

## ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.153.915-008.64-074

Титов В.Н., Амелиюшкина В.А., Рожкова Т.А.

**ИНОЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ, ХОЛЕСТЕРИН ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ (ЛЕКЦИЯ)**

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, г. Москва

*Действие статинов происходит в несколько этапов: 1) ингибирование синтеза в гепатоцитах функционально специфичного пула спирта холестерина (ХС), полярного монослоя липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); 2) активация гидролиза триглицеридов (ТГ) в ЛПОНП, формирование apoE/B-100-лиганда и поглощение ЛПОНП инсулинзависимыми клетками; 3) снижение в плазме крови содержания ТГ и ХС-ЛПОНП; 4) активация гидролиза ТГ в липопротеины низкой плотности (ЛПНП), формирование apoB-100-лиганда и поглощение ЛПНП инсулиннезависимыми клетками; 5) снижение уровня ХС-ЛПНП и повышение содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В первые недели действия статинов снижается концентрация ТГ и незатерифицированного ХС-ЛПОНП в плазме крови; далее более медленно и длительно снижается уровень ХС-ЛПНП. Величину ХС-ЛПНП определяют в первую очередь содержание в пище пальмитиновой насыщенной жирной кислоты (ЖК), ее эндогенный синтез из глюкозы, концентрация в плазме крови пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП. Действие препаратов является биологически обоснованным и соответствует иным гиполлипидемическим препаратам. Все эти препараты действуют по единому алгоритму: все они (правда, разными механизмами) активируют рецепторное поглощение клетками ЛПОНП или ЛПНП. Уровень ХС-ЛПНП в полной мере зависит от содержания в крови ТГ. Концентрация в плазме крови спирта ХС имеет достоверное диагностическое значение только при физиологическом содержании ТГ. Основным критерием диагностики и контроля гиполлипидемической терапии биологически является содержание ТГ. Понимание различий в действии гиполлипидемических препаратов в рамках единого алгоритма позволяет рационально их комбинировать при лечении как первичных, наследуемых фенотипов ГЛП, так и вторичных, симптоматических при обязательном соблюдении строгой диетотерапии.*

**Ключевые слова:** холестерин; триглицериды; пальмитиновая жирная кислота; статины; липопротеины низкой плотности.

Titov V.N., Ameliushkina V.A., Rojkova T.A.

**THE ALTERNATIVE VIEW ON DIAGNOSTIC OF HYPERLIPOPROTEINEMIA, CHOLESTEROL LIPOPROTEINS OF LOW DENSITY AND EFFECT OF STATINS: A LECTURE**

The Russian cardiologic R&amp;D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia

*The effect of statins occur in several stages: 1) inhibition in hepatocytes of synthesis of functionally specific pool of spirit cholesterol, polar mono-layer of lipoproteins of very low density; 2) activation of hydrolysis of triglycerides in lipoproteins of very low density, formation of apoE/B-100-ligand and absorption of lipoproteins of very low density by insulin-dependent cells; 3) decreasing of content of and spirit cholesterol-lipoproteins of very low density in blood plasma; 4) activation of hydrolysis of triglycerides in lipoproteins of low density, formation of apoB-100-ligand and absorption of lipoproteins of low density by insulin-independent cells; 5) decreasing of level of and increasing of content of lipoproteins of high density. During first weeks of effect of statins occurs decreasing of concentration of triglycerides and unesterified spirit cholesterol-lipoproteins of very low density in blood plasma. Then, slower and more durational decreasing of level of spirit cholesterol-lipoproteins of low density occurs. The value of spirit cholesterol-lipoproteins of low density is primarily determined by content of palmitic saturated fatty acid in food, its endogenous synthesis from glucose and concentration of palmitic triglycerides and lipoproteins of very low density of the same name in blood plasma. The effect of preparations is biologically valid and corresponds to alternative hypolipidemic preparations. All these preparations have an effect following a common algorithm: they activate, using different mechanisms, receptor absorption of lipoproteins of very low density or lipoproteins of low density by cells. The level of spirit cholesterol-lipoproteins of low density in full measure depends on content of triglycerides in blood. The concentration of spirit cholesterol in blood plasma has a reliable diagnostic significance only under physiological content of triglycerides. The main criterion of diagnostic and control of hypolipidemic therapy biologically is content of triglycerides. The comprehension of differences in effect of hypolipidemic preparations within framework of common algorithm permits rationally combine them under treatment of both primary inheritable phenotypes of glucolipoproteins and secondary symptomatic types of glucolipoproteins under obligatory observation of strict dietary treatment.*

**Key words:** cholesterol; triglyceride; palmitic fatty acid; statins; lipoproteins of low density

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов  
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15-а  
E-mail: vn\_titov@mail.ru



Оценка проблем медицины с позиций филогенетической теории общей патологии позволяет приблизиться к эффективной профилактике, диагностике и лечению заболеваний. Это касается понимания патогенеза заболеваний, которые распространены в популяции и которые мы именуем метаболическими пандемиями. В диагностике и лечении этих патологических процессов имеются определенные разногласия; клиницисты нередко используют фармацевтические препараты, не уделяя первостепенного внимания строгой диетотерапии и образу жизни. Согласно филогенетической теории общей патологии, патогенез этих процессов независимо от разнообразия этиологических факторов развивается по единому алгоритму. Основу его составляет реализация *in vivo* биологических функций гомеостаза, трофологии, эндозкологии и биологических функций адаптации. Реализуют каждую из биологических функций *in vivo* специфичные биологические реакции, которые для каждой из биологических функций являются разными. Так, биологическую функцию эндозкологии – поддержание чистоты межклеточной среды *in vivo* реализуют биологические реакции: 1) экскреции; 2) воспаления и функции макрофагов Купфера; 3) биологическую реакцию транцитоза; 4) гидродинамического давления; 5) биологическую реакцию гипертермии; 6) врожденного и приобретенного иммунитета.

Филогенетическая теория общей патологии дает возможность по-иному взглянуть на патогенез, диагностику и лечение гиперлипотеинемии (ГЛП). Это патология биологической функции трофологии – функции питания, биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), нарушения переноса жирных кислот (ЖК) в межклеточной среде в липопротеинах (ЛП) и поглощения их клетками. Несмотря на существенное различие этиологических факторов ГЛП разных фенотипов и типов, их патогенез во многом сходен.

1. В зависимости от физико-химических параметров – длины цепи атомов углерода и количества двойных связей ( $-C=C-$ ) (ДС), мы разделяем ЖК по структуре на: насыщенные (НЖК) – без ДС; моноеновые с одной ДС (МЖК); ненасыщенные ЖК с двумя–тремя ДС (ННЖК); полиеновые ЖК с четырьмя–шестью ДС (ПНЖК). *In vivo* клетки приматов и человека могут *in situ de novo* синтезировать только МЖК; все ННЖК и ПНЖК необходимо получать с пищей. Биологическая классификация

ЖК дополнительно к особенностям структуры учитывает и то, для каких целей клетки *in vivo* используют ЖК с разным количеством ДС и длиной цепи атомов углерода. Она несколько отличается от химической классификации, в которой ЖК разделяют на НЖК, МЖК и ПНЖК, не выделяя ННЖК.

2. В пище человека в физиологических условиях при реализации биологической реакции экзотрофии (прием пищи) и биологической реакции эндотрофии (при отсутствии пищи) отношение (НЖК+МЖК):ННЖК:ПНЖК составляет примерно 100:10:1. Изменение этого отношения зависит от характера пищи. *In vivo* не формируется избытка ННЖК или ПНЖК. В то же время нередко избыточным становится количество С16:0 пальмитиновой (Пальм) НЖК, которую содержит животная пища. Кроме того, все клетки *in vivo* синтезируют Пальм НЖК *in situ de novo* из принятых с пищей углеводов, глюкозы.

3. НЖК + МЖК – это более 80% всех ЖК *in vivo*: клетки используют их как субстрат для окисления в митохондриях, выработки энергии, синтеза митохондриями макроэргических АТФ. Отношение НЖК:МЖК, С16:0 Пальм:С18:1 олеиновая МЖК может быть разным. Физиологично – если в субстрате (НЖК+МЖК), который окисляют митохондрии, доминируют МЖК, а физиологично – если преобладают НЖК. Вместе с тем *in vivo* содержание НЖК + МЖК на порядок больше, чем уровень ННЖК, и на два порядка (в 100 раз) больше, чем содержание ЭС ПНЖК.

4. Основную массу НЖК+МЖК клетки используют как субстрат для выработки энергии; примерно десятую часть Пальм НЖК клетки структурируют в клеточные мембраны. Так, в глицерофосфолипидах (ФЛ) в позиции sn-1 спирта глицерина, как правило, этерифицирована Пальм НЖК. ННЖК, главным образом С18:2 линолевою и С18:3 линоленовую, клетки используют для синтеза ФЛ и построения клеточных мембран, прежде всего фосфатидилхолина (ФХ). Клетки приматов человека не синтезируют ННЖК; не могут они превратить С18:2 линолевою в С18:3 линоленовую. ПНЖК –  $\omega$ -6 С 20:4 арахидоновую (Арахи),  $\omega$ -3 С20:5 эйкозапентаеновую (Эйкоза) и С22:6 докозагексаеновую (Докоза) клетки используют как предшественники синтеза: аминокислот (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) и биологически активных эйкозаноидов – простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов.

