депонировать большое количество

пальмитиновой НЖК [33]. Это влечет за собой следующие последствия: гиперлипидемию, нарушение биодоступности для клеток ПНЖК, компенсаторный синтез гуморальных медиаторов воспаления — ω -9 эйкозаноидов (простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены), нарушение физиологичных параметров мембраны клеток, функции интегральных протеинов, конформации апоВ-100 в ЛПОНП и ЛПНП и биологической функции эндоэкологии, что в совокупности приводит к повышению активности биологической реакции воспаления и деструктивно-воспалительному поражению интимы артерий по типу атероматоза или атеротромбоза [34, 35].

Филогенез *Homo sapiens* продолжается, он постепенно адаптируется к современному типу питания, но в целом на полное изменение метаболизма потребуются десятки тысяч лет. В течение этого времени уровень смертности в популяции от сердечно-сосудистой патологии останется высоким. Исходя из эволюционных закономерностей формирования обмена веществ и новых патогенетических гипотез, человечеству целесообразно поменять афизиологичный тип питания. Возможности человека метаболизировать липиды ограничены, что в полной мере относится и к параметрам биологической функции питания, функции трофологии [36]. Нормализация биологической функции питания, биологической реакции внешнего питания является основой профилактики атеросклероза, снижения в популяции частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Гиполипидемическая терапия необходима только небольшой части пациентов с врожденными нарушениями метаболизма [37]. Для остальных достаточно коррекции пищевого рациона с учетом энергетических потребностей организма.

Литература

1. *Титов В.Н.* Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез «метаболических пандемий». Сахарный диабет. Москва: ИНФРА-М, 2014. 222 с.
2. *Berry S.E.* Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease // *Nutr. Res. Rev.* 2009. V. 22, № 1. P. 3–17.
3. *Zambo V., Simon-Szabo L., Szelenyi P.M.* Lipotoxicity in the liver // *World. J. Hepatol.* 2013. V. 5, № 10. P. 550–557.
4. *Nelson R.H., Mundi M.S., Vlazny D.T.* Kinetics of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids in humans // *Diabetes.* 2013. V. 62, № 3. P. 783–788.
5. *Sanders T., Filippou A., Berry S.E.* Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. V. 94. P. 1433–1441.
6. *Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H.* Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes // *Diabetes.* 2005. V. 54, № 3. P. 648–656.

