БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 547.295:613.268

Титов В.Н.[1], Ариповский А.В.[2], Самоходская Л.М.[3], Котловский М.В.[4], Якименко А.В.[4], Кухарчук В.В.[1]

ПОЗИЦИОННАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ – СУБСТРАТОВ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ЛИПАЗ. ОЛЕИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА, ПАЛЬМИТИНОВЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ МОЛОКА, ИОНЫ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ

[1]ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ Москва;
[2]ФГУ «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Россанэпиднадзора РФ, Оболенск, Московская обл.;
[3]МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва;
[4]Красноярский государственный медицинский университет им. профессора Войно-Ясенецкого, Красноярск

Контринсулярное действие избытка в пище пальмитиновой жирной кислоты (ЖК) реализовано при: а) формировании in vivo пальмитинового варианта метаболизма ЖК с дефицитом субстрата для синтеза АТФ и постоянным недостатком энергии для выполнения биологических функций; б) компенсаторной активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Активация катехоламинами гормонозависимой липазы в висцеральных жировых клетках сальника, действие которой не блокирует инсулин, повышает в плазме крови содержание неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Пока в плазме крови повышен уровень НЭЖК, клетки филогенетически обоснованно останавливают поглощение глюкозы с развитием гипергликемии и гипертриглицеридемии – синдрома резистентности к инсулину. Повышение содержания триглицеридов (ТГ) (спирта глицерина) всегда повысит холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); самые высокие цифры ХС концентрацию в крови ТГ не повышают. Все ТГ молока позиционно являются пальмитиновыми, все ТГ пальмового масла – олеиновыми. Избыток в тонком кишечнике пальмитиновых НЭЖК при гидролизе олеиновых ТГ понижает биодоступность и поглощение энтероцитами ионов Ca^{++} и Mg^{++}. Этого не бывает при гидролизе в кишечнике пальмитиновых ТГ материнского молока, поскольку все освобожденные НЭЖК олеиновые. Позиция ЖК в составе ТГ – функциональная характеристика субстрата при действии позиционно специфичных липаз во всех биологических средах.

Ключевые слова: *пальмитиновая кислота; триглицериды; резистентность к инсулину; липазы.*

Для цитирования: *Титов В.Н., Ариповский А.В., Самоходская Л.М., Котловский М.В., Якименко А.В., Кухарчук В.В. Позиционная специфичность индивидуальных триглицеридов – субстратов для действия липаз. олеиновые триглицериды пальмового масла, пальмитиновые триглицериды молока, ионы кальция и магния. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61 (12): 800-809. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-800-809*

Titov V.N.[1], Aripovsky A.V.[2], Samokhodskaya L.M.[3], Kotlovsky M.V.[4], Yakimenko A.V.[4], Kukharchuk V.V.[1]

THE POSITIONAL SPECIFICITY OF INDIVIDUAL TRIGLYCERIDES-SUBSTRATES FOR LIPASE ACTION. THE OLEIC TRIGLYCERIDES OF PALM OIL, PALMITIC TRIGLYCERIDES OF MILK, IONS OF CALCIUM AND MAGNESIUM

[1]The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia
[2]The state research center of applied microbiology and biotechnology of Rossanepidnadzor of Russia, Obolensk, Russia
[3]The M.V. Lomonosov Moskovskii state university, Moscow, Russia
[4]The professor Voino-Yasenetskii Krasnoyarskii state medical university, Krasnoyarsk, Russia

The counter-insulin effect of surplus of palmitic fatty acid in food is implemented under: a) formation in vivo of palmitic type of fatty acids metabolism with deficiency of substrate for ATP synthesis and permanent shortage of energy for accomplishment of biologic functions; b) compensatory activation of biologic function of adaptation, biologic reaction of compensation. The activation with catecholamines in visceral fatty cells of gland the hormone-dependent lipase which is not blocking insulin, increases content of unesterified fatty acids in blood plasma. Until in blood plasma the level of unesterified fatty acids is increased the cells phylogenetically justified stop absorption of glucose along with development of hyperglycemia and hypertriglyceridemia - insulin resistance syndrome. Thew increasing of content of triglycerides (alcohol glycerin) always increases cholesterol - low density lipoproteins; the highest numbers of cholesterol result in no increasing of triglycerides concentration in blood. All triglycerides of milk positionally are palmitic ones and all triglycerides of palm oil are oleic ones. The surplus of palmitic unesterified fatty acids in small intestine under hydrolysis of oleic triglycerides decreases bio-availability and absorption of ions of Ca++ and Mg++ by enterocytes. This occurrence is absent in case of hydrolysis of palmitic triglycerides of maternal milk in intestine since all released unesterified fatty acids are oleic ones. The position of fatty acids in the composition of triglycerides is a functional characteristic of substrate under impact of positionally specific lipases in all biologic mediums.

Keywords: *palmitic acid; triglycerides; insulin resistance; lipase.*

Для корреспонденции: *Титов Владимир Николаевич*, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ; e-mail: vn_titov@mail.ru

For citation: *Titov V.N., Aripovsky A.V., Samokhodskaya L.M., Kotlovsky M.V., Yakimenko A.V., Kukharchuk V.V. The positional specificity of individual triglycerides-substrates for lipase action. The oleic triglycerides of palm oil, palmitic triglycerides of milk, ions of calcium and magnesium. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (12): 800-809. (in Russ.). DOI: http: dx.doi.org/ 10.18821/0869-2084-2016-61-12-800-809*

For correspondence: *Titov V.N., doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipoproteins of Institute of clinical cardiology of the Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia. e-mail: vn_titov@mail.ru*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had no sponsor support.*

Received 02.03.2016
Accepted 15.04.2016

Согласно филогенетической теории общей биологии биологическими функциями, реализованными *in vivo* на разных ступенях филогенеза, являются: 1) функция трофологии, питания; 2) гомеостаза; 3) эндоэкологии; 4) адаптации; 5) продолжения вида; 6) локомоции и 7) когнитивная, функция интеллекта. Биологическую функцию эндоэкологии мы характеризуем так: в едином пуле межклеточной среды, как и во всех локальных пулах, всегда должно быть «чисто». «Чистота» – отсутствие в плазме крови и едином пуле межклеточной среды катаболитов малой молекулярной массы (< 70 кДа) и эндогенных флогогенов (инициаторов биологической реакции воспаления) большой молекулрной массы (> 70 кДа, большая молеклярная масса альбумина). Они включают афизиологичные макромолекулы: ферменты цитоплазмы при синдроме цитолиза, комплексы антиген–антитело при формировании иммунного ответа, тельца апоптоза при запрограммированной гибели клеток, микровезикулы [1] и фрагменты клеток, которые афизиологично погибают по типу некроза.

Биологическую функцию эндоэкологии реализуют *in vivo* биологические реакции экскреции и воспаления. Биологическая реакция экскреции – фильтрация катаболитов малой молекулярной массы через базальную мембрану гломерул нефрона, выведение их из плазмы крови вначале в локальный пул первичной мочи, а далее – в пул окончательной мочи и экскреция с мочой. Если физиологично профильтровать в клубочках нефрона эндогенные флогогены и экзогенные патогены большой молекулярной массы возможности нет, их утилизируют *in situ* в тканях оседлые (резидентные) макрофаги при реализации биологической реакции воспаления.

Биологические реакции и условия обеспечения клеток ЖК субстратами для наработки энергии. В реализации биологической функции эндоэкологии, биологической реакции воспаления активно, одновременно задействованы: а) биологическая реакция эндо-, экзо- и трансцитоза и опсонизации компонентами комплемента; б) эндотелий зависимой вазодилатации; в) гидродинамического давления в дистальном отделе артериального русла, биологическая реакция «метаболизм ↔ микроциркуляция»; г) артериального давления в проксимальном отделе артериального русла (на уровне организма); д) биологическая реакция врожденного и е) приобретенного иммунитета.