Эйкозаноиды – в филогенезе ранние гуморальные регуляторы метаболизма на уровне паракринных сообществ клеток. Отрицательно заряженные молекулы аминокислотных фосфолипидов располагаются во внутреннем монослое бислойной клеточной мембраны. В ней вокруг каждого из интегральных белков аминокислотных фосфолипиды формируют локальное, более гидрофильное окружение в выражено гидрофобной структуре из ФХ. Именно аминокислотные фосфолипиды позволяют молекуле белка принять активную конформацию (пространственную, стерическую форму) и обеспечить максимальную активность интегральных протеинов плазматической мембраны, включая транспортеры, рецепторы, клеточные помпы, кальциевые каналы (насосы) и т. д.

5. В плазме крови в реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии НЖК, МЖК и ННЖК при переносе их к клеткам пребывают в форме полярных и неполярных липидов как неэтерифицированные ЖК (НЭЖК) в ассоциации с альбумином; как свободные полярные ЖК в форме физико-химических комплексов – мицелл; как

неполярные формы – триглицериды (ТГ), эфиры трехатомного спирта – глицерина с тремя ЖК. ПНЖК тоже образуют неполярную форму, но в силу физико-химических параметров они образуют эфиры с одноатомным, гидрофобным вторичным спиртом – холестерином (ХС).

6. В зависимости от того, какая ЖК этерифицирована в средней sn-2-позиции трехатомного спирта глицерина, ТГ разделяют на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. Одновременно ЛП переносят к клеткам и стеариновые ТГ. В крови ПНЖК тоже циркулируют в форме полярных и неполярных липидов. Полярная форма ПНЖК – аминоксфофолипиды; в них с трехатомным спиртом глицерином в sn-2 этерифицирована ПНЖК, в sn-1 – Пальм НЖК, в sn-3 – ортофосфорная кислота. Какова же функция каждой из ЖК, содержащейся в плазме крови в полярной и неполярной формах; какова роль в переносе и поглощении клетками спиртов глицерина и ХС?

Необходимость неполярных форм ЖК (неполярные липиды) продиктована строением и физико-химическими свойствами клеточной мембраны. Она состоит из бислоя полярных ФЛ. Только полярные ФЛ могут формировать клеточную мембрану. Однако пассивно поглотить полярную ЖК клетке не столь просто; ЖК застрянет в мембране между полярными ФЛ, и ввести ее в цитозоль трудно. В то же время поглотить ЖК клетка в ЛП рецепторным путем может только в форме неполярных эфиров со спиртами: НЖК, МЖК, ННЖК со спиртом глицерином в форме ТГ, а ЭС ПНЖК – со спиртом ХС в форме эфиров (ЭХС). Хотя мы указываем в бланке, что определяем содержание ТГ, на деле мы измеряем в плазме крови содержание спирта глицерина. Ни уровень ТГ, ни индивидуальных ЖК в клинической биохимии мы пока не определяем.

Диагностика ГЛП основана на определении количества в плазме крови спиртов, в первую очередь глицерина и во вторую – ХС.

*Филогенетическая теория общей патологии и становление биологической роли спиртов в метаболизме ЖК*

Большинство ЖК *in vivo* содержатся в неполярной (нейтральной) форме эфиров со спиртами; количество эфиров ЖК с глицерином (ТГ) в десятки раз больше, чем концентрация эфиров ЖК с ХС, ЭХС. Несмотря на это, в физиологических условиях концентрация спирта ХС в плазме крови выше, чем уровень ТГ. Определено это тем, что почти все ТГ *in vivo* располагаются в цитозоле клеток; масса самого тяжелого человека превышает 600 кг, и это главным образом содержание ТГ в клетках. В противоположность этому практически весь спирт ХС располагается вне клеток. В составе внутриклеточных органелл ХС мало; во внутреннем монослое бислоевой клеточной мембраны ХС практически нет. В клетке ХС локализован в наружном монослое плазматической мембраны; отношение ФХ/ХС равно 10:4–10:6 (рис. 1).

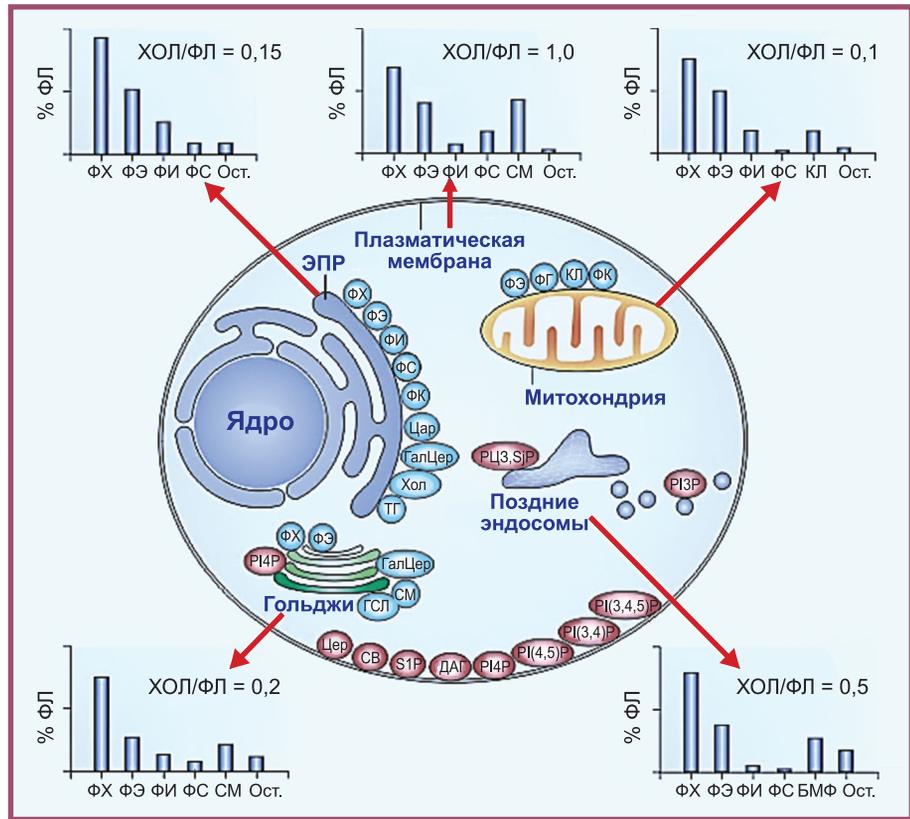


Рис. 1. Отношение ХС/ФЛ в плазматической мембране и клеточных органеллах.

Содержание ХС отнесено к сумме всех ФЛ. Голубые овалы – места синтеза ФЛ; красные – сигнальных липидов. АминоФЛ и кардиолипин митохондрии синтезируют сами.

ХС – циклический, одноатомный, гидрофобный, вторичный спирт; липидом не является. Липиды – это ЖК и все соединения, в состав которых входят ЖК. Когда же спирт ХС образует эфирную связь с ЖК, эфиры ХС становятся липидами. Запасов ХС в клетках практически нет; вместе с тем каждая животная клетка готова синтезировать спирт ХС из уксусной кислоты *in situ de novo* в количестве quantum sates. Ни одна из клеток *in vivo* для функции жизнеобеспечения не нуждается в подвозе ХС; в ЛП спирт ХС выполняет транспортные функции – это упаковочный материал для ЖК, в первую очередь для ПНЖК. Как только клетка поглощает ПНЖК в ЛП низкой плотности (ЛПНП), происходит гидролиз полиеновых ЭХС (поли-ЭХС) и клетки сразу избавляются от ХС, выводя его в полярной форме в межклеточную среду. В то же время от каждой клетки ХС надо отвозить, как и мочевины и  $CO_2$ .

В межклеточной среде полярный ХС связывает апоА-I+ФХ, и формируются апоА-I ЛП высокой плотности (ЛПВП); далее их поглощают гепатоциты. Эти клетки используют ХС в синтезе активных, эндогенных детергентов – желчных кислот. Филогенетически более ранними являются апоА-I ЛПВП, более поздними – апоА-I + апоА-II ЛПВП. Содержание ХС в плазме крови – это количество спирта, которое задействовано в переносе ЖК. Поскольку все эфиры ХС с ЖК и полярный ХС располагаются вне клеток, исполняя структурные и транспортные функции, содержание спирта ХС в плазме крови выше, чем содержание спирта глицерина. В то же время в клетках, особенно в адипоцитах, порой при очень высоком содержании глицерина, ХС мало. Для чего же каждая клетка синтезирует спирт ХС?