7. Alkhatieb H., Chabowski A., Glatz J.F.C. Two phases of palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle: impaired GLUT4 translocation is followed by a reduced GLUT4 intrinsic activity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 293, № 3. P. 783–793.
8. Hultin M., Savonen R., Chevreuil O., Olivercon T. Chylomicron metabolism in rats: kinetic modeling indicates that the particles remain at endothelial sites for minutes // *J. Lipid. Res.* 2013. V. 54, № 10. P. 2595–2605.
9. Ricchi M., Odoardi M.R., Carulli L. et al. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. V. 24, № 5. P. 830–840.
10. Karupaiian T., Tan C.H., Chinnna K., Sundram K. The chain length of dietary saturated fatty acids affects human post-prandial lipemia // *J. Am. Coll. Nutr.* 2011. V. 30, № 6. P. 511–521.
11. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012. № 3. С. 48–63.
12. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М, 2014.
13. Канева А.М., Потолычина Н.Н., Бойко Б.Р. Роль аполипопротеина-Е в развитии гипертриглицеридемии у жителей европейского севера России // *Известия Коми научного центра УрО РАН.* 2011. № 8. С. 12–16.
14. McLaren D.G., Cardasis H.L., Stout S.J. et al. Use of [¹³C18] oleic acid and mass isotopomer distribution analysis to study synthesis of plasma triglycerides *in vivo*: analytical and experimental considerations // *Anal. Chem.* 2013. V. 85, № 13. P. 6287–6294.
15. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза // *Бюлл. СО РАМН.* 2006. Т. 2, № 120. С. 6–16.
16. Eguchi K., Manabe I., Oishi-Tanaka Y. et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation // *Cell. Metab.* 2012. V. 15, № 4. P. 518–533.
17. Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий // *Вестник РАМН.* 2007. Т. 779, № 11. С. 999–1010.
18. Guo X., Li H., Hu X. et al. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice // *PLoS ONE.* 2012. V. 7, № 6. P. 39286–39294.
19. Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences post-prandial lipid metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. V. 94, № 6. P. 1433–1441.
20. Arsic A., Vucic V., Prekajski N. et al. Different fatty acid composition of serum phospholipids of small and appropriate for gestational age preterm infants and of milk from their mothers // *Hippokratia.* 2012. V. 16, № 3. P. 230–235.
21. Titov V.N. Formation of biological function of locomotion and insulin system in phylogenesis; biological basis of hoemone action // *Biol. Bull. Rev.* 2012. V. 2, № 4. P. 318–332.
22. Liu X., Miyazaki M., Flowers M.T. et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. V. 30, № 1. P. 31–38.
23. Fan B., Gu J.Q., Yan R. et al. High glucose, insulin and free fatty acid concentrations synergistically enhance perilipin 3 expression and lipid accumulation in macrophages // *Metabolism.* 2013. V. 62, № 8. P. 1168–1179.
24. Титов В.Н., Коновалова Г.Г., Лисицын Д.М. и др. Кинетика окисления жирных кислот в липидах липопротеинов низкой плотности на основании регистрации расхода окислителя и прироста продукта реакции // *Бюл. эксп. биол. и медицины.* 2005. Т. 140, № 7. С. 45–47.
25. Bonen A., Holloway G.P., Tandon N.N. et al. Cardiac and skeletal muscle fatty acid transport and transporters and triacylglycerol and fatty acid oxidation in lean and Zucker diabetic fatty rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 297. P. 1202–1212.
26. Hodson L., McQuaid S.E., Karpe F. et al. Differences in partitioning of meal fatty acids into blood lipid fractions: a comparison of linoleate, oleate, and palmitate // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 296. P. 64–71.
27. Брокенхофер Х., Дженсон Р. Липолитические ферменты. М.: Мир, 1978.
28. Kanaley J.A., Shadid S., Sheehan M.T. et al. Hyperinsulinemia and skeletal muscle fatty acid trafficking // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 305, № 4. P. 540–548.
29. Oh J.M., Choi J.M., Lee J.Y. et al. Effects of palmitic acid on TNF- α -induced cytotoxicity in SK-Hep-1 cells // *Toxicol. In vitro.* 2012. V. 26, № 6. P. 783–790.
30. Bolsoni-Lopes A., Festuccia W.T., Farias T.S. et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR α -dependent manner // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 305, № 9. P. 1093–1102.
31. Frikke-Schmidt H., Pedersen T.A., Fledelius C. et al. Adipose weight gain during chronic insulin treatment of mice results from changes in lipid storage without affecting de novo synthesis of palmitate // *PLoS ONE.* 2013. V. 8, № 9. P. 76060–760768.
32. Zhou Y.E., Egeland G.M., Meltzer S.J., Kubov S. The association of desaturase 9 and plasma fatty acid composition with insulin resistance-associated factors in female adolescents // *Metabolism.* 2009. V. 58, № 20. P. 158–166.
33. Lu Y., Qian L., Zhang Q. et al. Palmitate induces apoptosis in mouse aortic endothelial cells and endothelial dysfunction in mice fed high-calorie and high-cholesterol diets // *Life. Sci.* 2013. V. 92, № 24–26. P. 1165–1173.
34. Митянина В.А., Паршина Е.Ю., Юсупович А.А. и др. Кислород связывающие свойства эритроцитов детей с диабетом первого типа и разной продолжительностью заболевания // *Бюл. эксп. биол. и медицины.* 2012. Т. 153, № 4. С. 508–512.
35. Boren J., Lookene A., Makoveichuk E. et al. Binding of low density lipoproteins to lipoprotein lipase is dependent on lipids but not on apolipoprotein B // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276, № 29. P. 26916–26922.
36. Ali A.H., Koutsari C., Mundi M. et al. Free fatty acid storage in human visceral and subcutaneous adipose tissue: role of adipocyte proteins // *Diabetes.* 2011. V. 60, № 9. P. 2300–2307.
37. Акмурзина В.А. Поиски липидных маркеров ассоциированных с риском развития поздних осложнений сахарного диабета первого типа: автореф. дис. канд. хим. наук. М., 2012.