Все физико-химические, биохимические процессы реализации биологической реакции воспаления требуют больших затрат энергии, большого количества макроэргической, аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Нарабатывают АТФ митохондрии в каждой из клеток в процессе окисления главным образом жирных кислот (ЖК). Физиологичная роль филогенетически позднего гуморального медиатора инсулина состоит в том, чтобы обеспечить все инсулинозависимые клетки необходимым количеством субстрата – ЖК для наработки митохондриями оптимального количества АТФ. ЖК необходимы как субстраты наработки АТФ для реализации биологических функции гомеостаза, эндоэкологии и биологической функции адаптации. Запасены они *in vivo* в цитоплазме ранних в филогенезе висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника в форме олеиновых и пальмитиновых триглицеридов (ТГ).

Основные этапы снабжения клеток субстратами – ЖК для наработки энергии (синтеза АТФ): а) гидролиз экзогенных липидов в желудочно-кишечном тракте при действии панкреатической липазы, всасывание липидов энтероцитами; перенос их в форме неполярных ТГ в составе филогенетически более ранних липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и более поздних в филогенезе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); б) депонирование ЖК в форме ТГ в жировых клетках *in vivo*, но не в цитоплазме скелетных миоцитов; в) освобождение ЖК из ТГ инсулиннезависимых ВЖК и из зависимых от инсулина адипоцитов подкожной жировой ткани, выход НЭЖК в кровоток и межклеточную среду при действии гормонозависимой липазы. В этих условиях физико-химические параметры индивидуальных ТГ, которые запасены в ВЖК, становятся основным условием того, будут ли потребности клеток в реализации биологической функции локомоции удовлетворены в полной мере или только отчасти с формированием хронического дефицита *in vivo* и низкой наработке митохондриями АТФ. В каком количестве при гидролизе ТГ в ВЖК жирные кислоты в форме полярных, неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) могут быть освобождены в кровоток, межклеточную среду и каковы кинетические параметры этого процесса. Каковы *in vivo* условия обеспечения клеток субстратами для наработки энергии – синтеза АТФ, таковы и параметры реализации биологической реакции воспаления, биологической функции эндоэкологии – «чистоты» межклеточной среды.

В популяции Homo sapiens нередко происходит формирование *in vivo* эндогенной биологической реакции воспаления, которую мы рассматриваем как проявление «метаболических пандемий», «болезней цивилизации». Активация биологической реакции воспаления *in vivo* происходит при атеросклерозе, эссенциальной (метаболической, по нашему мнению) артериальной гипертонии, ожирении и резистентности к инсулину (ИР), при метаболическом синдроме и неалкогольной жировой болезни печени. Наиболее часто биологическая реакция воспаления *in vivo* вызвана избыточным содержанием в пище такого физиологичного субстрата, как С16:0 паль-

митиновая насыщенная (не имеет двойных связей (ДС, С = С) в цепи НЖК).

Пальмитиновая НЖК – облигатно необходимая ЖК в физиологии животных клеток, особенно на ранних ступенях филогенеза в водах первого, теплого океана. Потребность же в пальмитиновой НЖК на более поздних ступенях, через миллионы лет, при температуре окружающей среды в океане 4–6°С постепенно стала менее значимой. Однако согласно методологическому приему биологической преемственности с ранних ступеней филогенеза и до настоящего времени каждая из животных клеток, из ацетата, активированного ацетата – ацетил-КоА *in situ de novo* продолжает из глюкозы синтезировать пальмитиновую НЖК. При рождении ребенка содержание жировых клеток составляет 13–15% массы тела; 45–50% запасенных (депонированных) ЖК составляет пальмитиновая НЖК. К возрасту 4–5 мес количество жировых клеток увеличивается до 25%. Накопление ТГ в жировых клетках происходит за счет этерификации НЖК и синтеза их из ЖК и мононенасыщенных ЖК с одной ДС (МЖК) в жировых клетках. В ТГ молока всех животных и человека пальмитиновая НЖК этерифицирована в sn-2, со вторичной спиртовой группой трехатомного спирта глицерина. Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК (> 15% количества всех ЖК) – причина нарушения биологической функции эндоэкологии, гибели клеток и активации биологической реакции воспаления [2].

Результат многолетнего избыточного поступления с пищей экзогенной пальмитиновой НЖК и эндогенного синтеза ее in situ de novo из экзогенной глюкозы в гепатоцитах и адипоцитах – развитие атеросклероза и его основного клинического симптома – атероматоза интимы артерий эластического и смешанного типа. Важно выяснить, как избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК реализуется в формировании гепатоцитами пальмитиновых ТГ, избытка физиологичных пальмитиновых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), как они превращаются в афизиологичные, малые, плотные пальмитиновые ЛПНП. Каким образом избыточное количество в гепатоцитах пальмитиновых ТГ, одноименных ЛПОНП и ЛПНП, инициирует смешанную гиперлипопротеинемию (ГЛП) фенотипа (типа) IIб (классификация ВОЗ) с увеличением в плазме крови содержания спирта холестерина (ХС), ТГ, развитием атеросклероза и атероматоза интимы артерий эластического типа?

Накопление в жировых клетках олеиновых и пальмитиновых ТГ и биологические функции эндоэкологии и адаптации. Все ЖК, которые поглотили энтероциты тонкого кишечника, сформировали, секретировали в лимфоток в форме хиломикронов (ХМ), из крови далее поглощают только гепатоциты; поглощение ХМ происходит путем активного апоЕ/В-48 эндоцитоза. ХМ продолжительное время физиологично циркулируют в лимфе: в крови в течение нескольких часов после приема пищи происходит развитие физиологичной гиперхиломикронемии. ХМ, по сути, еще не липопротеины (ЛП); это не липидпереносящие макромолекулы, которые формированы одним стационарным аполипопротеином (апо), как ЛПОНП и ЛПНП. ХМ – ассоциаты из «капель ТГ», которые в канальцах эндоплазматической сети в энтероцитах сформировал микросомальный белок, переносящий ТГ (МБТ).

«Капли липидов», комплексы из ТГ покрыты монослоем из полярных фосфатидилхолина (ФХ) и спирта холестерина (ХС); в ассоциаты такие «первичные капли» ТГ сорбирует апоВ-48. При этом размеры ХМ в десятки раз больше, чем самого большого из ЛП – ЛПОНП. «Капли липидов» в лимфотоке в ассоциаты связывает филогенетически ранний апобелок апоВ-48; домена-лиганда апоВ-48 еще не имеет. При такой структуре ХМ при электронной микроскопии сходны с тутовыми ягодами. После излияния первичных ХМ в кровоток через ductusthoracicus с ними ассоциируется специфичный, динамичный белок-вектор апоЕ; при ассоциации с апоВ-48 они вместе формируют в ХМ кооперативный апоЕ/В-48 лиганд.

Для того чтобы апоВ-48 в ХМ принял функционально активную конформацию (пространственную форму) и вместе с апоЕ в кровотоке сформировал апоЕ/В-48 лиганд, постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и ее кофактор апоС-II гидролизуют в ХМ часть ТГ. Далее гепатоциты апоЕ/В-48 рецепторами на плазматической мембране связывают и, реализуя биологическую реакцию эндоцитоза, поглощают лигандные ХМ. Иные клетки ХМ не поглощают; при врожденном нарушении первичной структуры постгепариновой ЛПЛ, апоС-II и развитии ГЛП фенотипа I в крови накапливаются безлиганадные ХМ и концентрация ТГ возрастает в десятки раз.

После гидролиза всех эндогенных ТГ внутриклеточными липазами с освобождением двух неэтерифицированных ЖК из sn-1, sn-3 ТГ и образования sn-2 моноацилглицерола гепатоциты реализуют оптимизацию экзогенных ЖК. Все афизиологичные экзогенные ЖК гепатоциты окисляют в органеллах – пероксисомах при действии одновременно α-, β- и ω-оксидаз; образования АТФ при этом не происходит, но выделяются калории тепла. Далее гепатоциты ресинтезируют физиологичные ЖК и 2-моноацилглицерол в состав эндогенных ТГ.