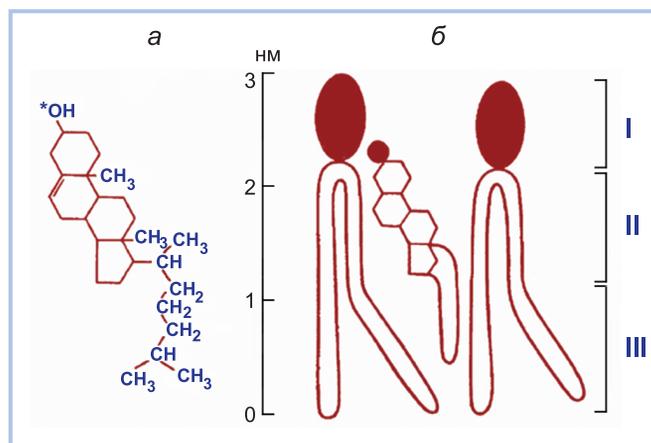


Рис. 2. Конденсация XС между ФЛ плазматической мембраны при реализации клетками биологической функции адаптации, реакции краткосрочной адаптации на аутокринном уровне.

*a* – спирт XС; *б* – локализация XС между молекулами ФХ. Звездочка – вторичная спиртовая группа XС.

XС синтезируют все животные клетки; клетки растений используют ситостерин; синтез XС регулирован в филогенезе – на раннем, аутокринном уровне. Если внешняя среда становится неоптимальной, клетка начинает синтез XС; вставляет (конденсирует) XС в полярной форме между ФЛ в мембране; делает мембрану малопроницаемой и отгораживается от внешней среды (рис. 2). Если условия нормализуются, клетки выводят XС во внешнюю (межклеточную) среду. Поглотив ЛПНП с ПНЖК в форме поли-ЭХС, клетки их гидролизуют; ПНЖК остаются в цитозоле, а от XС клетки избавляются. Растворимость полярного XС в плазме крови низкая ( $\approx 8$  нмоль/л), но ее достаточно, чтобы весь XС апоА-I связал в ЛПВП.

В физиологических условиях в плазме крови большая часть спирта XС – это поли-ЭХС; треть XС – в форме моно-ЭХС – это перенос XС от клеток и часть неэтерифицированного спирта обеспечивает перенос и поглощение клетками НЖК + МЖК + ННЖК, формируя вместе с ФХ монослой полярных липидов на поверхности ТГ в апоВ-100 ЛП. Если клетки не поглощают ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП, накопление в крови ЖК в форме эфиров с глицерином (гипертриглицеридемия – гиперТГ) сочетается с повышением содержания ЖК в форме эфиров со спиртом XС (гиперXС). При этом формируются комбинированные фенотипы (типы) ГЛП. Если клетки не поглощают ЛП, не гидролизуют поли-ЭХС, не освобождают XС в межклеточную среду, XС-ЛПВП снижается. XС-ЛПНП и XС-ЛПВП – это одни и те же молекулы спирта XС, только XС-ЛПНП – до поглощения их клетками, а XС-ЛПВП – после.

Значение холестериновой теории атеросклероза состоит в следующем: она постулирует, что атеросклероз – патология биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии (внешнее питание) и все компоненты атероматозных масс в интима артерий эластического и смешанного типа имеют экзогенное происхождение. В то же время роль XС в формировании ГЛП более скромная по сравнению с таковой глицерина. В мягких, атеротромботических, склонных к разрыву бляшках много НЖК, МЖК и ННЖК в форме ТГ; в плотных не склонных к разрыву бляшках много

ННЖК, ПНЖК в форме поли-ЭХС; липиды ксантом при гиперXС и гиперТГ также разные. В железах внутренней секреции XС является предшественником синтеза стероидных гормонов: глюко- и минералокортикоидов С21, андрогенов С19 и эстрогенов С18. Более века лаборатории клинической биохимии определяют содержание в плазме крови спирта XС; уровень ТГ, точнее уровень спирта глицерина, лаборатории определяют 50 лет.

Ежедневно с пищей *in vivo* поступает около 100 г НЖК + МЖК + ННЖК в форме эфиров глицерина. Большинство их депонированы в жировых депо в форме ТГ; в первую очередь это происходит в филогенетически ранних жировых клетках висцеральной клетчатки, во вторую – в поздних инсулинзависимых адипоцитах подкожных жировых депо. Все количество ЖК апоВ-100 ЛП в форме ТГ переносят к клеткам, обеспечивая активное поглощение их клетками. Перенос ЖК в форме ТГ в десятки раз превосходит то количество ЖК, которые ЛП переносят в форме эфиров с XС; в основном это ПНЖК.

После приема пищи в кровь поступает много ТГ в ЛПОНП. Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП (более 90%) поглощают инсулинзависимые клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; только около 10% линолевых и линоленовых ЛПОНП физиологично превращаются в ЛПНП. При блокаде рецепторного поглощения гепатоцитами ТГ в хиломикронах (ХМ) и ЛПОНП содержание в плазме крови ТГ при ГЛП фенотипа I и V может превысить физиологичное значение в 50–60 раз. Самая большая концентрация XС в плазме крови, которая характерна для ГЛП фенотипа IIa, превышает физиологичный уровень в 5–6 раз. Повышение в крови уровня ТГ после приема пищи при патологии повышается более значительно, чем содержание XС. Биологической и физико-химической особенностью трехатомного глицерина является то, что спиртовые группы в sn-1 и sn-3 (крайние позиции) являются первичными; в sn-2 (средняя) – вторичными. Физико-химические, стерические различия липаз таковы, что панкреатическая липаза в содержимом тонкой кишки и постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) в крови гидролизуют эфирные связи глицерин ↔ ЖК только с первичными спиртовыми группами в sn-1 и sn-3; гидролизовать ЖК в sn-2 панкреатическая липаза не может (рис. 3). В этих условиях энтероциты всасывают ТГ в форме трех частей: двух полярных НЭЖК и 2-моноацилглицерина. Две ЖК связывает липидпереносящий белок альбумин. После всасывания в энтероцитах происходит обратная реакция этерификация ЖК в ТГ; при этом образуются в принципе те же ТГ, которые содержала пища.

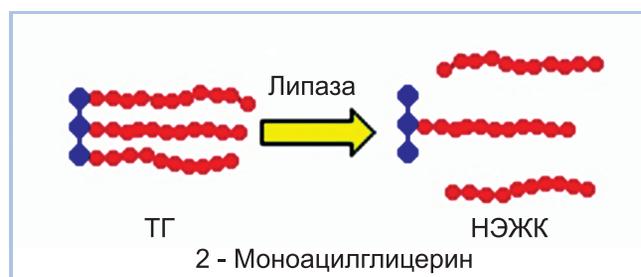


Рис. 3. Гидролиз ТГ при действии панкреатической липазы, постгепариновой и печеночной ЛПЛ – основа классификации ТГ и ЛПОНП.

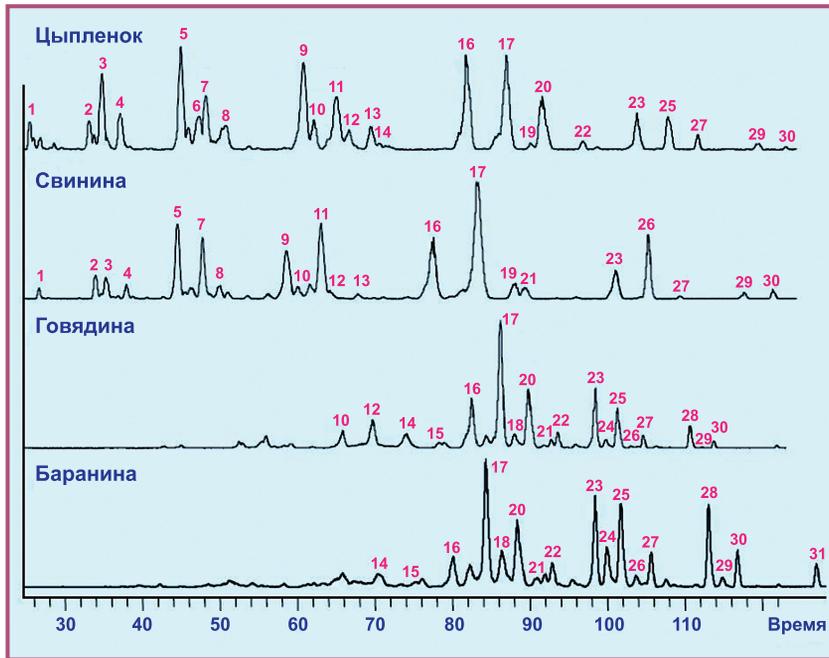


Рис. 4. Хроматограммы индивидуальных ТГ в липидах мяса цыпленка, в свинине, говядине и баранине.  
По горизонтالي – время (в мин).

