

В.Н. Титов ¹, В.А. Амелюшкина ¹, Т.А. Рожкова ¹, М.Ю. Котловский ², А.В. Якименко ²,
Е.В. Курдожак ², Ю.В. Котловский ², Н.В. Аксюткина ²

РОЛЬ АПОЛИПОПРОТЕИНА Е В ПЕРЕНОСЕ, ПОГЛОЩЕНИИ КЛЕТКАМИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И РАЗВИТИИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства
здравоохранения РФ (Москва)

² ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)

ApoE – белок-вектор, в ассоциации с apoB-100 реализующий направленный перенос насыщенных и мононенасыщенных ЖК (НЖК и МЖК) в форме триглицеридов в составе липопротеинов (ЛП) очень низкой плотности к клеткам, которые поглощают ЖК путем apoE кооперативного рецепторного эндоцитоза. ApoE/B-100-рецепторы на плазматической мембране имеют только инсулинзависимые клетки (скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, адипоциты подкожной жировой клетчатки и макрофаги Купфера). В отличие от всех apo, филогенетически поздний apoE имеет домен для взаимодействия «белок – белок». Используя его, apo формирует кооперативные лиганды: apoE/A-I, apoE/B-48 и apoE/B-100. Далеко не на ранних ступенях филогенеза, образуя кооперативные лиганды, apoE задействован в переносе и активном поглощении клетками эссенциальных полиеновых ЖК в составе ЛП высокой плотности, НЖК + МЖК + ненасыщенных ЖК в хиломикронах, НЖК + МЖК в составе ЛП очень низкой плотности. Физиологическим является фенотип E3/3, фенотипы E2/2 и E4/4 – причина формирования гипертриглицеридемии фенотипа I и V с развитием деструктивного, воспалительного поражения интимы артерий по типу атеротромбоза.

Ключевые слова: гиперлипопротеинемия, жирные кислоты, apoE, инсулинзависимые клетки

PARTICIPATION OF APOLIPOPROTEIN E IN TRANSFER AND ABSORPTION OF FATTY ACIDS BY THE CELLS AND CAUSING OF HYPERLIPOPROTEINEMIA

V.N. Titov ¹, V.A. Amelyushkina ¹, T.A. Rozhkova ¹, M.Y. Kotlovskiy ², A.V. Yakimenko ²,
E.V. Kurdoyak ², Y.V. Kotlovskiy ², N.V. Aksyutina ²

¹ Russian Cardiological Research Complex, Moscow

² Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk

ApoE vector protein in association with apoB-100 directly transferring saturated and monounsaturated FA (SFA and MFA) in triglyceride form (composed of very low density lipoproteins (L)) to the cells which are assimilating FA by cooperative receptors of apoE. Only insulin dependent cells have apoE/B-100 receptors on the cell membrane (skeletal myocytes, cardiac myocytes, periportal hepatocytes, adipocytes of subcutaneous fat and Kupffer's macrophages). Phylogenetically late apoE has a domain for protein-protein interaction unlike the other apos. Apo forms cooperative ligands: apoE/A-I, apoE/B-48 and apoE/B-100 while using this domain. At later stages of phylogenesis while apoE forms cooperative ligands it is also involved in cell transfer and absorption of polyunsaturated essential fatty acids in high density L, SFA + MFA + unsaturated FA in chylomicrons, SFA + MFA in very low density L. Phenotype E 33 appears to be regular. Phenotypes E2/2 and E4/4 are cause of hypertriglyceridemia of I and V types, which call destructive inflammation of arterial intima with atherothrombosis.

Key words: hyperlipoproteinemia, fatty acids, apoE, insulin dependent cells

Конформация – пространственная стерическая структура белка, которая обладает специфичной биологической активностью. Изначально полагали, что последовательность аминокислотных остатков (первичная структура полипептида) содержит всю информацию, необходимую для оптимального сворачивания цепи в биологически активную молекулу со вторичной и третичной структурой (фолдинг протеинов) [6]. В действительности в фолдинге белков в клетке важная роль принадлежит белкам-помощникам, отдельному семейству молекул – белки-шапероны, белки теплового шока [4]. Это позволяет по-иному рассмотреть взаимосвязь пространственной структуры (конформации) и функциональной активности белков. Нарушения поглощения клетками ЛП путем рецепторного эндоцитоза по причине непринятия молекулой рецептора физиологичной конформации, отсут-

ствие на их поверхности лиганда формально можно рассматривать как «болезнь конформации» [1].