Разделение ТГ на пальмитиновые, олеиновые, линолевые, линоленовые и стеариновые проведено нами на основании того, какая ЖК этерифицирована в sn-2 глицерина с вторичной спиртовой группой. Определено это тем, что ни панкреатическая липаза в тонком кишечнике, ни постгепариновая ЛПЛ в крови, ни печеночная глицеролгидролаза не гидролизуют 2-моноацилглицерол и не освобождают ЖК из sn-2. Гидролизовать эфирную связь с вторичной спиртовой группой можно только в цитоплазме клеток, после того как клетки активно поглотят ТГ в составе ЛПОНП, ЛПНП или ЛПВП. В силу специфичной стерической, пространственной формы индивидуальных ТГ, апоВ-100 раздельно связывает каждый из ТГ, секретируя в кровоток олеиновые, пальмитиновые, стеариновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП [3].

Поздние в филогенезе инсулинозависимые олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются; их поглощают инсулинозависимые клетки в форме лигандных ЛПОНП путем апоЕ/В-100 векторного переноса и эндоцитоза. ЛПОНП переносят олеиновые и пальмитиновые ТГ, НЖК и МЖК; инсулинозависимые скелетные миоциты окисляют ЖК в митохондриях в качестве субстрата для наработки АТФ и реализации биологической функции локомоции. В линолевых же и линоленовых ЛПОНП при действии печеночной глицеролгидролазы и кофактора апоС-III, при уменьшении физиологичного избыточного количества линолевых и линоленовых ТГ апоВ-100 формирует активную конформацию и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100 лиганд. Связывая

его рецепторами, все клетки активно поглощают ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Параметры поглощения клетками ЛПОНП во многом определены: индивидуальными физико-химическими параметрами пальмитиновыми и олеиновыми ТГ, которые в гепатоцитах связал апоВ-100 и тем, как быстро происходит липолиз ТГ при действии постгепариновой ЛПЛ в крови и формирование лигандных ЛПОНП.

Чем больше гепатоциты синтезируют олеиновую МЖК, тем более ее этерифицировано в олеиновых ТГ, из которых апоВ-100 формирует олеиновые ЛПОНП. Олеиновые ТГ в составе олеиновых ЛПОНП это: пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол (ПОП), пальмитоил-олеил-олеат (ПОО) и олеил-олеил-олеат (ООО), триолеат. Пальмитиновые ТГ – это: олеил-пальмитоил-олеат глицерол (ОПО), олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), трипальмитат. Если мы расставим индивидуальные ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ и ее кофактора апоС-II, получится следующая последовательность:

ППП → ППО → ПОП → ОПП → ООП → ООО.

Этот спектр включает только количественно большие индивидуальные ТГ, которые переносят пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП; в него не включены стеариновые ТГ, линолевые и линоленовые ТГ. Используя метод жидкостной хроматографии и масс спектрометрии, в сыворотке крови добровольцев можно определить 40–45 индивидуальных ТГ. В составе линоленовых ТГ отчасти этерифицирована и арахидоновая ПНЖК. Мы полагаем, рационально в плане диагностики рассматривать в спектре изоформ ТГ такой методический прием, как сдвиг влево и сдвиг вправо. Сдвиг влево, в сторону пальмитиновых ТГ, происходит при: а) поедании животной пищи, говядины и продуктов из жирного коровьего молока, в которых высоко содержание пальмитиновой ЖК; оно намного превышает физиологичный уровень (15% всех ЖК в пище) и б) развитии синдрома ИР, при котором основное количество углеводов пищи гепатоциты превращают в пальмитиновую НЖК, пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОНП; превращение же пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК при этом не происходит.

В крови преобладают пальмитиновые ЛПОНП, формируются длительная постпрандиальная гипер-ТГ, высокий уровень ХС-ЛПНП и низкие цифры ХС-ЛПВП. В сыворотке крови высоко содержание апоЕ и апрС-III; функционально *in vivo* сдвиг спектра индивидуальных ТГ влево нежелателен. Сдвиг вправо, с преобладанием олеиновых ТГ, происходит при: а) средиземноморской диете, малом содержании в пище говядины и жирных молочных продуктов, употреблении в пищу рыбы, морепродуктов и оливкового масла, физиологичном потреблении углеводов; б) физиологичном действии инсулина; в) хорошей физической активности, функции локомоции. При этом физиологичный уровень ТГ сопровождают низкие значения ХС-ЛПНП и высокие ХС-ЛПВП, невысокое содержание в сыворотке крови апоЕ и апоС-III. Заметим, что температура плавления ТГ как трипальмитата (ППП) составляет 49°С, а ТГ как ООО – -15°С; различие составляет более 60°С. Следовательно точка плавления ТГ – физико-химический параметр субстрата; он определяет константу скорости гидролиза индивидуальных ТГ при действии как панкреатической липазы, постгепариновой ЛПЛ, печеночной глицеролгидролазы и гормонозависимой липазы а в жировых клетках – в ВЖК и подкожных адипоцитах.

Индивидуальные олеиновые ТГ в пальмовом масле и нарушения метаболизма. Особенности пальмового масла как компонента пищи во всех странах мира стали оценивать с середины 80-х годов. Хотя содержание С16:0 пальмитиновой НЖК в пальмовом масле составляет чуть меньше 50%, применение его инициирует антитромбогенное действие в экспериментах на животных. Далее показано, что употребление в пищу пальмового масла не является фактором, который инициирует развитие атеросклероза и атеротромбоза интимы артерий эластического типа. Определено это, полагают, тем, что пальмитиновая НЖК в пальмовом масле этерифицирована главным образом с первичными спиртовыми группами в sn-1 иsn-3 олеиновых ТГ, в то время как в sn-2 всегда этерифицирована олеиновая МЖК с образованием олеиновых ТГ как ПОП, ПОО и олеил-олеил-пальмитат ООП.

Можно утверждать, что в пальмовом масле доминируют олеиновые ТГ, в каждой молекуле этерифицирована одна, реже две пальмитиновые НЖК. Как и во всех растительных маслах, в пальмовом масле доминирует ω-6 С18:1 олеиновая МЖК, в нем все-таки преобладают олеиновые ТГ; пальмовое масло – это олеиновое масло. Однако в нем в 3 раза по сравнению с растениями океана повышено содержание пальмитиновой НЖК. В пальмовом масле нет олеиновых ТГ как ООО; они доминируют только в оливковом масле. Однако в пальмовом масле нет и пальмитиновых ТГ. В «конечных» липидах материнского молока, да и коровьего тоже, содержание как пальмитиновой НЖК, так и олеиновой МЖК приближается к 30% при отношении пальмитиновая/олеиновая ЖК как 1:1. В женском и коровьем молоке содержание пальмитиновая/олеиновая ЖК соотносятся тоже как 1:1, ≈ 30 и 30%, в пальмовом масле содержание обеих ЖК выше ≈ 50 и 50%. Различие процентного содержания ЖК определено тем, что в ТГ женского молока этерифицированы также ННЖК и ПНЖК; в коровьем же молоке – короткоцепочечные С4:0–С10:0 НЖК.

Функционально значимое различие материнского молока и пальмового масла заключается в том, что большинство ТГ в женском молоке пальмитиновые; в пальмовом масле все ТГ олеиновые. В женском молоке вся пальмитиновая НЖК этерифицирована в sn-2позиции ТГ, в то время как в пальмовом масле вся пальмитиновая НЖК этерифицирована в sn-1 и sn-3 ТГ. Из этого следует, что добавление пальмового масла в состав молочных смесей для детского питания афизиологично. У всех видов и особей основная масса НЖК + МЖК, которые клетки поглощают в составе ЛПОНП, это субстраты для β-окисления в митохондриях и наработки макроэргической АТФ. Это может происходить сразу после еды или после депонирования в филогенетически ранних ВЖК сальника или поздних в филогенезе подкожных инсулинозависимых адипоцитах. Освобождение в межклеточную среду ЖК в форме НЭЖК из ТГ в ВЖК сальника предназначено для реализации шести биологических функций; в то время как освобождение депонированных НЖК + МЖК в инсулинозависимых подкожных адипоцитах предназначено для реализации одной, филогенетически поздней биологической функции локомоции.