*Гетерогенность ТГ в ЛПОНП, ЛПНП и биологическая функция трофологии (питания)*

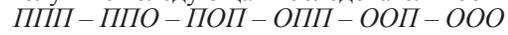
В зависимости от ЖК, этерифицированной в sn-2, ТГ разделяют на пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые. *In vivo* отношение содержания ТГ в ЛП плазмы крови является тем же, что и в животной пище и растительных маслах; такие же ТГ и в цитозоле клеток. Согласно правилу Фишера стерическое расположение цепей ЖК в ТГ таково: две цепи ЖК (sn-1 и sn-3) во фронтальной плоскости направлены в разные стороны; третья ЖК в sn-2 в сагиттальной плоскости направлена вперед или назад. Стерическая, пространственная форма молекулы каждого из ТГ разная. По этой причине мы полагаем, что в гепатоцитах apoB-100 отдельно связывает каждый из ТГ, формируя пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП. При этом пальмитиновые + олеиновые ЛПОНП и линолевые+линоленовые ЛПОНП соотносятся как примерно 10:1.

При гидролизе в крови ТГ в ЛПОНП, образовании кооперативного apoE/B-100-лиганда инсулинзависимые клетки поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем одноименного эндоцитоза; физиологично натошак в плазме крови не бывает пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. После гидролиза части ТГ в линолевые и линоленовые ЛПОНП и при спонтанном (по градиенту гидрофобности) переходе ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП ЛПОНП приобретают гидратированную плотность ЛПНП. Содержание ТГ в тканях животных далеко не одинаково. Основное количество линолевой и линоленовой ННЖК поступает с растительной пищей, растительными маслами. Основное количество ПНЖК поступает с животной пищей: ω-3 Эйкоза и Докоза – с морепродуктами и рыбеом жиром; ω-6 Арахид – с куриными яйцами и свиным салом. Физиологичное поступление ПНЖК в количестве 300–500 мг/сут достаточно, но не оптимально.

Сотня граммов пальмитиновых и олеиновых ТГ, которые необходимы как субстраты для наработки энергии, имеют двойное происхождение: экзогенные ТГ поступают с пищей; эндогенные ТГ клетки синтезируют *in situ de novo* из углеводов пищи, глюкозы. Однако по составу ТГ “мясо мясу – рознь” спектр ТГ порой различен. На рис. 4 приведены хроматограммы индивидуальных ТГ в мясе (скелетных миоцитах) цыпленка, поросенка, в говядине и баранине. В мясе цыпленка и свинине существенно выше содержание линолевых и линоленовых ТГ и меньше уровень Пальм НЖК. В говядине практически отсутствуют линолевые и линоленовые ТГ и велико содержание пальмитиновых и олеиновых ТГ. Казалось бы, ТГ в говядине схожи с таковыми в мясе баранины, однако это не так. В говядине высоко содержание С16:0 Пальм НЖК и пальмитиновых ТГ, а в баранине – С18:0 стеариновой НЖК и стеариновых ТГ. Функционально это различие существенно. Поэтому есть все основания говорить: “Мы то – что мы едим”. Это составляет основу и диетотерапии.

Если мы мысленно расставим все пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости липолиза

при действии постгепариновой ЛПЛ + кофактор apoC-II, получится следующая последовательность:



(пальмитоил- пальмитоил- пальмитат глицерол, пальмитоил- пальмитоил- олеат, пальмитоил-олеил-пальмитат, олеил-пальмитоил-пальмитат, олеил-олеил -пальмитат, олеил-олеил-олеат). Этот спектр включает количественно самые большие формы ТГ, к которым надо добавить меньшее количество стеариновых, линолевых и линоленовых ТГ. Индивидуальных ТГ в плазме крови человека рассчитывается около 45. Однако ЛПОНП не содержат линолевые и линоленовые ТГ, а стеариновые ТГ являются переходными между пальмитиновыми и олеиновыми. На основании результатов исследования лаборатории и данных литературы мы предлагаем в первом приближении рассматривать изменения в спектре форм ТГ как сдвиг вправо и сдвиг влево. При нежелательном сдвиге влево в ЛПОНП возрастает количество пальмитиновых ТГ вплоть до PPP. При желательном сдвиге влево в ЛПОНП возрастает содержание олеиновых ТГ, вплоть до наиболее желательного из них OOO.

Давая физико-химическую характеристику PPP, укажем на температуру плавления, равную 48°C; можно понять, сколь трудно *in vivo* гидролизовать эти ТГ. В противоположность этому температура плавления OOO составляет -15°C; скорость гидролиза OOO в составе ЛПОНП при действии постгепариновой ЛПЛ наиболее высока. Заметим, что разность между температурой плавления PPP и OOO более 60°C; это и определяет различия в скорости (кинетике) гидролиза индивидуальных ТГ. В приведенной последовательности температура плавления ТГ изменяется примерно на 10°C; в такой же мере, можно полагать, понижается и константа скорости гидролиза в крови ТГ в составе apoB-100 ЛП при действии постгепариновой ЛПЛ + apoC-II.

*Последовательное становление в филогенезе функции ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП; роль инсулина и apoE*

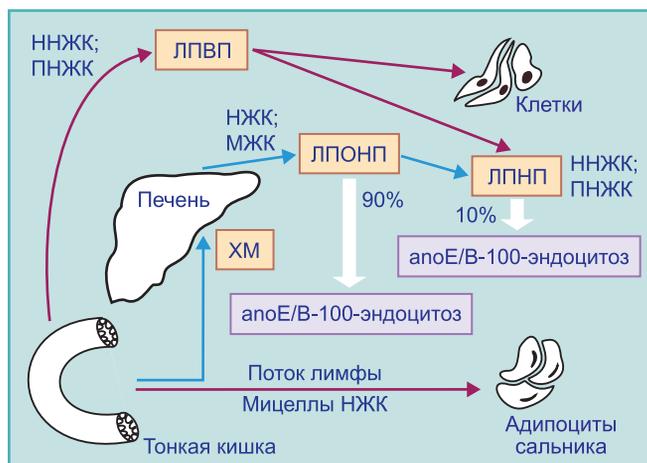


Рис. 5. Третий в филогенезе этап переноса НЖК+МЖК в форме неполярных ТГ в ЛПОНП и поглощение их скелетными миоцитами путем apoE/B-100-рецепторного эндоцитоза.

На ступенях филогенеза за сотни миллионов лет система ЛП – перенос в межклеточной среде и поглощение клетками ЖК претерпела три качественных этапа: первый – становление функции ЛПВП; второй – становление функции ЛПНП; третий, менее устоявшийся, менее стабильный, инсулинзависимый, – становление функции ЛПОНП. Большинство проблем в липидологии связано с афизиологичными изменениями, которые развиваются на уровне третьего, инсулинзависимого этапа. Способность филогенетически раннего apoA-I связывать только полярные липиды низкая; apoA-I структурирует ФЛ подобно тому, как это происходит в мембране; в ЛПВП всегда немного липидов. Из липидов ЛПВП клетки поглощают все ЖК – НЖК, МЖК, ННЖК и ПНЖК пассивно, путем переэтерификации между полярными липидами ЛПВП и полярными ФЛ плазматической мембраны клеток. В филогенезе по мере совершенствования организмов пассивного поглощения ЖК для клеток стало явно недостаточно. Поэтому в паракринных сообществах клеток у ранних многоклеточных произошло формирование активного, рецепторного поглощения ЖК, кроме того, отработаны иные, более производительные способы доставки ЖК к клеткам в форме неполярных липидов.

В новом классе ЛП – ЛПНП: apoB-100 связывает в десятки раз больше липидов; это не полярные ФЛ, а неполярные ННЖК и ПНЖК в форме ТГ и поли-ЭХС; их поглощают клетки путем apoB-100-активного рецепторного эндоцитоза. Функция спиртов (глицерин и ХС) осталась прежней; они формируют из полярных липидов неполярные эфиры спиртов глицерина и ХС. На ранних ступенях филогенеза в ЛПНП содержание НЖК+МЖК и ННЖК+ПНЖК было сходным; такое отношение содержания ЖК характерно для жизни в Мировом океане.

Более поздно в филогенезе при становлении биологической функции локомоции (движение при сокращении поперечнополосатых миоцитов) существенно выросла потребность в НЖК+МЖК как субстрате для окисления в митохондриях, синтеза АТФ. Она стала превышать возможности ЛПНП; это обусловило на ступенях филогенеза формирование третьего этапа переноса к клеткам ЖК. Сформировался иной, последний в филогенезе класс ЛПОНП; они стали переносить к клеткам в основном НЖК + МЖК субстраты для наработки энер-

гии. Инициаторами образования ЛПОНП стали: становление биологической функции локомоции (миграции и перелеты в поисках пищи); функция инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции; формирование пула инсулинзависимых клеток (скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты подкожной жировой ткани, перипортальные гепатоциты, макрофаги Купфера); синтез нового, филогенетически позднего apo – apoE.