Аполипопротеин (apoE) относится к белкам-векторам, которые исполняют функцию направленного переноса жирных кислот к тем клеткам и тканям, которые в определенных условиях испытывают недостаток в субстрате для наработки энергии (НЖК + МЖК), ненасыщенных ЖК с 2–3 двойными связями (ННЖК) или в эссенциальных полиеновых ЖК с 4–6 двойными связями (ЭС ПНЖК). Последние ЖК клетки используют для синтеза аминокислот – построения плазматических мембран и синтеза биологически активных эйкозаноидов (простаглинды, тромбоксаны и лейкотриены).

Если все стационарные и динамичные apo, которые формируют липид-переносящие макромолекулы белка, липопротеины синтезируют только

энтероциты тонкой кишки (апоА-I и апоВ-48) и гепатоциты (апоВ-100), то синтез апоЕ осуществляют многие филогенетически поздние инсулинзависимые клетки, которые испытывают дефицит НЖК + МЖК как субстрата для наработки энергии. АпоЕ синтезируют также периферические клетки в том случае, если они перегружены спиртом холестерина (ХС), который они синтезировали *in situ de novo* или поглотили в составе липопротеинов. При этом апоЕ активирует перенос от клеток к гепатоцитам ХС в форме моноеновых эфиров (холестерололеата – неполярной формы спирта ХС); гепатоциты используют ХС как субстрат для синтеза желчных кислот.

Вместе с филогенетически более ранними апоЕ формирует кооперативные лиганды, которые дают возможность клеткам отдельно поглощать НЖК + МЖК, ННЖК + ЭС ПНЖК. На разных ступенях филогенеза апоЕ функционально последовательно ассоциировался с апоВ-48, апоА-I и апоВ-100. Вновь синтезированный апоЕ связывается с апоВ-48 в составе хиломикронов (ХМ), с апоА-I в ЛП высокой плотности (ЛПВП) и с апоВ-100 в составе филогенетически самых поздних ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Так же специфично происходит при связывании всех классов ЛП (кооперативных лигандов) специфичными рецепторами на плазматической мембране клеток. Это реализовано в зависимости от физико-химических особенностей и структуры ЛП как липид-переносящих молекул. Филогенетически апоЕ синтезирован в филогенезе более поздно, по сравнению со стационарными липидпереносящими апо и является динамичным; апоЕ перемещается между отдельными классами ЛП. Его появление предопределено необходимостью рецепторного поглощения инсулинзависимыми клетками больших количеств НЖК + МЖК как субстрата для наработки энергии и дифференцированием новых специализированных клеток – адипоцитов [3].

Образованные в филогенезе самыми поздними, адипоциты стали запасать субстраты наработки энергии для обеспечения биологической функции локомоции. Последовательное действие в филогенезе гипергликемии и инсулина (ИНС) так и не сформировало активное поглощение клетками глюкозы (ГЛЮ). ИНС понижает концентрацию ГЛЮ в межклеточной среде путем блокады липолиза в инсулинзависимых адипоцитах и уменьшения содержания в плазме крови ЖК в форме неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Лишая скелетные миоциты возможности поглощать из межклеточной среды НЭЖК, ИНС вынуждает их поглощать ГЛЮ. Мы полагаем, что в филогенезе становление функции ИНС и апоЕ происходило одновременно и взаимосвязано. В пользу этого говорит то, что только апоЕ формирует эффективное поглощение клетками эндогенных НЖК + МЖК синтезированных из ГЛЮ и происходит это только путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Исходя из этого, при блокаде поглощения клетками ЛПОНП развивается не только гиперлипидемия (ГЛП), но и гипергликемия; это в полной мере проявляется у больных с семейной комбинированной ГЛП. Это по-

зволяет понять, почему гипертриглицеридемия столь часто предшествует гипергликемии [2].