Поступила в редакцию 05.03.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, ФГБУ РКНПК МЗ РФ (г. Москва).

Дыгай Александр Михайлович – д-р мед. наук, профессор, НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск).

Котловский Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Курдоjak Евгения Валентиновна (✉), КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Якименко Анна Владимировна, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Якимович Инесса Юрьевна – канд. мед. наук, доцент, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск).

Аксюткина Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Котловский Юрий Васильевич – д-р мед. наук, профессор, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

✉ Курдоjak Евгения Валентиновна, тел. 8-908-023-1142; e-mail: bolshakova_e_v@mail.ru

PALMITIC AND OLEIC ACIDS AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

Titov V.N.¹, Dygai A.M.², Kotlovskiy M.Yu.³, Kurdojak Ye.V.³, Yakimenko A.V.³, Yakimovich I.Yu.⁴, Aksyutina N.V.³, Kotlovskiy Yu.V.³

¹ *Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation*

² *Research Institute of Pharmacology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation*

³ *V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation*

⁴ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

On the basis of phylogenetic theory of general pathology, the cause of a noninfectious disease whose occurrence in a population is more than 5–7% is an impaired biological function or reaction to the environment. From the general biology viewpoint, high mortality rate related to cardio-vascular diseases and atherosclerosis (intercellular deficiency of polyenic fatty acids (PFA)) is just extinction of the *Homo sapiens* population upon adaptation to new environmental factors. The biological function of throphology (feeding) and biological reaction of exotrophy (external feeding) are impaired in several aspects, the major of which is nonphysiologically high dietary content of saturated fatty acids, primarily, of palmitic fatty acid (FA). The lipoprotein system formed at early stages of phylogenesis cannot transport and provide physiological deposition of great amounts of palmitic FA, which leads to the development of an adaption (compensatory) and accumulation disease. This results in hypermipidemia, impaired bioavailability of PFA to cells, compesatory production of humoral mediators from ω -9 eicosatrienoic mead FA, disorders in physiological parameters of cell plasma membrane and integral proteins, nonphysiological conformation of apoB-100 in lipoproteins, formation of ligandless lipoproteins (biological litter) and impairments in the biological function of endoecology, utilization of ligandless lipoproteins in arterial intima by phylogenetically early macrophages that do not hydrolyze polyenic cholesterol esters, increase in the intensity of the biological reaction of inflammation, and destructive and inflammatory lesions in arterial intima of an atheromatosis or atherothrombosis type. Atheromatous masses are catabolites of PFA which were not internalized by phylogenetically late cells via receptor-mediated pathway.

KEY WORDS: phylogenetic theory of general pathology, atherosclerosis, atheromatosis, polyenic fatty acids, palmitic acid.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 149–159