Для реализации биологической функции локомоции, векторного переноса НЖК + МЖК к инсулинзависимым клеткам, окисления в митохондриях инсулин на ступенях филогенеза инициировал образование в гепатоцитах ЛПОНП. Это самый производительный переносчик ТГ с наиболее низкой гидратированной плотностью. Клетки стали поглощать ЛПОНП активно, путем apoE/B-100-эндоцитоза (рис. 5). В филогенезе клетки последовательно сформировали несколько вариантов активного поглощений ЛП: рецепторное поглощение всех ЖК путем apoB-100-эндоцитоза в ЛПНП; поглощение НЖК + МЖК + ННЖК) в ХМ apoE/B-48-эндоцитозом; поглощение ННЖК + ПНЖК в ЛПВП путем apoE/A-I-рецепторного эндоцитоза; поглощение НЖК + МЖК в ЛПОНП путем apoE/B-100-эндоцитоза.

Формирование на поздних ступенях филогенеза биологической функции локомоции привело к тому, что основное количество ЖК в пище клетки стали использовать для обеспечения интенсивной физической активности. Если внимательно рассмотреть, в каком количестве ЛП переносят в межклеточной среде все ЖК, которые клетки используют в реализации биологических функций *in vivo*, получится следующее:

НЖК + МЖК в ЛПОНП – количество, кратное приблизительно 100;

ЭС ННЖК в ЛПНП – количество, кратное приблизительно 10;

ЭС ПНЖК в ЛПВП и ЛПНП – количество, кратное приблизительно 1.

После приема пищи и при гиперТГ содержание в плазме крови пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП физиологично в 10–15 раз больше, чем уровень линолевых + линоленовых ЛПНП. В этих условиях даже небольшое нарушение гидролиза Пальм ТГ в одноименных ЛПОНП приведет к тому, что вся информация о ЛПНП, ХС-ЛПНП будет искажена. И чем больше пальмитиновых ТГ будет содержать пища и ЛПОНП, тем менее достоверным окажется тест ХС-ЛПНП, давая афизиологичное завышение.

Пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в плазме крови физиологично не превращаются в ЛПНП; все ЛПОНП после формирования лигандов поглощают инсулинзависимые клетки. Все они имеют на мембране рецепторы к инсулину и apoE/B-100-рецепторы для ЛПОНП. Только линолевые и линоленовые ЛПОНП медленно, в течение суток, превращаются в одноименные ЛПНП. Вместе с тем кардиологи и клинические биохимики по-прежнему считают, что все ЛПОНП становятся ЛПНП (рис. 6) и что перенос и поглощение клетками ЖК не реализованы тремя филогенетическими объединенными путями, а закольцованы воедино. И, пока наши представления будут таковыми, обоснованной профилактики атеросклероза у нас не будет.

*Аналитическая недостоверность определения и диагностическое значение ХС-ЛПНП*

С позиций филогенетической теории общей патологии из изложенного выше следует следующее. 1. ЛПНП и ЛПОНП – филогенетически и функционально разные

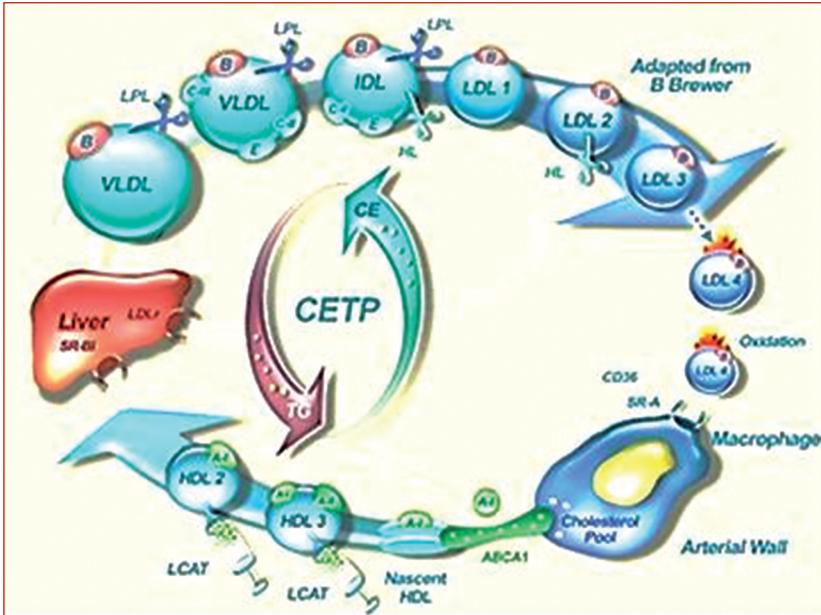


Рис. 6. Превращение ЛПОНП (VLDL) в ЛПНП (LDL) происходит *in vivo* в малой мере; основную массу ЛПОНП поглощают инсулинзависимые клетки, в ЛПНП они не превращаются.

CETP – БПЭХ; LCAT – лецитинхолестерин ацилтрансфераза.

ЛП; все превращения ЛПНП в филогенезе сформировались ранее инсулина; гормон действия на ЛПНП не оказывает. Инсулин не может прямо влиять на перенос в ЛПНП и поглощение клетками ННЖК и ПНЖК. В отличие от ЛПНП поглощение гепатоцитами ХМ и ЛПОНП инсулинзависимыми клетками регулирует инсулин; формирование в гепатоцитах эндогенной пальмитиновых и олеиновых ТГ – тоже; все НЖК+МЖК в ЛПОНП поглощают клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. В силу этого синдром резистентности к инсулину является наиболее частой причиной гиперТГ.

2. В силу филогенетического различия пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, которые составляют около 90% всего количества, не превращаются в ЛПНП. Физиологично только линолевые и линоленовые ЛПОНП, что меньше 10% всех ЛПОНП, превращаются в ЛПНП. В течение 5–6 ч после секреции гепатоцитами в кровь пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП постгепариновая ЛПЛ + апоС-II гидролизует физиологичное избыточное количество ТГ. Ассоциация апоВ-100 с оптимальным количеством ТГ инициирует формирование активной конформации апоВ-100 и апоЕ/В-100 кооперативного лиганда. Далее инсулинзависимые клетки поглощают все пальмитиновые и олеиновые лигандные ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза. Физиологично через 5–6 ч после еды в крови нет ЛПОНП, которые содержат пальмитиновые и олеиновые экзогенные ТГ.

3. Среди параметров ЛП ХС-ЛПНП является наиболее стабильным. Количество формируемых гепатоцитами линолевых и линоленовых ЛПОНП является субстратзависимым и меняется мало. Различие ХС-ЛПНП определено содержанием в пище главным образом растительных масел. Превращение линолевых и линоленовых ЛПОНП в ЛПНП в крови происходит медленно, в течение суток. Его инициируют активность печеночной ЛПЛ + кофактор апоС-III; они удаляют из ассоциации с апоВ-100 физиологично избыточное количество ТГ. Однако основное значение при образовании линолевых

и линоленовых ЛПНП имеет переход из ЛПВП поли-ЭХС; его инициирует белок, переносящий эфиры ХС (БПЭХ). Размеры молекулы поли-ЭХС на 1/3 меньше ТГ, а гидратированная плотность больше. При замещении в ЛПОНП ТГ на поли-ЭХС размер ЛПОНП становится меньше, их плотность увеличивается, и они медленно превращаются в линолевые и линоленовые ЛПНП.

В тройственном ассоциате ЛПОНП+ЛПВП+БПЭХ более гидрофобные поли-ЭХС из ЛПВП переходят в линолевые и линоленовые ЛПОНП; физиологично скорость перехода поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПОНП низкая. Ее определяют медленное образование в ЛПВП поли-ЭХС; реакцию катализирует аминоФЛ ХЛ ацилтрансфераза. Если после приема пищи клетки поглощают из крови все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП в течение 5–6 ч, то превращение линолевых и линоленовых ЛПОНП в ЛПНП занимает сутки и более.

4. В физиологичных условиях величина ХС-ЛПНП определена количеством в пище линолевой и линоленовой ННЖК в форме ТГ. Эквивольная замена подсолнечного, рапсового, кукурузного, хлопкового, льняного масла на оливковое понижает уровень ХС-ЛПНП. Такое же действие оказывает и повышение в пище содержания  $\omega$ -3 Эйкоза, Докоза и  $\omega$ -6 Арахид. При этом большее количество ПНЖК в форме поли-ЭХС переходит из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП. Они формируют активную конформацию апоВ-100, образование лиганда и поглощение лигандных ЛПНП клетками путем апоВ-100-эндоцитоза. Уменьшение количества животной пищи, замена на углеводы снижает уровень ХС-ЛПНП.

5. Точно определить концентрацию ХС-ЛПНП в плазме крови можно при физиологичном уровне ТГ. Если в плазме крови содержание ТГ выше 2 ммоль/л, мы всегда получим завышение содержания ХС-ЛПНП по причине того, что будет определена сумма ХС-ЛПНП + ХС-пальмитиновых ЛПНП. Поскольку гепатоциты секретируют пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП в 10–15 раз больше, чем линолевых и линоленовых, нарушение поглощения клетками всего нескольких процентов пальмитиновых ЛПОНП, формирование пальмитиновых ЛПНП достоверно повысят уровень ХС-ЛПНП.