Гипергликемия (филогенетически ранний) и инсулин (филогенетически поздний) – гуморальные регуляторы (активаторы) поглощения клетками ГЛЮ – в филогенезе обеспечивают поглощение клетками ГЛЮ путем активированного эндоцитоза при действии разных глюкозных транспортеров (ГЛЮТ 1-4) с целью как окисления ГЛЮ в митохондриях, так и синтеза гликогена. Большую часть ГЛЮ, поглощенной после еды, инсулинзависимые гепатоциты реализуют в синтезе пальмитиновой НЖК и из нее – олеиновой МЖК с целью депонирования в адипоцитах. При этом апоЕ/В-100-рецепторное поглощение клетками НЖК + МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ в составе одноименных ЛПОНП является функциональным продолжением поглощения клетками ГЛЮ, которое только активированно (но не активно) на ступенях филогенеза сформировали ГЛЮТ1–ГЛЮТ4.

При физиологичном генотипе е3/е3 и нормолипидемии в плазме крови натошак содержание апоЕ в апоВ-100-ЛП является низким. При генетических дефектах апоЕ и нарушении взаимодействия апоЕ/В-100-лиганд – рецептор в крови накапливаются (задерживаются) апоЕ-содержащие пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, которые сформировали функционально неактивный апоЕ/В-100 лиганд. При продолжении в них липолиза и медленном уменьшении количества ТГ гидратированная плотность пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становится сходной с линоленовыми и линоленовыми ЛПНП. Вместе с тем большое количество пре-лигандных и лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с гидратированной плотностью ЛПОНП; пост-лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП с полностью ЛПНП; физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП и ЛПНП формируют при электрофорезе единую афизиологичную полосу – «широкую преβ-фракцию ЛП», которая занимает место нормального расположения преβ- и β-фракции ЛП [3]. Содержание апоЕ в апоВ-100 ЛП при ГЛП фенотипа III оказывается высоким.

При генотипе е2/е2 и ГЛП фенотипа III взаимодействие апоЕ-лиганд – рецептор не превышает 2 % от связывания при физиологичном генотипе е3/е3. Это приводит как к блокаде апоЕ/В-48-эндоцитоза гепатоцитами лигандных ХМ и поглощения всеми клетками НЖК + МЖК и ННЖК ЛПОНП путем апоЕ/В-48 эндоцитоза при накоплении в крови пре- и пост-лигандных ХМ. Результатом этого является формирование широкой полосы преβ-ЛП, которая одна располагается на месте ХМ, преβ- и β-фракций ЛП. При генотипе е2/е2 поглощение клетками лигандных ЛПОНП происходит существенно медленнее, чем при е3/е3. Пациенты с фенотипом апоЕ2/Е2 и нормолипидемией имеют более длительную гипертриглицеридемию после приема пищи и нагрузки жирами в силу замедления клиренса ХМ и накопления пре-, лигандных и постлигандных-ХМ, пре-, лигандных

и постлигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. ГЛП фенотипа III это патология только ХМ и ЛПОНП; афизиологические изменения в ЛПНП при этом не происходят. ГЛП фенотипа III – это патология поглощения клетками ХМ и ЛПОНП.

Основу ГЛП фенотипа III составляет аллель e2 и генотип e2/e2. В то же время только 5 % пациентов с выявленным генотипом e2/e2 имеют явную ГЛП фенотипа III. Не представляет сложностей выявление широкой полосы преβ-ЛП на электрофореграмме ЛП (рис. 1), которая объединяет фракции пре-β-ЛП и β-ЛП, а порой и ХМ (широкая полоса β-ЛП), и установить наличие ГЛП фенотипа III при выраженной ГЛП, высокой концентрации в крови ТГ и ХС. Намного сложнее это сделать, когда содержание ХС и ТГ (а по сути спирта глицерина) не сильно превышает верхнюю границу нормы.