References

1. Titov V.N. *Phylogenetic theory of pathonomia. Pathogenesis of "metabolic pandemics". Diabetes mellitus*. Moscow, INFRA-M Publ., 2014. 222 p. (in Russian).
2. Berry S.E. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.*, 2009, vol. 22, no. 1, pp. 3–17.
3. Zambo V., Simon-Szabo L., Szelenyi P.M. Lipotoxicity in the liver. *World. L. Hepatol.*, 2013, vol. 5, no. 10, pp. 550–557.
4. Nelson R.H., Mundi M.S., Vlazny D.T. Kinetics of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids in humans. *Diabetes*, 2013, vol. 62, no. 3, pp. 783–788.
5. Sanders T., Filippou A., Berry S.E. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, vol. 94, pp. 1433–1441.
6. Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes*, 2005, vol. 54, no. 3, pp. 648–656.
7. Alkhateeb H., Chabowski A., Glatz J.F.C. Two phases of palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle: impaired GLUT4 translocation is followed by a reduced GLUT4 intrinsic activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 293, no. 3, pp. 783–793.
8. Hultin M., Savonen R., Chevreuil O., Oliverona T. Chylomicron metabolism in rats: kinetic modeling indicates that the particles remain at endothelial sites for minutes. *J. Lipid. Res.*, 2013, vol. 54, no. 10, pp. 2595–2605.
9. Ricchi M., Odoardi M.R., Carulli L. et al. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, vol. 24, no. 5, pp. 830–840.
10. Karupaian T., Tan C.H., Chinna K., Sundram K. The chain length of dietary saturated fatty acids affects human postprandial lipemia. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2011, vol. 30, no. 6, pp. 511–521.
11. Titov V.N. *Vysokoe sodержanie pal'mitinovoj zhirnoj kisloty v pische – osnovnaya prichina povysheniya holesterina lipoproteinov nizkoj plotnosti i ateromatoza intimy arterij [High dietary content of palmitic fatty acids is the major cause of increase in low-density lipoprotein cholesterol and arterial intima atheromatosis]. Ateroskleroz i dislipidemii – Atherosclerosis and dyslipidemia*, 2012, no. 3, pp. 48–63 (in Russian).
12. Titov V.N. *Phylogenetic theory of pathonomia. Pathogenesis of civilization diseases. Atherosclerosis*. Moscow, INFRA-M Publ., 2014. 234 p. (in Russian).
13. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Boiko B.R. Rol' apolipoproteina-E v razviti i gipertrigliceridemii u zhitel i evropeiskogo severa Rossii. *Izvestija Komi nauchnogo centra UrO RAN – News of Komi Scientific Center, Ural Branch of RAS*, 2011, no. 8, pp. 12–16.
14. McLaren D.G., Cardasis H.L., Stout S.J. et al. Use of [¹³C18] oleic acid and mass isotopomer distribution analysis to study synthesis of plasma triglycerides *in vivo*: analytical and experimental considerations. *Anal. Chem.*, 2013, vol. 85, no. 13, pp. 6287–6294.
15. Nikitin Yu.P. *Novye fundamental'nye i prikladnye osnovy aterogeneza*. *Byul. SB RAMN*, 2006, vol. 2, no. 120, pp. 6–16 (in Russian).
16. Eguchi K., Manabe I., Oishi-Tanaka Y. et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell. Metab.*, 2012, vol. 15, no. 4, pp. 518–533.
17. Natchin Yu.V. *Fiziologicheskaja jevoljucija zhivotnyh: natrij – klyuch k razresheniyu protivorechij*. *Vestnik RAMN*, 2007, vol. 779, no. 11, pp. 999–1010 (in Russian).
18. Guo X., Li H., Hu X. et al. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 6, pp. 39286–39294.
19. Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, vol. 94, no. 6, pp. 1433–1441.
20. Arsic A., Vucic V., Prekajski N. et al. Different fatty acid composition of serum phospholipids of small and appropriate for gestational age preterm infants and of milk from their mothers. *Hippokratia*, 2012, vol. 16, no. 3, pp. 230–235.
21. Titov V.N. *Formation of biological function of locomotion and insulin system in phylogenesis; biological basis of hormone action*. *Biol. Bull. Rev.*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 318–332.
22. Liu X., Miyazaki M., Flowers M.T. et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, vol. 30, no. 1, pp. 31–38.
23. Fan B., Gu J.Q., Yan R. et al. High glucose, insulin and free fatty acid concentrations synergistically enhance perilipin 3 expression and lipid accumulation in macrophages. *Metabolism*, 2013, vol. 62, no. 8, pp. 1168–1179.
24. Titov V.N., Konovalova G.G., Lisicyn D.M. et al. *Kinetika okislenija zhirnyh kislot v lipidah lipoproteinov nizkoj plotnosti na osnovanii registracii rashoda okislitelja i prirosta produkta reakcii*. *Byul. eksp. biol. i mediciny*, 2005, vol. 140, no. 7, pp. 45–47 (in Russian).
25. Bonen A., Holloway G.P., Tandon N.N. et al. Cardiac and skeletal muscle fatty acid transport and transporters and triacylglycerol and fatty acid oxidation in lean and Zucker diabetic fatty rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2009, vol. 297, pp. 1202–1212.
26. Hodson L., McQuaid S.E., Karpe F. et al. Differences in partitioning of meal fatty acids into blood lipid fractions: a comparison of linoleate, oleate, and palmitate. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 296, pp. 64–71.
27. Brokenhofer H., Jenson R. *Lipolytic enzymes*. Moscow, Mir Publ., 1978. (in Russian).
28. Kanaley J.A., Shadid S., Sheehan M.T. et al. Hyperinsulinemia and skeletal muscle fatty acid trafficking. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013, vol. 305, no. 4, pp. 540–548.
29. Oh J.M., Choi J.M., Lee J.Y. et al. Effects of palmitic acid on TNF- α -induced cytotoxicity in SK-Hep-1 cells. *Toxicol. In vitro*, 2012, vol. 26, no. 6, pp. 783–790.
30. Bolsoni-Lopes A., Festuccia W.T., Farias T.S. et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR α -dependent manner. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013, vol. 305, no. 9, pp. 1093–1102.
31. Frikke-Schmidt H., Pedersen T.A., Fledelius C. et al. Adipose weight gain during chronic insulin treatment of mice results from changes in lipid storage without affecting de novo synthesis of palmitate. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 9, pp. 76060–76076.
32. Zhou Y.E., Egeland G.M., Meltzer S.J., Kubov S. The association of desaturase 9 and plasma fatty acid composition with insulin resistance-associated factors in female adolescents. *Metabolism*, 2009, vol. 58, no. 20, pp. 158–166.
33. Lu Y., Qian L., Zhang Q. et al. Palmitate induces apoptosis in mouse aortic endothelial cells and endothelial dysfunction