Homo sapiens употребляет в пищу масла, которые получают при отжиме фруктов (оливковое), из злаков (кукурузное), из масличных культур (подсолнечное), из

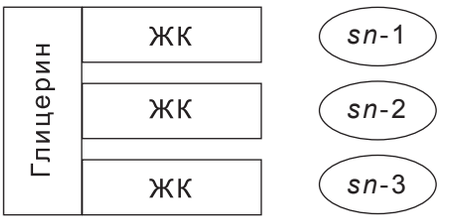
DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-800-809

бобовых растений (соевое, арахисовое), из семян горчичных культур (рапсовое, линолевое масло, canollaoil) и из семян льна (льняное, линоленовое масло). Все растительные масла жидкие; ЖК в составе их ТГ являются преимущественно НЖК и ННЖК. Жиры же животного происхождения твердые: сливочное масло из молока коров и свиной жир из ВЖК сальника. Их также можно охарактеризовать по составу индивидуальных ТГ; в них этерифицированы преимущественно миристиновые ТГ, пальмитиновые и стеариновые ТГ, вплоть до афизиологичных ТГ как пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), трипальмитат, и стеарил-стеарил-стеарат (ССС), тристеарат. Это ТГ с высокой температурой плавления и низкой скоростью реакций метаболизма. Пальмитиновые, стеариновые, да и миристиновые ТГ (миристоил-миристоил-пальмитолеат) (ММПо) придают жирам твердую консистенцию; твердые говяжий, бараний жир, жир морских животных. Жидкую фракцию содержит гусиный жир, что обусловлено высокой ненасыщенностью (число ДС) ЖК в его составе.

Физико-химические особенности метаболизм in vivo олеиновых ТГ пальмового масла. В каждом из ТГ со спиртом глицерином этерифицированы три ЖК с одинаковыми (разными) физико-химическими параметрами (см. рисунок). В отличие от химиков и многих клинических биохимиков – липидологов, которые делят ЖК на три части: НЖК (не имеют ДС), МЖК (имеют одну ДС) и полиеновые ЖК (ПНЖК) с 2–6 ДС, мы делим все ЖК на четыре части, выделяя ненасыщенные ЖК (ННЖК) с 2–3 ДС. При этом ПНЖК содержат 4–6 ДС. Такое разделение происходит на основании того, что: а) ННЖК содержат ω-6-ННЖК и ω-3 ННЖК (С18:3 α-линоленовую ННЖК), но б) синтезировать из них биологически активные эйкозаноиды (простациклины, тромбоксаны и лейкотриены) ни приматы, ни человек не могут. Поэтому ЖК с 2–3 ДС для приматов и человека являются просто ННЖК, но не ПНЖК. В то же время, крысы, мыши, собаки, поглотив с пищей С18:2 линолевую ННЖК, синтезируют из нее все более длинноцепочечные и более ненасыщенные ННЖК и даже ПНЖК. Среди видов животных различия в синтезе, метаболизме, переносе ЖК в отдельных классах ЛП *in vivo* существенны.

Масла растительного происхождения разделяют на насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные. Согласно этому пальмовое масло, которое мы называем кокосовым и пьем с кофе, принимая за «сухое молоко», насыщено ТГ: 80% ЖК в ТГ составляет С12:0 лауриновая НЖК, С14:0 миристиновая НЖК, С16:0 пальмитиновая НЖК при малом количестве МЖК и ННЖК; ПНЖК в кокосовом масле нет. Одновременно в ТГ оливкового масла со спиртом глицерин этерифицировал более 80% олеиновой МЖК в форме триолеата (ООО) и только 10% в нем составляют ННЖК; оливковое – это мононенасыщенное масло. Примерно 70% ЖК в ТГ подсолнечного масла составляет С18:2 линолевая ННЖК и 12% ННЖК, включая небольшое количество С20:0 арахиновой МЖК. Арахидоновую ω-6 С20:4 ПНЖК ни одно растительное масло не содержит.

В растительных маслах ω-6 С18:1 олеиновая МЖК этерифицирована преимущественно в sn-2; в животных же жирах в sn-2 этерифицирована преимущественно С16:0 пальмитиновая или С18:0 стеариновая НЖК. Пальмовое масло и свиное внутреннее сало (лард, смалец) имеют одинаковое отношение НЖК:МЖК:ННЖК. В пальмовом масле малое количество пальмитиновой



Триглицериды: этерификация спиртом глицерином трех ЖК в позициях sn-1 и sn-3 с первичными группами (-ОН) и в sn-2 со вторичной.

НЖК этерифицировано в sn-2. В противоположность этому, во внутреннем свином сале в sn-2 этерифицировано более 70% пальмитиновой НЖК. В женском молоке около 60% пальмитиновой НЖК занимает sn-2, в тот время как в коровьем молоке – только ≈ 40%. Все больше клинические биохимики и липидологи убеждаются в том, что позиция ЖК – не менее важный функциональный параметром ТГ, как и сами этерифицированные ЖК.

Согласно данным Malaysia Palm Oil Broad и данным, опубликованным более чем в 200 печатных работах в странах мира, пальмовое масло – физиологичный компонент пищи человека [4]. Оно биологично, натурально, не содержит транс-форм МЖК, которых столь много образуется при физико-химической технологии гидрогенизации растительных масел при производстве маргаринов. Единственное, что в большой мере отличает пальмовое масло от свиного внутреннего жира, – это большое количество неэтерифицированной пальмитиновой НЖК, которое освобождается при гидролизе пальмового масла в тонком кишечнике при действии панкреатической липазы. Липазы желудка и поджелудочной железы, обладая позиционной специфичностью, гидролизуют спиртовые связи в sn-1 и в sn-3, но не эфирную связь со вторичной спиртовой группой в sn-2. И если при гидролизе в тонком кишечнике ТГ пальмового масла энтероциты в форме НЭЖК всасывают преимущественно пальмитиновую НЖК, при гидролизе ТГ животного, свиного, внутреннего жира, энтероциты всасывают преимущественно олеиновую МЖК.

Потребление в пищу пальмового масла не увеличивает риск патологии сердечно-сосудистой системы, формирование атеросклероза и атероматоза [5, 6]. Пальмовое масло достоверно меньше увеличивает содержание в плазме крови спирта ХС и ХС-ЛПНП, по сравнению со свиным внутренним жиром. Определено это тем, что при гидролизе в тонком кишечнике ТГ пальмового масла, энтероциты полностью всасывают олеиновую МЖК из sn-2 как 2-глицеромоноолеат, а вся пальмитиновая НЖК (около 50% всех ЖК) в форме НЭЖК, освобожденная из sn-1 и sn-3, остается в тонком кишечнике. Энтероциты всасывают пальмитиновую НЖК в форме НЭЖК отдельно и зависимо от разных условий. Поскольку содержание в пальмовом масле олеиновой МЖК несколько больше, чем пальмитиновой НЖК, пальмовое масло является олеиновым.

И хотя пальмовое масло содержит менее 50% пальмитиновой НЖК, оно обладает антитромбогенным действием; показано это в клинических наблюдениях, в экспериментах *in vivo* на животных и методами молекулярной биологии *in vitro* [7]. Подобное действие можно объяснить тем, что все ТГ в пальмовом масле олеиновые;

во всех ТГ в sn-2 находится олеиновая МЖК. Гидрофобные ТГ относительно иного депонированного субстрата – гидрофильного гликогена содержат на единицу массы в 6 раз больше потенциальной энергии. Это происходит при наработке митохондриями АТФ при окислении ЖК по сравнению с окислением ацетил-КоА который образуется из глюкозы.

Панкреатическая липаза, постгепариновая ЛПЛ, печеночная глицеролгидролаза, гормонзависимая липаза и ТГ как субстраты. Гидролиз экзогенных ТГ начинается *in vivo* при действии ко-панкреатических липаз, которые активируют липолиз в полости рта и в желудке. В желудке гидролизу липазами подвержены 10–30% экзогенных ЖК. Как правило, липазы гидролизуют ЖК из sn-3 собразованием 1,2-диацилглицерола и НЭЖК. Кислая среда желудочного содержимого в реакции изомеризации активирует превращение 1,2-диацилглицерола в 1,3-диацилглицерол. Последний энтероциты 12-перстной кишки поглощают (всасывают) столь же активно, как и НЭЖК. Уже в 12-перстной кишке все ТГ подвержены гидролизу при действии панкреатической липазы и желчных кислот – эндогенных, активных детергентов. Липазы желудочно-кишечного тракта гидролизует ЖК из sn-1, (панкреатическая липаза) и из sn-3 (желудочная липаза) с образованием 2-моноацилглицерола и двух НЭЖК.