6. Гепатоциты секретируют ЛПОНП с неактивной конформацией апоВ-100 и отсутствием на поверхности лиганда. Все ЛПОНП при секреции функционально перегружены ТГ; все они являются прелигандными – безлигандными. Активная конформация белка не бывает ни начальной, ни конечной; она всегда промежуточная и динамичная. Клетки поглотят пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП только после того, как сформируются апоЕ/В-100 лиганды, которые клетки свяжут одноименными рецепторами. Прелигандные (безлигандные) ЛП клетки поглощать не могут.

7. Для формирования лиганда в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП постгепариновая ЛПЛ + кофактор апоС-II активируют гидролиз ТГ, связанных с апоВ-100. После гидролиза НЭЖК связывает АЛБ; 2-моноацилглицерин спонтанно (при действии БПЭХ) переходит в ЛПВП. Когда в ассоциации с апоВ-100 остается оптимальное количество ТГ, апоВ-100 прини-

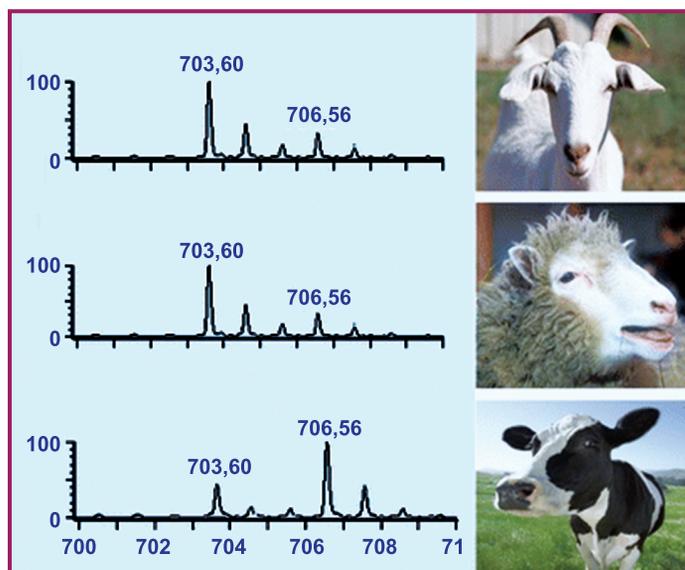


Рис. 7. Различие содержания Пальм НЖК (пик 706,56 на хроматограмме) в молоке козы, овцы и коровы.

В молоке коровы содержание Пальм НЖК в несколько раз выше.

мает активную конформацию и выставляет на поверхность кооперативный апоЕ/В-100-лиганд. Активную конформацию апоВ-100 именуют как деформированный бислой белок-липид. Связывая лиганды апоЕ/В-100-рецепторами, инсулинзависимые клетки поглощают олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП. После первого этапа гидролиза в крови остаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП.

8. В линолевых и линоленовых ЛПОНП иной фермент печеночная ЛПЛ + апоС-III гидролизуют избыток ТГ. Замещение в ассоциации с апоВ-100 линолевых и линоленовых ТГ на более гидрофобные, меньшие поли-ЭХС инициирует активную конформацию апоВ-100 и одноименного лиганда. Активную конформацию апоВ-100 в ЛПНП именуют как белковая глобула с липидами внутри. Большинство клеток *in vivo* поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП с ННЖК и ПНЖК путем апоВ-100-эндоцитоза.

9. Чем выше отношение олеиновая МЖК/Пальм НЖК, отношение олеиновые/пальмитиновые ТГ и олеиновые/пальмитиновые ЛПОНП в плазме крови, тем ниже уровень ХС-ЛПНП, а гиперТГ менее выражена и более короткая. Из последовательности индивидуальных пальмитиновых и олеиновых ТГ, которая приведена выше, можно понять, что чем более выражен сдвиг влево, в сторону более насыщенных ТГ, вплоть до ППП, тем выше уровень ХС-ЛПНП. И, наоборот, чем более выражен сдвиг вправо, с преобладанием олеиновых ТГ, вплоть до ООО, тем менее значительной и длительности будут гиперТГ и уровень ХС-ЛПНП. Короче говоря, чем больше Пальм НЖК в пище, тем более высок уровень ХС-ЛПНП. Каковы же механизмы, которые определяют столь важное для диагностики взаимоотношение содержания в пище Пальм НЖК и ХС-ЛПНП?

10. Если гепатоциты синтезируют больше олеиновых ЛПОНП, все процессы в ЛП протекают физиологично; при активном гидролизе и оптимальном количестве ТГ в ассоциации с апоВ-100 апо принимает активную конформацию и формирует апоЕ/В-100-лиганд. Связывая его апоЕ/В-100-рецепторами на плазматической мембра-

не, инсулинзависимые клетки поглощают олеиновые и пальмитиновые ЛПОНП; в крови при этом остаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Если гепатоциты секретируют в кровь преимущественно пальмитиновые ЛПОНП, в которых доминируют ППП и ППО и олеиновые ТГ как ПОП, то это неоптимальный субстрат для постгепариновой ЛПЛ+ кофактор апоС-III. Гидролиз пальмитиновых ТГ происходит с низкой константой скорости реакции; избыток связанных апоВ-100-ТГ не уменьшается, апо не может принять активную конформацию, сформировать апоЕ/В-100-лиганд. Безлигандные ЛПОНП клетки физиологично поглощать не могут. В крови остаются пальмитиновые ЛПОНП.

Через 5–6 ч после приема пищи в крови физиологично остаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП, а афизиологично – еще и пальмитиновые ЛПОНП. Количество последнее определено высоким содержанием в пище Пальм НЖК (рис. 7) и резистентностью к действию *in vivo* инсулина. Если при высоких значениях ХС-ЛПНП в плазме крови повышено содержание ТГ, вне сомнения, это нефизиологичный ХС-ЛПНП, ПНЖК в форме поли-ЭХС. Это незтерифицированный ХС монослой пальмитиновых ЛПОНП с гидратированной плотностью ЛПНП. Физиологичным ХС-ЛПНП может быть только при нормотриглицеридемии. Таким образом, содержание ХС-ЛПНП определяют секрета гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП; синтез гепатоцитами пальмитиновых ТГ; количество экзогенной Пальм н-ЖК или избыточный синтез Пальм НЖК из глюкозы *in situ de novo* при синдроме резистентности к инсулину. При рассмотрении тактики лечения смешанной ГЛП внимание в первую очередь надо уделить снижению уровня ТГ; в большинстве случаев снижение содержания ХС-ЛПНП последует за снижением уровня ТГ. Если у пациента гиперТГ сочетается с выраженной гипергликемией, рационально отследить вначале понижение уровня ТГ.

11. Если апоВ-100 не принимает активную конформацию и не формирует апоЕ/В-100-лиганд, пальмитиновые ЛПОНП длительно циркулируют в крови. При этом поли-ЭХС из ЛПВП переходят не только в линолевые и линоленовые ЛПОНП, но и в пальмитиновые ЛПОНП. Их содержание в крови может быть существенно больше, чем содержание физиологичных линолевых и линоленовых ЛПОНП, и гидратированная плотность пальмитиновых ЛПОНП сравнивается с таковой ЛПНП. Афизиологичные пальмитиновые ЛПНП не формируют апоВ-100-лиганд; гидролиз в них ТГ при действии печеночной ЛПЛ + апоС-III продолжается. В результате пальмитиновые ЛПОНП превращаются в малые, плотные, атерогенные пальмитиновые ЛПНП. Определить их содержание в плазме крови можно методом ядерной магнитной резонансной спектроскопии; который позволяет разделить ЛПНП на четыре субкласса разного размера и гидратированной плотности (рис. 8).

Пальмитиновые ЛПНП-4 – самые плотные по причине длительной циркуляции в крови, с самым низким уровнем ТГ и высоким содержанием поли-ЭХС. Пальмитиновые ЛПНП-4 и самые малые, поскольку из всех ТГ наименьшие ППП, трипальмитат. Их могут поглотить только оседлые макрофаги в пуле сбора и утилизации биологического мусора из внутрисосудистой среды, который локализован в интиму артерий эластического типа.

Клетки эндотелия переносят ЛПНП-4 в интиму артерий эластического типа при реализации биологи-

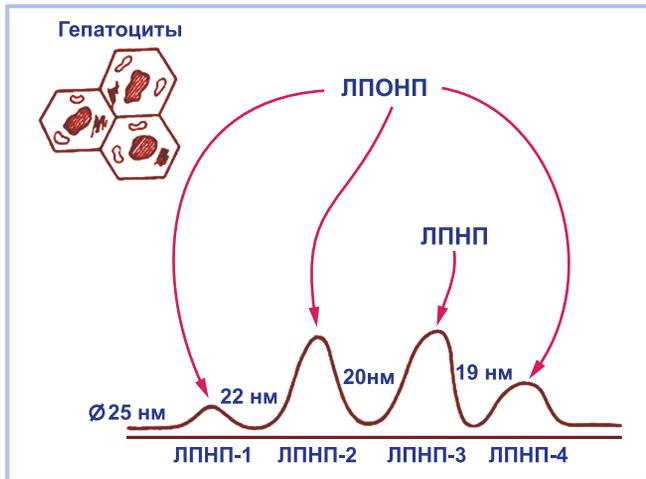


Рис. 8. Разделение ЛПНП методом ядерной магнитной резонансной спектроскопии.