- in mice fed high-calorie and high-cholesterol diets. *Life Sci.*, 2013, vol. 92, no. 24–26, pp. 1165–1173.
34. Mityanina V.A., Parshina E.Yu., Yusipovich A.L. et al. Kislород svyazyvajushhie svoistva eritrocitov detei s diabetom pervogo tipa i raznoi prodolzhitel'nostiyu zabolevaniya. *Byul. eksp. biol. i mediciny*, 2012, vol. 153, no. 4, pp. 508–512. (in Russian).
35. Boren J., Lookene A., Makoveichuk E. et al. Binding of low density lipoproteins to lipoprotein lipase is dependent on lipids but not on apolipoprotein B. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 29, pp. 26916–2622.
36. Ali A.H., Koutsari C., Mundi M. et al. Free fatty acid storage in human visceral and subcutaneous adipose tissue: role of adipocyte proteins. *Diabetes*, 2011, vol. 60, no. 9, pp. 2300–2307.
37. Akmurzina V.A. *Searchings of lipid markers associated with the emergence of late complications of diabetes mellitus type 1*. Author. dis. cand. chem. sci. Moscow, 2012. 22 p. (in Russian).

Titov Vladimir N., Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation.

Dygai Aleksandr M., Research Institute of Pharmacology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Kotlovskiy Mihail Yu., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kurdoyak Yevgeniya V. (✉), V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Yakimenko Anna V., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Yakimovich Inessa Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Aksyutina Natalya V., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kotlovskiy Yuriy V., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ Kurdoyak Yevgeniya V., Ph. +7-908-023-1142; e-mail: bolshakova_e_v@mail.ru