НЭЖК, которые всосали энтероциты, они реэтерифицируют во вновь образуемые ТГ. Основу этих ТГ составляет 2-моноацилглицерол и те ЖК, которые были этерифицированы в sn-1 и sn-3 экзогенных ТГ. При этом короткоцепочечные ЖК этерификации в ТГ не подлежат; они спонтанно, путем пассивной диффузии оказываются в сосудистом русле. Часть из них в белках-переносчиках не нуждаются; часть НЭЖК со средней длиной ацильной цепи (С10–С12) в плазме крови связывает альбумин. Сразу после синтеза ТГ *in situ de novo* в канальцах эндоплазматического ретикулина (эндоплазматической сети) микросомальный белок, переносящий триглицериды (МБТ), формирует из них первичные структуры, которые схожи с липидными каплями ТГ в цитозоле клеток; они покрыты монослоем из полярного ФХ и спирта ХС.

Из канальцев эндоплазматической сети первично структурированные ТГ гепатоциты освобождают в лимфатические пути. Для них эндоплазматическая сеть энтероцитов является и функциональным, и структурным началом переноса ЖК в форме ТГ, в составе ХМ в лимфе и далее – в крови у всех видов животных. Активно ХМ поглощают только гепатоциты. Энтероциты не этерифицируют в ТГ экзогенные ЖК с длиной ацильной цепи меньше С12:0 лауриновой НЖК. В крови первичные структуры из ТГ, образованные МБТ в энтероцитах, в лимфотоке связывает филогенетически ранний апоВ-48, формируя агрегаты в форме ягод тутовника (шелковицы) или малины.

Все ресинтезированные в энтероцитах ТГ мы именуем согласно той ЖК, которая этерифицирована в sn-2 со вторичной спиртовой группой глицерина. В плазме крови в биологической реакции экзотрофии (после еды) более 93% – это ресинтезированные в энтероцитах экзогенные ТГ. Постгепариновая ЛПЛ при низком содержании в крови ЛПОНП, при отсутствии субстрата липолиза локализована на плазматической мембране в ассоциации с гидрофобными цепями гликокаликса. В условиях гиперлипопротеинемии (ГЛП) гепарин освобождает постгепариновую ЛПЛ; фермент оказывается на поверхности ХМ в ассоциации с апоС-II. В секретированных энтероцитами ХМ филогенетически ранний апоВ-48 специфичного домена-лиганда еще не имеет; поэтому при выходе в кровь апоВ-48 ассоциируется с филогенетически ранним апоЕ. Вместе они формируют кооперативный апоЕ/В-48-лиганд, и все секретированные ХМ становятся прелигандными; лиганда на поверхности ХМ они еще не сформировали.

При циркуляции в крови в функциональном комплексе ХМ + ЛПЛ + апоС-II происходит гидролиз неполярных ТГ с освобождением НЭЖК из sn-1 и образованием полярного 2,3-диацилглицерида. Став полярными, обе молекулы покидают неполярные по структуре ХМ, спонтанно при соударении в кровотоке переходя в полярные по структуре ЛПВП. Когда в ХМ в ассоциации с апоВ-48 и апоЕ остается оптимальное количество ТГ, оба аполипопротеина (апо) кооперативно изменяют конформацию, третичную, четвертичную, стерическую форму молекул, и на поверхности ХМ формируют апоЕ/В-48-лиганд. Связывая его рецепторами, гепатоциты поглощают все ХМ.

Поглощение энтероцитами длинноцепочечных НЭЖК, освобождающихся при гидролизе в тонком кишечнике из sn-1 и sn-3 позиций ТГ, определено многими факторами. Например, температурой плавления ЖК; что показано на примере С18:1 элаидиновой МЖК – транс-формы олеиновой МЖК. Поглощение клетками элаидиновой МЖК с температурой плавления 43°С происходит достоверно менее эффективно, чем такой же по структуре цис-олеиновой МЖК, но с точкой плавления 15°С. Физиологично оправдана замена маргаринов, полученных в химической реакции гидрогенизации растительных масел, на натуральное пальмовое масло. Трансформ МЖК оно не содержит и повышает содержание ХС-ЛПНП в меньшей мере, чем это свойственно твердым маргаринам [8]. Оправдана и замена маргаринов с транс-формами МЖК на спреды, которые получены методом изомеризации и транс-форм МЖК не содержат.

Для профилактики патологии сердечно-сосудистой системы, для предупреждения атеросклероза, атероматоза и ишемической болезни сердца логичнее употреблять в пищу вместо животных жиров растительные масла, в которых преобладают олеиновые ТГ, в sn-2 которых этерифицирована олеиновая МЖК. И не так уж важно, сколь много пальмитиновой НЖК этерифицировано с первичными спиртовыми группами трехатомного спирта глицерина в sn-1 и sn-3 олеиновых ТГ. Вся олеиновая МЖК, которую содержит пальмовое масло, будет облигатно (обязательно) всосана, в то время как всю пальмитиновую НЖК энтероциты, как правило, поглотить не смогут. С позиций физической химии, пальмитиновые ТГ всегда повысят ХС в плазме крови и ХС-ЛПНП в большей мере, чем эквимольное количество олеиновых ТГ. Это неоднократно подтверждено в реализованных клинических протоколах [9, 10].

При добавлении в пищу пальмового масла грызунам разных видов можно выявить определенные различия в метаболизме ЖК. Это относится к животным, которые впадают в зимнюю спячку или активны в течение всего года. Не исключено, что некоторые различия свойственны светлому и красному пальмовому маслу с высоким содержанием каротиноидов и токоферола, витаминов, натуральных акцепторов активных форм O_2. При этом скармливание сирийским хомячкам кокосового масла и пальмового масла + 0,1% ХС выявило более значитель-

ное возрастание содержания ХС в плазме крови и ХС-ЛПНП в первом эксперименте по сравнению со вторым [11].

Панкреатическая липаза с низкой активностью гидролизует в ТГ из sn-1 длинноцепочечные ЖК с длинной ацильной цепью более С20; она практически не гидролизует в ТГ ω-6 С20:4 арахидоновую ПНЖК и ω-3 С20:5 эйкозапентаеновую ПНЖК, если они располагаются и в sn-3 [12]. Панкреатическая липаза может гидролизовать ацильный остаток из sn-1; в процессе изомеризации может произойти формирование не только 2,3-диацилглицерида, но и 2-моноацилглицерида с этерифицированной ПНЖК. Энтероциты структурируют при формировании филогенетически наиболее ранних ЛПВП; они и становятся переносчиком ПНЖК в форме полярных глицеридов, ФЛ, аминофосфолипиды, такие как фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин; 2,3-диацилглицерол при этом гидролизует секретируемая гепатоцитами печеночная глицеролгидролаза (ГЛГ). ГЛГ в крови, в линолевых и линоленовых ЛПОНП гидролизует одноименные ТГ; в результате они физиологично превращаются в одноименные ЛПНП, формируя апоВ-100-лиганд.

Столь же выражены физико-химические различия ЖК в зависимости от того, где в олеиновых ТГ этерифицированы длинноцепочечные НЖК: в sn-1 или sn-3. В эксперименте крысам линии C57BL в пищу добавляли: а) пальмовое масло; б) пальмовое + оливковое (олеиновое) масло после действия изомеразы ЖК и в) соевое, линолевое масло. При этом накопление ЖК в форме ТГ в висцеральных жировых клетках, в подкожных адипоцитах менее выражено в условиях добавления в пищу пальмового масла. Часть пальмитиновой НЖК, которая гидролизована панкреатической липазой из sn-1, экскретирована с калом в форме кальциевого мыла. Негативная корреляция установлена между количеством съеденной пищи, накоплением ТГ в ВЖК, в адипоцитах, во всем теле и количеством НЖК, этерифицированных в sn-1 и sn-3. Одновременно не выявлено коррелятивной зависимости между этерифицированными в ТГ МЖК и ННЖК [13].