ЛПНП-1 – олеиновые ЛПОНП, фенотип E2/E2 apoE; ЛПНП-2 – комбинационная ГЛП с ТГ – ПОП и ПОО; ЛПНП-3 – физиологические линолевые и линоленовые ЛПНП; ЛПНП-4 – малые, плотные, атерогенные пальмитиновые ЛПНП с ТГ – ППО и ППП. ЯМР – спектр субфракций ЛПНП.

ческой реакции трансцитоза. Далее линолевые, линоленовые и ЭС ПНЖК поглощают оседлые макрофаги, формируют пенные клетки. Затем они гибнут по типу некроза, и формируется поражение интимы эластических артерий по типу атероматоза. Безлигандные пальмитиновые ЛПНП при длительном пребывании в крови модифицируют те химически активные агенты, концентрация которых в крови повышена. Однако все это происходит в следующей последовательности: избыточное количество в ЛПОНП Пальм НЖК и пальмитиновых ТГ; отсутствие apoB-100-лиганда; афизиологично длительное пребывание ЛП в крови; повышение концентрации химически активного агента; формирование модифицированных ЛПНП. При физиологических параметрах, физиологично коротком времени пребывания ЛПНП в крови и нормальном формировании лигандов модификация ЛП не происходит. Основной причиной формирования модифицированных ЛПНП является афизиологично длительное пребывание ЛПНП в кровотоке и повышение содержания химического модификатора.

ЛПНП-3 – это физиологичные линолевые и линоленовые ЛПНП. Если из ЛПНП-4 оседлые макрофаги в интима артерий эластического типа формируют поражение по типу атероматоза, то безлигандные ЛПНП-1 и ЛПНП-2 являются субстратами, из которых оседлые макрофаги формируют поражение интимы артерий по типу атеротромбоза с формированием мягких, богатых ТГ, склонных к разрыву бляшек. Атеросклероз – синдром внутриклеточного дефицита ЭС ПНЖК; в этом афизиологичном процессе *in vivo* участвуют многие клетки, которые длительно испытывают дефицит ЭС ПНЖК, недостаток аминоФЛ и физиологичных эйкозаноидов. Наиболее частая причина этого – не алиментарный дефицит в пище ЭС ПНЖК, а инициированное избытком Пальм НЖК, пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП нарушение биодоступности ПНЖК для клеток. Атероматоз формируют оседлые макрофаги в пуле рыхлой соединительной ткани, которые перегружены ЭС ПНЖК, в первую очередь это ЛПНП-4.

Макрофаги, будучи филогенетически ранними клетками, на плазматической мембране не имеют apoB-100-рецепторов и в их лизосомах нет кислых гидролаз, которые могут гидролизовать поли-ЭХС. Эти филогенетические особенности ранних макрофагов вместе с превышением физиологичного уровня для Пальм НЖК в составе ТГ в ЛПОНП и являются условием развития атероматоза и его локализации. Атеросклероз – это патология ЖК, в первую очередь избыточного содержания *in vivo* экзогенной или эндогенной Пальм НЖК. Этот избыток нарушает *in vivo* биодоступность ПНЖК для всех клеток, которые имеют на мембране apoB-100-рецепторы и для которых их поглощение является обязательным условием физиологичного метаболизма.

*Спирты глицерин, ХС и единый алгоритм диагностики ГЛП*

Когда кардиологи, гепатологи, эндокринологи и клинические химики оценивают перенос в ЛП и поглощение клетками ЖК, выясняют патогенез ГЛП, внимание в первую очередь обращают на содержание ХС и ХС-ЛПНП. С позиций физиологии и метаболизма, становления в филогенезе переноса в межклеточной среде ЖК и поглощения ЛП клетками основополагающим тестом в диагностике ГЛП является определение содержания в плазме крови ТГ, спирта глицерина. Уровень общего ХС и ХС-ЛПНП имеет самостоятельное диагностическое значение только при физиологичном уровне ТГ. Высокие значения ХС в плазме крови при нормальном (пониженном) уровне ТГ – это семейная гомо-, гетерозиготная гиперХС.

Неэтерифицированный спирт ХС является компонентом полярного монослоя из ФХ, который покрывает неполярные ТГ в ЛПОНП при их секреции в кровь. Отношение ФЛ/ХС в полярном монослое составляет в среднем 3:1. Этот специфичный транспортный пул ХС синтезируют гепатоциты. Небольшая часть неэтерифицированного ХС из ЛПОНП при гидролизе ТГ переходит в ЛПВП; основную часть этого ХС поглощают клетки в лигандных ЛПОНП путем apoE/B-100. ХС-ЛПОНП не становится ХС-ЛПНП. Физиологично пул ХС в плазме крови складывается из небольшого пула неэтерифицированного ХС линолевых и линоленовых ЛПОНП и ПНЖК в форме поли-ЭХС, которые переходят из ЛПВП при действии БПЭХ. Физиологично ХС-ЛПНП стабилен; он определен содержанием в пище линолевой, линоленовой ПНЖК и ПНЖК. Каковы же причины повышения уровня ХС-ЛПНП?

Наиболее часто причиной повышения в плазме крови содержания ХС-ЛПНП является увеличение доли длительно циркулирующих, афизиологичных пальмитиновых ЛПНП. Именно Пальм НЖК и одноименные ТГ выражено понижают биодоступность ПНЖК для клеток, делая невозможным формирование apoB-100-лиганда. Высокий ХС-ЛПНП – это чаще всего производное от концентрации в плазме крови Пальм НЖК, этерифицированной со спиртом глицерином в ТГ. Если филогенетически, физиологично содержание Пальм НЖК в пище не должно превышать 15% всего количества ЖК, то при питании в учреждениях fast food количество Пальм НЖК может превысить 60% всех ЖК.

На ступенях филогенеза столь значительного повышения в пище содержания Пальм НЖК не происходило; организм справляться с такой ситуацией не умеет. У мужчин не бывает повышения уровня ТГ без того, чтобы одновременно возросла концентрация ХС-ЛПНП; понижение содержания ТГ всегда понизит и уровень ХС-ЛПНП. При диагностике и мониторинге ГЛП

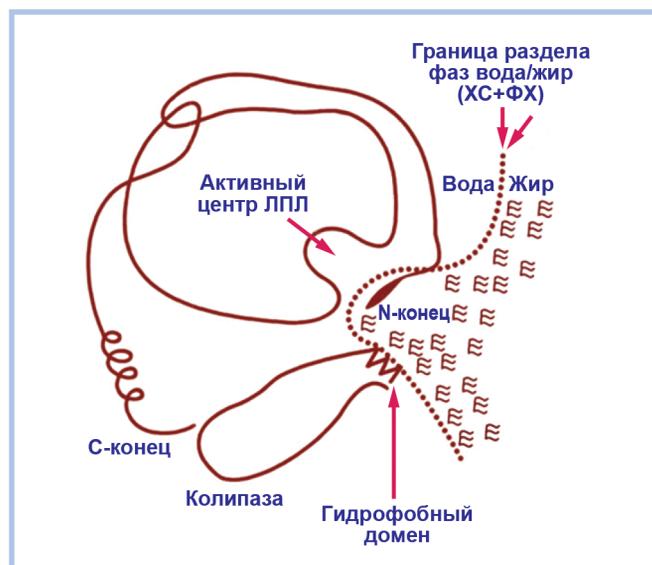


Рис. 9. Монослой ФХ+ХС на разделе фаз липаза: субстрат ограничивает доступность ТГ для гидролиза; чем меньше в нем ХС, тем активнее липолиз, формирование апоЕ/В-100-лиганда и поглощение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП клетками. Е -- молекулы триглицеридов.

при терапии внимание целесообразно в первую очередь сосредоточить на содержании ТГ. Они первыми *in vivo* реагируют на нарушение физиологичной диеты, избыточное содержание в пище Пальм НЖК и усиление ее синтеза *in situ* de novo из глюкозы при синдроме резистентности к инсулину. Величина ХС-ЛПНП – это производное от концентрации ТГ. Примером этого является действие статинов.

*Механизмы гиполипидемического, гипотриглицеридемического действия статинов*

Для авторов тысяч статей, которые описывают клиническое применение статинов, сакроментальной фразы «статины ингибируют синтез ХС» оказывается достаточно для понимания всего. Вместе с тем эта фраза мало что проясняет: в каких клетках, какой пул ХС ингибируют статины, на каком уровне регуляции это происходит, каковы механизмы ингибирования, почему так выражено понижается содержание в плазме крови ТГ при действии статинов? Если статины ингибируют синтез ХС, то всем, видимо, «понятно», почему содержание ХС-ЛПНП снижается. На самом деле все происходит по-иному.