Обследование семей пробандов с ГЛП III типа показало, что нарушение поглощения клетками ЖК в форме ХМ не всегда определено только генотипом e2/e2. Однако у всех членов семьи apoE/B-100 рецепторы клеток менее активно связывали ЛПОНП; это указывает на то, что генотип e2/e2 и ГЛП типа III не являются строго детерминированными. Мы можем не определить мутацию e4/e4, e2/e3, e3/e2 при отсутствии выраженной ГЛП. Эти мутации длительно могут быть молчащими; провоцирующими моментами может быть: а) поступление избыточного количества экзогенных ЖК или б) образование большого количества эндогенных ЖК, синтезированных из избытка углеводов, из ГЛЮ пищи. Это может вызвать столь значительную экспрессию генов и синтез афизиологических форм apo, что ГЛП разной степени выраженности станет постоянной. Переедание может стать причиной синтеза такого количества ХМ, пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, которое при дефекте взаимодействия apoE/B-100-лиганда с рецептором клетки не может быть физиологично поглощено путем apoE/B-100-эндоцитоза.

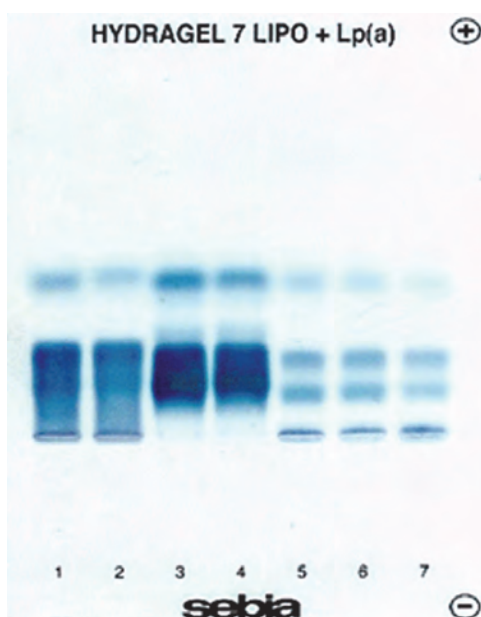


Рис. 1. Электрофорез ЛП в геле агарозы при ГЛП фенотипа III (позиции 3 и 4) и фенотипа V (позиции 1 и 2).

Широкая полоса преβ-ЛП, обусловленная нарушением активного поглощения клетками ЛПОНП и накоплением пре-, лигандных и пост-лигандных ЛПОНП, может быть не только первичной, но и вторичной. Широкая фракция преβ-ЛП может быть выявлена при гормональных нарушениях – гипотиреозе, гипоэстрогемии, низкой секреции ИНС; действию экзогенных факторов – усиленной индукции субстратом (переедание), алкоголизме. Возможной причиной является и побочное действие лекарственных препаратов и токсичных воздействий. При вторичной ГЛП типа III в условиях адекватной диетической и заместительной терапии широкой преβ-фракции может и не быть, в то время как при генотипе e2/e2, даже в условиях нормолипидемии, в спектре ЛП широкая полоса преβ-ЛП сохраняется.

ГЛП фенотипа III является патологией НЖК + МЖК и поглощения ЖК только инсулинзависимыми клетками. Анализ преβ-ЛП выявляет их неоднородность: широкая полоса преβ-ЛП бывает гомогенной, однако может разделяться на две части – анодную и катодную. Гетерогенность широкой фракции преβ-ЛП, мы полагаем, есть следствие одновременной блокады apoE/B-48 и apoE/B-100 эндоцитоза и накопление в крови пре-, лигандных и постлигандных ХМ и ЛПОНП. Различия ЛП, которые при этом формируются в крови, определяют особенности проявления семейной формы ГЛП типа III; это касается, в частности, морфологических особенностей характерных для ГЛП ксантом.