Гипотеза вторичной спиртовой группы в триглицеридах. Всасывание и биохимические превращения ТГ в тонком кишечнике в энтероцитах у детей и взрослых выраженно различны. Новорожденные потребляют с молоком матери большое количество ЖК в форме ТГ в структуре «конечных липидов», гидрофобных ассоциатов ТГ. Во внутриутробном периоде основным субстратом для наработки митохондриями АТФ является ацетил-КоА, образованный при метаболизме глюкозы в клетках по пути глюкоза (гликолиз) → лактат → пируват → ацетил-КоА. Панкреатическая липаза имеет в первые дни постнатального периода невысокую активность. Да и синтез желчных кислот, эндогенных детергентов устанавливается не сразу после рождения. Гидролиз и всасывание ТГ у новорожденных во многом уступает взрослым.

В то же время молоко матери содержит гидролазу ТГ и липазу, которая активирует синтез и секрецию гепатоцитами желчных кислот. Все это вместе: ТГ как субстрат + гидролазы ТГ + желчные кислоты – обеспечивает всасывание экзогенных ЖК в форме НЭЖК и 2-моноацилглицерина. Добавим к этому действие липаз полости рта и желудка. Липаза молока может отчасти гидролизовать и 2-моноацилглицерид с образованием НЭЖК и свободного глицерина. Это позволят ребенку усваивать ПНЖК, которые содержит молоко матери, в отличие от коровьего молока; последнее содержит больше короткоцепочечных ЖК, начиная с С4:0 масляной НЖК; ПНЖК же не содержит вообще. Желчные кислоты способствуют формированию НЭЖК в форму прямых мицелл, которые активно поглощают энтероциты. И если в ТГ молока матери ПНЖК этерифицированы в sn-1 и sn-3, возможны реакции изомеризации и образование2-моноацилглицерина. Далее происходит активное поглощение энтероцитами ПНЖК в форме 2-моноацилглицерола.

Локализация в ТГ молока матери пальмитиновой НЖК в sn-2 и перемещение (изомеризация) в sn-2 небольшого количества ПНЖК из sn-1 и sn-3 – условие того, что: а) низким оказывается уровень образования в кишечнике ребенка кальциевого и натриевого мыла и б) снижена потеря с калом ионов Ca^{++} и Mg^{++} в форме солей с пальмитиновой и стеариновой НЖК. В молоке матери преобладают пальмитиновые ТГ; в них, однако, этерифицировано и равное количество олеиновой МЖК. Это специфично для молока всех млекопитающих; это обеспечивает всасывание пальмитиновой НЖК энтероцитами тонкого кишечника без потери ионов в форме пальмитинового и стеаринового мыла. Заметим, что образование в тонком кишечнике натриевых и магниевых солей олеиновой МЖК, линолевой и линоленовой ННЖК не оказывает негативного влияния на поглощение их энтероцитами.

При потреблении взрослыми и детьми с пищей пальмового масла, в котором в sn-2 ТГ этерифицирована только олеиновая МЖК, а равное количество пальмитиновой НЖК находится в sn-1 и sn-3, при гидролизе пальмового масла желудочной и панкреатической липазами освобождается много пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК; это почти половина всего количества ЖК [14]. Будучи выражена гидрофобной, пальмитиновая НЖК, связывая в кишечнике ионы Ca^{++}, Mg^{++}, выводит их с калом в форме кальциевого, магниевого мыла, пальмитата кальция и магния. Не является ли употребление большого количества пальмового масла причиной развития генерализованного остеопороза костей скелета? Это столь характерно для людей пожилого возраста в наше время. Мы полагаем, что эта патология может быть отнесена к группе заболеваний, которые мы именуем «метаболические пандемии», вслед за неалкогольной жировой болезнью печени.

Поскольку пальмитиновая НЖК этерифицирована главным образом в sn-1 и sn-3 ТГ, после гидролиза в тонком кишечнике при действии липаз складываются условия для выведения части НЖК с калом [15]. Эта биохимическая реакция при наличии субстратов протекает одинаково как в тонком кишечнике у детей, так и у взрослых. Нет оснований рассматривать пальмовое масло как пальмитиновое, насыщенное масло. Пальмитиновые масла не характерны для растений; это удел только животных. Действие пальмового масла в определенной мере индивидуально: оно зависит от пола и возраста, индекса массы тела, количества потребляемых с пищей животных жиров и ХС [16].

Установлена закономерность: животные жиры, в ТГ которых преобладают НЖК: С12:0 лауриновая, С14:0 миристиновая, С16:0 пальмитиновая и С18:0 стеариновая, при добавлении в пищу достоверно повышают содержание в плазме крови ТГ, ХС и ХС-ЛПНП. Одновременно сдабривание пищи МЖК, ННЖК и ПНЖК:

С16:1 пальмитолеиновая, С18:1 олеиновая, С20:1 эруковая МЖК, С18:2 линолевая, С18:3 линоленовая и ПНЖК достоверно понижают в плазме крови концентрацию ТГ, ХС и ХС-ЛПНП. В стесненных рамках противоположного действия равное количество пальмового масла повышало уровень ХС и ХС-ЛПНП достоверно ниже, чем миристиновая и пальмитиновая НЖК [4]. Действие пальмового масла более сходно с таковым стеариновой НЖК. Его можно смоделировать подобно действию таких ТГ, как пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) и пальмитоил-олеил-пальмитолеил (ПОПо). Несмотря на критично высокое содержание пальмитиновой НЖК в sn-1 и sn-3 таких ТГ, как POP, это олеиновые ТГ, физиологичные на «на грани фола» [17].

Физико-химические параметры ТГ и кинетика гидролиза в биологических средах. Три позиции, в которых в ТГ этерифицированы индивидуальные НЖК, МЖК и ННЖК, являются важным условием их реакционной способности. Позиция ЖК в ТГ определяет параметры освобождения ЖК не только при действии панкреатической липазы в кишечнике, постгепариновой ЛПЛ в ЛПОНП, печеночной ГЛГ в ЛПНП в крови, но и при действии гормонозависимой липазы в цитоплазме жировых клеток. Позиционная специфичность – облигатное условие освобождения ЖК в независимых от инсулина филогенетически ранних ВЖК и в составе поздних в филогенезе и инсулинозависимых подкожных адипоцитах. Из жировых клеток адипоцитов *in vitro* выделили: а) 52 индивидуальные ЖК с длиной цепи атомов углерода С12–С24; б) при отсутствии ДС в НЖК и заканчивая наличием 6 ДС в ω-3 С22:6 докозагексаеновой ПНЖК; в) включая еще и два десятка вариантов расположения ДС по длине цепи атомов углерода в длинноцепочечных ЖК. При освобождении из адипоцитов ЖК гормонозависимую липазу активировали норадреналином.

Скорость, с которой из адипоцитов липазы освобождают индивидуальные ЖК в форме НЭЖК, определена тоже позицией этерификации ЖК с первичными спиртовыми группами в sn-1 и sn-3глицерина и в sn-2 со вторичной спиртовой группой. Сопоставление состава ЖК во фракции НЭЖК плазмы крови и тех ТГ в адипоцитах, из которых НЭЖК гидролизованы, выявляет явное различие. Освобождение ЖК в межклеточную среду в форме полярных НЭЖК происходит отнюдь не пропорционально их содержанию в ТГ адипоцитов. Чем выше содержание в ТГ адипоцитов пальмитиновой НЖК, тем ниже концентрация ее во фракции НЭЖК.

Содержание ω-3 С20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК и ω-6 С20:4 арахидоновой ПНЖК в полярных НЭЖК в 2,7 и 1,7 раза выше, чем в ТГ адипоцитов. Одновременно содержание ω-9 С20:1 гондоиновая НЖК, ω-9 С20:2 и ω-9 С24:1 нервоновая ЖК в 1,5, 2,4 и 3,5 раза меньше, чем в составе адипоцитов. При сравнении уровней мобилизации отдельных ЖК отмечено, что освобождение в форме НЭЖК ω-9 С24:1 происходит в 15 раз меньше, чем гидролиз ω-3 С18:5 ПНЖК.