Морфологическое различие богатых ТГ ксантом определено тем, что они формируются: а) при блокаде apoE/B-48; б) при блокаде apoE/B-100 эндоцитоза; в) при блокаде apoB-100 эндоцитоза. В первом случае фагоциты формируют ксантомы из постлигандных ХМ и постлигандных ЛПОНП, а во втором – из постлигандных ЛПНП. Из ЖК ЛПОНП оседлые макрофаги формируют бляшки с высоким содержанием пальмитиновых и олеиновых ТГ; в интима артерий это мягкие, порой одиночные, склонные к разрыву бляшки, которые формируют поражение интимы артерий по типу атеротромбоза. При блокаде apoB-100 рецепторного эндоцитоза формируются распространенные, плоские не стенозирующие просвет артерий поражения по типу атероматоза. Различие двух видов ксантом (содержания ТГ) сводится к следующему: а) пальмарные ксантомы, формируются из пост-лигандных ЛПНП, более плотные, плоские, слабо окрашены; б) ксантомы из пост-лигандных ХМ и пост-лигандных ЛПОНП (тубуло-эруптивные) мягкие, объемные, могут иметь желтый или оранжевый цвет. Оседлые макрофаги, поглощая пост-лигандные ЛПНП, формируют пальмарные ксантомы; по большей части, они состоят из ЭС ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС. Тубуло-эруптивные ксантомы, сформированные оседлыми макрофагами из пост-лигандных ХМ, содержат все экзогенные коротко-, средне- и длинноцепочечные НЖК, МЖК и НЖК; оранжевый цвет ксантом обусловлен присутствием каротиноидов.

Функционально ксантомы – это структуры сходные с атероматозными бляшками. Существенно

меньше они похожи на «липидные пятна», которые формируют оседлые (резидентные) макрофаги, фагоцитируя НЖК и МЖК в форме ТГ в составе лигандных ЛПОНП. Липидные пятна быстро образуются и быстро подвергаются регрессии; все оседлые макрофаги имеют нейтральные гидролазы для липолиза депонированных ТГ. Это приводит к резорбции ранее сформированных липидных пятен. Липидные пятна в интима артерий эластического и смешанного типов – это функциональный липоидоз макрофагов, развивающийся в результате временной функциональной перегрузки ТГ – субстратами для наработки энергии; к атероматозу они отношения не имеют. Формирование липидных пятен не сопровождается активацией атерогенеза.

Основу патогенеза атеросклероза, мы полагаем, составляет блокада апоВ-100 эндоцитоза и поглощение клетками ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС. Если липидные пятна – накопление в макрофагах НЖК + МЖК в форме ТГ, то субстрат атером – ЭС ПНЖК этерифицированные спиртом ХС, преимущественно ω -6 C20:4 арахидоновая ЭС ПНЖК. Атеромы практически не подвергаются обратному развитию (регрессии), поскольку лизосомы фагоцитов не имеют кислой гидролазы; которая может гидролизовать ЭС ПНЖК со спиртом ХС. При ГЛП типа III накопление в крови постлигандных ЛПОНП не столь сочетано коррелирует с атеросклерозом. Тем не менее, ГЛП фенотипа III рассматривают как атерогенный фактор, поскольку при генотипе e2/e2 формирование ксантом усиленно. Действие генотипа e2/2 как фактора риска состоит в том, что нарушение поглощения клетками НЖК и МЖК в составе лигандных ЛПОНП блокирует далее поглощение и ЭС ПНЖК в лигандных ЛПНП. При этом ЭС ПНЖК оказываются не в цитозоле клеток, а в матрикса интимы артерий, формируя атероматоз.

Значимым фактором риска ГЛП является и аллель e4. Наиболее высокий уровень ХС в плазме крови, ХС-ЛПНП и апоВ-100 отмечен при генотипах e4/e4 и e4/e3; более низкие уровни ХС-ЛПНП характерны для e3/e2, e4/e2 и e2/e2. У больных, которые перенесли инфаркт миокарда, наиболее часто выявлены генотипы e3/e2 и e4/e2 [2]. Полагают, что аллель e4 является более строгим фактором риска атеросклероза, по сравнению с аллелем e2. Наименее часто аллель e4 встречается в популяции японцев, у которых редко развивается атеросклероз, атероматоз интимы артерий и низка частота острого коронарного синдрома. Достоверное снижение частоты аллеля e4 у мужчин старше 80 лет указывает, что носители его редко доживают до такого возраста. Это дает основание полагать, что синтез аллеля e2 нарушает поглощение клетками только НЖК + МЖК, в то время как аллель e4 приводит к сочетанному нарушению поглощения клетками как НЖК + МЖК, так и ННЖК и ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС.