Скорость освобождения из адипоцитов ЖК в форме НЭЖК возрастает экспоненциально с увеличением длины и ненасыщенности индивидуальной ЖК [18]. Гидролиз из состава ТГ отдельных ЖК возрастет более чем в 5 раз, при увеличении длины атомов в цепи от 14 до 20 и с возрастанием числа ДС с нуля в НЖК до 5 в ПНЖК. Среди ЖК с длиной С18–С22 более быстро освобождаются ЖК с большим числом ДС. Среди ненасыщенных ЖК наиболее высока скорость мобилизации МЖК, мобилизация уменьшается с увеличением длины цепей ЖК С14–С22. Уменьшение длины цепи атомов углерода на два атома по скорости высвобождения из ТГ эквивалентно введению в цепь ЖК одной дополнительной ДС. Кроме того, скорость гидролиза ТГ и освобождения МЖК из ТГ во многом определена положением ДС в цепи атомов углерода в адипоцитах [19].

Можно говорить, что при стимуляции липолиза в адипоцитах, повышения активности гормонозависимой липазы параметры освобождения из ТГ индивидуальных ЖК зависят: а) от длины цепи ЖК; б) ее ненасыщенности (числа ДС) и того, в) сколь близко расположена ДС к метильному концу цепи ЖК (к ω-атому углерода) [20]. С позиций филогенетической теории общей патологии, скорость гидролиза депонированных в инсулинозависимых адпоцитах ЖК и освобождение их в кровь и в межклеточную среду определены тем, какие: а) экзогенные ЖК пищи депонированы в адипоцитах при реализации биологической функции трофологии [21], биологической реакции экзотрофии в составе лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП при поглощении их путем филогенетически позднего апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза и б) какие экзогенные ЖК пищи в составе линолевых и линоленовых ЛПОНП → ЛПНП поглощены адипоцитами путем апоВ-100 эндоцитоза; этот более ранний в филогенезе эндоцитоз *in vivo* используют все клетки.

Пулы ТГ адипоцитов с разными параметрами липолиза и освобождения НЭЖК. Измерение кинетики освобождения ЖК из адипоцитов в экспериментах с мечеными радиоактивными изотопами выявило два пула ТГ с достоверным различием кинетических параметров гидролиза и освобождения НЭЖК в межклеточную среду. Согласно Zinder (1973) это могут быть пулы экзогенных пальмитиновых и олеиновых ТГ с разными параметрами кинетики гидролиза эфирных связей в sn-1 и sn-3. Освобождение НЭЖК из пальмитиновых ТГ происходит много медленнее, чем из олеиновых ТГ [22]. Одновременное применение меченых ЖК и глюкозы показало, что пул олеиновых ТГ с высокими параметрами гидролиза и освобождения НЭЖК в межклеточную среду является функционально компартментализованным пулом олеиновых ТГ, которые адипоциты синтезировали *in sutu de novo* из экзогенной глюкозы; ее поглощение адипоцитами инициирует инсулин.

При наличии в пище избыточного количества животных жиров, в которых преобладают пальмитиновые ТГ, ВЖК и подкожные адипоциты формируют большие пулы экзогенных пальмитиновых ТГ. В них гидролиз эфирных связей и освобождение в кровоток ЖК в форме НЭЖК происходит с низкой константой скорости реакции. При этом количество освобождаемых из ВЖК полярных НЭЖК мало и процесс идет медленно. При таком питании в организм практически не поступают субстраты, из которых адипоциты при активации инсулином могут *in situ de novo* из глюкозы сформировать пул эндогенно синтезированной ω-9 С18:1 олеиновой МЖК, которую гормонозависимая липаза гидролизует из ТГ с высокой константой скорости реакции. Это основной фактор риска патологии сердечно-сосудистой системы [23]. Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК формирует и афизиологичный профиль ЛП, обусловливая наличие в плазме крови афизиологичных пальмитиновых ЛПНП. Увеличение содержания их в плазме крови отражает столь достоверный диагности-

ческий тест – содержание спирта ХС в пальмитиновых ЛПНП, которых в плазме крови вообще быть не должно [24, 25].

Наиболее активно гормонозависимая липаза гидролизует в цитоплазме жировых клеток олеиновые ТГ как ООО, триолеин, и олеил-олеил-пальмитолеат (ООПо). Далее освобожденные ЖК с высокой константой скорости реакции окисляют митохондрии клеток, нарабатывая оптимальное количество АТФ, необходимое для реализации биологических функций эндоэкологии и адаптации [26]. Гипотриглицеридемическое действие проявляют олеиновые ТГ, в которых в sn-1 или sn-3 этерифицирована необычно короткая для ТГ С8:0 каприловая НЖК [27]. Много лет назад (Layton, 1987) в условиях *in vitro* при применении радиоактивно меченых предшественников в эксперименте длительностью 24 ч показали, что с высокой константой скорости реакции происходит окисление среднецепочечных ЖК вплоть до С12:0 лауриновой НЖК. С самой высокой константой скорости реакции происходит β-окисление при действии гормонозависимой липазы С18:1 ω-9 олеиновой МЖК. С меньшей, но высокой скоростью происходит окисление и эндогенной ω-9 С20:3 дигомо-γ-линоленовой (мидовой) ННЖК.

Через 20 лет мы, используя автоматическое титрование ЖК озоном на сконструированном анализаторе ДС, определили константу скорости окисления индивидуальных ЖК, в том числе и олеиновой МЖК. Она оказалась на несколько порядков выше, чем скорость окисления пальмитиновой НЖК [28]. Мы полагаем, что олеиновые ТГ как ООО *in vivo* являются субстратом, из которого все липазы в биологических средах *in vivo* наиболее быстро освобождают олеиновую МЖК. Далее эту МЖК наиболее быстро окисляют митохондрии, нарабатывая АТФ при наиболее высокой производительности «дыхательных цепей». И если с пищей *in vivo* поступает количество пальмитиновой НЖК, превышающее количество олеиновой МЖК, формируется афизиологичный пальмитиновый вариант метаболизма *in vivo* ЖК. Этот вариант метаболизма ЖК был необходимым на ранних ступенях филогенеза; однако при становлении кинетического совершенства биологических видов, совершенствовании биологической функции локомоции пальмитиновый вариант метаболизма ЖК при действии инсулина заменен на более производительный, более эффективный вариант олеинового метаболизма ЖК.

Замена в пище пальмитиновой НЖК на олеиновую МЖК – условие синтеза митохондриями в единицу времени более значительного количества АТФ и обеспечения реализации биологических функций и биологических реакций *in vivo* оптимальным количеством энергии [29]. Контринсулярное действие избыточного количества в пище пальмитиновой НЖК, мы полагаем, реализовано следующим образом: а) формирование *in vivo* пальмитинового варианта метаболизма ЖК с постоянным дефицитом наработки АТФ и хроническим недостатком энергии для выполнения биологических функций, первичные нарушения биологических функций трофологии (питания) и гомеостаза; б) компенсаторная активация биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации; активация катехоламинами гормонозависимой липазы и липолиза в ВЖК сальника, который не может заблокировать инсулин, и повышение в плазме крови содержания ЖК в форме НЭЖК; в) пока в межклеточной среде повышено содержание эндогенных НЭЖК, все клетки филогенетически обоснованно останавливают поглощение глюкозы с развитием гипергликемии; г) при формировании и секреции в кровь большого количества афизиологичных, безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП → ЛПНП, которые не могут поглощать клетки, происходит формирование ГЛП типа IIб, повышение в плазме крови содержания ТГ, ХС и ХС-ЛПНП. При этом повышение в плазме крови содержания ТГ, спирта глицерина всегда повысит уровень ХС. Оптимально оценивать содержание в крови ХС и ХС-ЛПНП можно только при физиологичном уровне ТГ.