ГЛП фенотипа V является врожденной патологией, более вероятно, моногенной. При этом экспрессии генов и синтеза протеинов *in vivo* достаточно для реализации биологической функции трофологии в условиях физиологичной индукции субстратом как

по количеству, так и по составу ЖК. При этом важно то, какое количество НЖК содержит съеденная пища; имеются ли токсичные ингредиенты или добавки и какой *in vivo* вариант метаболизма субстратов для наработки энергии преобладает – физиологичный, но малоэффективный, пальмитиновый или высокоэффективный олеиновый. Описаны разные этиологические факторы, способные инициировать ГЛП фенотипа V. Для ГЛП типа V достаточно афизиологичной индукции специфичным субстратом (пивом) в течение нескольких дней. Можно рассматривать это как индукцию избытком субстрата при врожденном генотипе e4/e4. Возможно, афизиологичное влияние оказывает большое количество короткоцепочечных ЖК, токсичные продукты брожения или пищевые добавки.

Создается впечатление, что формирование ГЛП фенотипа V происходит: а) на фоне врожденного дефекта поглощения клетками НЖК + МЖК (генотип e4/e4); б) при одновременном действии афизиологичной нагрузки углеводами [5]; в) токсичном действии компонентов пищи, гормонов [1]; г) ингибировании синтеза в гепатоцитах ферментов биохимических реакций переноса к клеткам ЖК, при кетоацидозе [7]. В условиях синдрома резистентности к ИНС и невозможности усилить активность стеарил-КоА-десатуразы-2 всю синтезированную из экзогенной глюкозы пальмитиновую НЖК гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые ТГ и структурируют в одноименные ЛПОНП. Возрастает и количество стеариновой НЖК, этерифицированной в sn-2 и стеариновых ТГ в составе олеиновых, линоленовых и линоленовых ЛПОНП и ЛПНП. Из всего количества секретированных гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, линолевых линоленовых ЛПОНП, в ЛПНП превращаются не более 10 % – только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Физиологично все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП поглощают инсулинзависимые клетки путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза.

Мы полагаем, что наличие генотипа e4/e4, нарушение первичной структуры и экспрессии апоЕ, низкая аффинность апоЕ/В-48 и апоЕ/В-100-рецепторов по отношению к одноименным лигандам, ингибирование в гепатоцитах синтеза и активности стеарил-КоА-десатуразы-2, может быть основой того, что все биохимические превращения секретированных в кровь энтероцитами ХМ и гепатоцитами пре-ЛПОНП оказываются нарушенными. У большинства пациентов с генотипом e4/e4 наличных возможностей поглощения клетками ЛП при физиологичной индукции субстратом достаточно потенциальных возможностей активировать этот процесс за пределами физиологии нет. Полагаем, что все изложенное может послужить пониманию филогенетических механизмов формирования ГЛП и диагностических возможностей, которые представляет электрофоретическое разделение ЛП и фенотипирование ГЛП.

Важно разобраться в том, что, определяя ХС-ЛПНП, особенно в условиях гиперТГ, мы на самом деле определяем ХС-ЛПОНП, по причине высокого

содержания в пище пальмитиновой НЖК и секреции гепатоцитами большего, чем физиологического, количества пальмитиновых ЛПОНП. А физиологические свойства пальмитиновых ЛПОНП и медленный гидролиз в них ТГ является причиной того, что ЭС ПНЖК, этрифицированные ХС из ЛПВП, переходят нефизиологично в линолевые и линоленовые ЛПНП, а физиологично – в пальмитиновые ЛПОНП с плотностью ЛПНП. Если содержание в пище пальмитиновой НЖК будет уменьшено, у большей части пациентов с ишемической болезнью сердца уровень ХС-ЛПНП станет меньше, как и концентрация наиболее малых и наиболее плотных, атерогенных ЛПНП. Избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК нарушает поглощение клетками как НЖК + МЖК в составе ЛПОНП при апоЕ/В-100-рецепторном эндоцитозе, так и ННЖЭК и ЭС ПНЖК в составе ЛПНП через апоВ-100-рецепторы. Среди не генетически обусловленных форм ГЛП основной причиной повышения ХС-ЛПНП (а на самом деле, ХС-ЛПОНП) является высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дергунов А.Д. Роль апобелка Е в «конформационных» патологиях и атеросклерозе // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 7. – С. 876–881.
2. Новиков Г.В., Сивожелезов В.С., Шайтан К.В. Функционально-значимая конформационная динамика водорастворимых белков // Мол. биология. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 167–180.
3. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А., Коткина Т.И. Физико-химические методы диагностики гиперлипидемий с определением концентрации аполипопротеинов и белков-векторов (лекция 3) // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 5. – С. 21–36
4. Титов В.Н., Крылин В.В. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 5. – С. 20–36.
5. Bencells C., Benitez S., Ordonez-Llanos J. Immunochemical analysis of the electronegative LDL subfraction shows that abnormal N-terminal apolipoprotein B conformation is involved in increased binding to proteoglycans // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 2. – P. 1125–1133.

tion shows that abnormal N-terminal apolipoprotein B conformation is involved in increased binding to proteoglycans // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 2. – P. 1125–1133.

6. Ringe D., Petsko G.A. What are pharmacological chaperones and why are they interesting? // J. Biol. – 2009. – № 8. – P. 80–83.

7. Yue L., Mazzone T. Endogenous adipocyte apolipoprotein E is colocalized with caveolin at the adipocyte plasma membrane // J. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 489–498.

REFERENCES

1. Dergunov A.D. Role of apoprotein E in «conformation» pathologies and atherosclerosis // Biohimija. – 2006. – Т. 71, № 7. – С. 876–881.
2. Novikov G.V., Sivozhelezov V.S., Shajtan K.V. Functionally significant conformation dynamics of water-soluble proteins // Mol. biologija. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 167–180.
3. Titov V.N., Ameljushkina V.A., Rozhkova T.A., Kotkina T.I. Physical-chemical methods of diagnostics of hyperlipoproteinemia with detection of apolipoproteins and vector proteins concentration (lection 3) // Klin. lab. diagnostika. – 2008. – № 5. – С. 21–36
4. Titov V.N., Krylin V.V. Stress chaperone proteins, disorder of biological function of endoecology and biological reaction of excretion, inflammation and arterial pressure // Klin. lab. diagnostika. – 2010. – №5. – С. 20–36.
5. Bencells C., Benitez S., Ordonez-Llanos J. Immunochemical analysis of the electronegative LDL subfraction shows that abnormal N-terminal apolipoprotein B conformation is involved in increased binding to proteoglycans // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 2. – P. 1125–1133.
6. Ringe D., Petsko G.A. What are pharmacological chaperones and why are they interesting? // J. Biol. – 2009. – № 8. – P. 80–83.
7. Yue L., Mazzone T. Endogenous adipocyte apolipoprotein E is colocalized with caveolin at the adipocyte plasma membrane // J. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 489–498.

Сведения об авторах

Титов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Амелюшкина Вера Алексеевна – врач-лаборант лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Рожкова Татьяна Алексеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Котловский Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя по науке Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 13)

Якименко Анна Владимировна – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (e-mail: Anna-419@mail.ru)

Курдож Евгения Валентиновна – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Котловский Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Аксютин Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, ассистент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Information about the authors

Titov Vladimir Nikolaevich – doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of clinical biochemistry of lipid metabolism of Institute of Clinical Cardiology of Russian Cardiological Research Complex

Amelyushkina Vera Alekseevna – doctor-assistant of clinical biochemistry laboratory of lipid metabolism of Institute of clinical cardiology of Russian Cardiological Research Complex

Rozhkova Tatyana Alekseevna – candidate of medical sciences, senior research officer of the department of gerontology issues in cardiovascular diseases of Institute of Clinical Cardiology of Russian Cardiological Research Complex

Kotlovskiy Mikhail Yuryevich – candidate of medical sciences, deputy head of scientific researches of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Yakimenko Anna Vladimirovna – biologist of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Kurdoyak Evgeniya Valentinovna – biologist of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Kotlovskiy Yuriy Vasilyevich – doctor of medical sciences, professor, head of Central Research Laboratory of Krasnoyarsk State Medical University

Aksyutina Natalya Valeryevna – candidate of medical sciences, cardiologist, assistant of internal diseases department of Krasnoyarsk State Medical University