Наиболее раннее афизиологичное следствие повышения содержания в пище пальмитиновой НЖК – формирование синдрома ИР, основу которого составляет хронический дефицит *in vivo* энергии, низкий уровень синтеза АТФ из-за физико-химических параметров субстрата – пальмитиновой НЖК. Согласно филогенетической теории общей патологии ранняя в филогенезе пальмитиновая НЖК – физиологичный субстрат *in vivo* только до определенной, в филогенезе отработанной концентрации, которая не превышает 15% всего количества ЖК, которые поступают с пищей. Более высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК следует, мы полагаем, рассматривать как неблагоприятное, афизиологичное влияние фактора внешней среды.

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5–12, 14–19, 21–24, 26–28, 30 см. REFERENCES)

1. Титов В.Н. Совершенство биологии и не преодоленные в филогенезе несоответствия гуморальной регуляции. Единый алгоритм патогенеза метаболических пандемий – болезней цивилизации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (8): 4–12.
2. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, трансцитоз) и патогенез артериальной гипертонии. Москва–Тверь: Издательство «Триада»; 2009.
3. Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука; 1979.
4. Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин. М.: ИНФРА-М; 2016.
13. Брокерхоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты: Пер. с англ. М.: Мир; 1978.
20. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Москва–Тверь: ООО «Издательство Триада»; 2006.
25. Титов В.Н. Жировая клетка. Висцеральная жировая ткань, действие гуморального медиатора лептина аутокринно и в паракринных сообществах клеток. Два филогенетически, функционально и регуляторно разных пула жировой ткани in vivo. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (8): 4–13.
29. Лисицын Д.М., Разумовский С.Д., Тишенин М.А., Титов В.Н. Кинетические параметры окисления озоном индивидуальных жирных кислот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138 (11): 517–9.

REFERENCES

1. Titov V.N. Perfection biology and overcome discrepancies in the phylogeny of humoral regulation. A single algorithm pathogenesis «metabolic pandemics – diseases of civilization. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59 (8): 4–12. (in Russian)

2. Titov V.N. Biological Functions (Exotrophy, Homeostasis, Endoecology), Biological Reactions (Excretion, Inflammation, Transcytosis) and Pathogenesis of Hypertension [Biologicheskie funktsii (ekzotrofiya, gomeostaz, endoekologiya), biologicheskie reaktsii (ekskretsiya, vospalenie, transtsitoz) i patogenez arterial'noy gipertonii]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo "Triada"; 2009. (in Russian)
3. Shnol' S.E. Physico-Chemical Factors of Biological Evolution [Fiziko-khimicheskie faktory biologicheskoy evolyutsii]. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
4. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Fatty Acids, Triglycerides, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia, and Insulin (Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, Treatment Foundations) [Zhirnye kisloty, triglitseridy, gipertriglitseridemiya, giperglikemiya i insulin]. Moscow: INFRA-M; 2016. (in Russian)
5. Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S. et al. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. Molecules. 2015; 20 (9): 17 339–61.
6. Oguntibeju O.O., Esterhuyse A.J., Truter E.J. Red palm oil: nutritional, physiological and therapeutic roles in improving human wellbeing and quality of life. *Br. J. Biomed. Sci*. 2009; 66 (4): 216–22.
7. Sun Y., Neelakantan N., Wu Y., Lote-Oke R., Pan A., van Dam R.M. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials. J. Nutr. 2015; 145 (7): 1549–58.
8. Schucherdt J.P., Heine S., Hahn A. A combination of palm oil tocotrienols and citrus peel polymethoxylated flavones does not influence elevated LDL cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein levels. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69 (11): 1209–14.
9. Hayes K.C., Pronczuk A. Replacing trans fat: the argument for palm oil with a cautionary note on interesterification. *J. Am. Coll. Nutr.* 2010; 29 (3 Suppl.): 253S–84S.
10. Oh K., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J, Willett W.C. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161 (7): 672–9.
11. Schwab U., Lauritzen L., Tholstrup T., Haldorssoni T., Riserus U., Uusitupa M. et al. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food Nutr. Res*. 2014; 58: 10.3402/fnr.v58.25145.
12. Wilson T.A., Nicolosi R.J., Kotyla T., Sundram K., Kritchevsky D. Different palm oil preparations reduce plasma cholesterol concentrations and aortic cholesterol accumulation compared to coconut oil in hypercholesterolemic hamsters. *J. Nutr. Biochem.* 2005; 16 (10): 633–40.
13. Brockerhoff H., Jensen R.G., eds. Lipolytic Enzymes. New York: Academic Press; 1974.
14. Gouk S.W., Cheng S.F., Mok J.S., Ong A.S., Chuah C.H. Long-chain SFA at the sn-1, 3 positions of TAG reduce body fat deposition in C57BL/6 mice. *Br. J. Nutr.* 2013; 110 (11): 1987–95.
15. Young S.G., Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. Genes Dev. 2013; 27 (5): 459–84.
16. Voon P.T., Ng T., Nesaretnam K. Diets high in palmitic acid (16:0), lauric and myristic acids (12:0 + 14:0), or oleic acid (18:1) do not alter postprandial or fasting plasma homocysteine and inflammatory markers in healthy Malaysian adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (6): 1451–7.
17. Scholtz S.C., Pieters M., Oosthuizen W., Jerling J.C., Bosman M.J., Vorster H.H. The effect of red palm olein and refined palm olein on lipids and haemostatic factors in hyperfibrinogenaemic subjects. Thromb. Res. 2004; 113 (1): 13–25.
18. May C.Y., Nesaretnam K. Research advancements in palm oil nutrition. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 2014; 116 (10): 1301–15.
19. Benito-Gallo P., Franceschetto A., Wong J.C., Marlow M., Zann V., Scholes P. et al. Chain length affects pancreatic lipase activity and the extent and pH-time profile of triglyceride lipolysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 93: 353–62.
20. Titov V.N., Lisitsyn D.M. Fatty Acid. Physical Chemistry, Biology and Medicine [Zhirnye kisloty. Fizicheskaya khimiya, biologiya i meditsina]. Moscow – Tver': OOO "Izdatel'stvo Triada"; 2006. (in Russian)
21. Raclot T. Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols. Prog. Lipid. Res. 2003; 42 (4): 257–88.
22. Kien C.L., Bunn J.Y., Stevens R., Bain J., Ikayeva O., Crain K. et al. Dietary intake of palmitate and oleate has broad impact on systemic and tissue lipid profiles in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (3): 436–45.
23. Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Duncan R.E., Ahmadian M., Sul H.S. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2007; 293 (1): G1–4.
24. Hooper L., Martin N., Abdelhamid A., Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 6: CD011737.
25. Titov V.N. Fat cells. Visceral adipose tissue, humoral mediators of leptin action autocrine and paracrine communities in cells. Two phylogenetically, functional and regulatory different pool of adipose tissue in vivo. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; 60 (8): 4–13. (in Russian)
26. Kien C.L., Bunn J.Y., Poynter M.E., Stevens R., Bain J., Ikayeva O. et al. A lipidomics analysis of the relationship between dietary fatty acid composition and insulin sensitivity in young adults. *Diabetes*. 2013; 62 (4): 1054–63.
27. Lim J.H., Gerhart-Hines Z., Dominy J.E., Lee Y., Kim S., Tabata M. et al. Oleic acid stimulates complete oxidation of fatty acids through protein kinase A-dependent activation of SIRT1–PGC1α complex. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (10): 7117–26.
28. Wilson N.A., Kritchevsky D., Kotyla T., Nicolosi R.J. Structured triglycerides containing caprylic (8:0) and oleic (18:1) fatty acids reduce blood cholesterol concentrations and aortic cholesterol accumulation in hamsters. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006; 1761 (3): 345–9.
29. Lisitsyn D.M., Razumovskiy S.D., Tishenin M.A., Titov V.N. Kinetic parameters of individual ozone oxidation of fatty acids. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2004; 138 (11): 517–9. (in Russian)
30. Kien C.L., Bunn J.Y., Tompkins C.L., Dumas J.A., Crain K.I., Ebenstein D.B. et al. Substituting dietary monounsaturated fat for saturated fat is associated with increased daily physical activity and resting energy expenditure and with changes in mood. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013; 97 (4): 689–97.

Поступила 02.03.16
Принята к печати 15.04.16