В течение ряда лет японские исследователи выделяли статины из розовой плесени в надежде получить новый антибиотик, но это им не удалось. Интерес к стагинам ослаб; в то же время исследователи в США обратили внимание на выраженное гипохолестеринемическое действие препарата; миксклерон стали использовать в лечении ГЛП. Стагины одновременно снижают в плазме крови содержание общего ХС (неэтерифицированный ХС + ЭХС), ТГ и ХС-ЛПНП; статины, действительно, ингибируют синтез ХС в гепатоцитах. В эндокринных железах ХС – предшественник синтеза С21 глюко- и минералокортикоидов, ХС – исходный субстрат для синтеза андрогенов С19 и эстрогенов С18 в тестикулах и яичниках; в гепатоцитах из ХС осуществлен синтез желчных кислот. Вместе с тем некоторые пулы ХС сформировались далеко не на ранних ступенях филогенеза; таков

пул ХС-ЛПОНП. При секреции гепатоцитами ЛПОНП содержат только неэтерифицированный ХС в полярном монослое поверх массы неполярных ТГ.

Если кормить крыс только глюкозой, гепатоциты, как и на обычной диете, будут синтезировать ТГ, формировать и секретировать ЛПОНП, которые содержат неэтерифицированный ХС. Результаты экспериментов с мечеными субстратами показали, что транспортный пул ХС-ЛПОНП гепатоциты синтезируют *in situ* de novo из ацетата. Этот филогенетически поздний небольшой пул ХС предназначен для формирования полярного монослоя (ФЛ+ХС) на поверхности массы неполярных ТГ в ЛПОНП. После секреции в кровотока с ЛПОНП связываются постгепариновая ЛПЛ + кофактор апоС-II и происходит гидролиз избытка ТГ, которые связаны с апоВ-100. При уменьшении пула ТГ в ассоциации с апоВ-100 происходит формирование активной конформации апо и выставление на поверхность ЛПОНП апоВ-100-лиганда.

Гидролиз ТГ в ЛПОНП проходит в сложных условиях – на границе раздела фаз: выражены гидрофобные ТГ и гидрофильная (водная) среда плазмы крови. При этом субстрат гидролиза расположен в ЛПОНП в массе ТГ, липаза и ее кофактор находятся в водной среде; между ними на границе фаз располагается монослой полярных ФЛ+ХС (рис. 9). Чем больше ХС содержит монослой, ниже его проницаемость, тем менее доступным для гидролиза липазой оказываются ТГ.

Действие статинов, ингибирование ими синтеза специфического пула ХС в ЛПОНП снижает содержание ХС в монослое на ТГ. Это увеличивает биодоступность ТГ – субстрата для действия липазы, активируя гидролиз ТГ в ЛПОНП и ЛПНП. Это меняет представления о действии статинов; в отличие от фразы «ингибирует синтез ХС» препараты действуют следующим образом.

1. Стагины ингибируют в гепатоцитах синтез специфического небольшого транспортного пула ХС; он предназначен для переноса к клеткам НЖК, МЖК и ННЖК в форме ТГ в апоВ-100-ЛП. Монослой ФХ + неэтерифицированный спирт ХС покрывает неполярную массу ТГ при секреции пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП в гидратированную среду кровотока.

2. Снижают содержание ХС в полярном монослое ЛПОНП, увеличивают биодоступность ТГ для гидролиза постгепариновой ЛПЛ + апоС-II; это выражено ускоряет гидролиз ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП.

3. Когда содержание ТГ в ассоциации с апоВ-100 становится оптимальным, апоВ-100 изменяет конформацию, формирует и выставляет на поверхность ЛПОНП апоЕ/В-100-лиганд.

4. Связывая лиганд апоЕ/В-100-рецепторами, инсулинзависимые клетки поглощают ЛПОНП; в первые 2 нед приема статины выражено понижают содержание в плазме крови ТГ и неэтерифицированного спирта ХС.

5. Когда в крови не остается пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и содержание ТГ нормализуется, ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП переходят в линолевые и линоленовые ЛПОНП. Будучи более гидрофобными, эфиры ПНЖК вытесняют ТГ из связи с апоВ-100, ускоряют гидролиз и превращение линолевых и линоленовых ЛПОНП в одноименные ЛПНП.

6. Стагины и в ЛПНП увеличивают биодоступность линолевых и линоленовых ТГ для гидролиза печеночной ЛПЛ + апоС-III. Как в ЛПОНП, так и в ЛПНП статины активируют гидролиз ТГ. Когда в связи с апоВ-100 оста-

нется оптимальное количество ТГ, апоВ-100 изменяет конформацию (стерическую, пространственную форму) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Далее большинство инсулиннезависимых клеток, используя апоВ-100-рецепторы, поглощают ЛПНП. Это приводит к длительному понижению содержания ХС в плазме крови, в том числе и уровня ХС-ЛПНП.

7. Пропорционально усилению поглощения клетками ЛПОНП и ЛПНП, гидролизу в них поли-ЭХС, выведению ХС в межклеточную среду и связыванию апоА-I+ФХ в плазме крови повышается уровень ХС-ЛПВП. Подобное действие статинов изложено впервые. Действие препаратов биологически обоснованно и соответствует влиянию иных гиполипидемических препаратов.

Рассмотрение действия статинов с позиций филогенетической теории общей патологии позволяет клиническим биохимикам и липидологам понять, что все гиполипидемические препараты действуют по единому алгоритму. Все они, реализуя разные механизмы, активируют рецепторное поглощение клетками НЖК+МЖК в ЛПОНП и ПНЖК в ЛПНП. Можно изложить конкретные механизмы действия статинов, фибратов, глитазонов, эссенциальных  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, пробуккола, никотиновой и  $\alpha$ -липоевой ЖК, блокаторов БПЭХ и панкреатической липазы тонкой кишки. Действие всех гиполипидемических препаратов и гиполипидемическую терапию объединяет то, что все они в конце концов нормализуют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

Не сами статины проявляют плеiotропное действие; это позитивное, физиологичное действие реализуют эссенциальные ПНЖК, которые статины помогают клеткам физиологично и в достаточном количестве поглощать. Восстановление поглощения клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП нормализует содержание ТГ, понижает уровень ХС-ЛПНП и увеличивает количество ХС-ЛПВП. Нормализация поглощения клетками линолевых и линоленовых ЛПНП понижает уровень ХС-ЛПНП и повышает содержание ХС-ЛПВП. Различие диагностического значения содержания ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП состоит в том, что повышение двух первых тестов отражает нарушение поглощения клетками апоВ-48, апоВ-100-ЛП и развитие ГЛП. Повышение ХС-ЛПВП отражает активацию поглощения клетками ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. ХС-ЛПОНП+ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП – это одни и те же молекулы спирта ХС, только до того, как их поглотят клетки в ХМ, ЛПОНП и ЛПНП, и после поглощения клетками (ХС-ЛПВП).

Действие гиполипидемических препаратов и восстановление поглощения клетками ПНЖК – основа профилактики атеросклероза. Основу патогенеза атеросклероза составляет функциональный длительный дефицит в клетках  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 эссенциальных ПНЖК. Дефицит длиной в жизнь развивается у пациентов при структурно обусловленной блокаде поглощения клетками ПНЖК при семейной гиперХС, ГЛП фенотипа II, при гомо- или гетерозиготной мутации апоВ-100-рецептор-нуль. У крыс, которые поглощают ПНЖК не через апоВ-100-рецепторы, а филогенетически более поздним путем апоЕ/А-I-рецепторного эндоцитоза в форме поли-ЭХС, но в составе ЛПВП, атеросклероз на модели экзогенной гиперХС можно быстро смоделировать при выбивании гена апоЕ. В условиях длительного дефицита в клетках  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК синтез биологически активных эйкозаноидов (простаглинды, тромбоксаны и лейкотриены, а также аминокислоты) происходит из экзогенной

$\omega$ -6 С20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ННЖК или из эндогенной  $\omega$ -9 С 20:3 мидовой ННЖК.

Среди симптомов синдрома атеросклероза клинически наиболее значимым является атероматоз – деструктивно-воспалительное поражение интимы артерий эластического типа. Все ПНЖК, которые не могут поглотить клетки в ЛПНП при отсутствии апоВ-100-лиганда, становятся в крови биологическим мусором. Клетки моноцита эндотелия, реализуя биологическую функцию эндоэкологии (поддержание чистоты межклеточной среды *in vivo*), биологическую функцию эндоэкологии, выносят безлигандные ЛП в интиму артерий, реализуя биологическую реакцию транцитоза и гидравлического давления. Интима артерий эластического типа – это место сбора и утилизации разнообразного биологического мусора из локального пула внутрисосудистой среды. Оседлые макрофаги интимы артерий начали функционировать на самых ранних ступенях филогенеза и гидролизовать неполярные поли-ЭХС они не могут. Все ПНЖК и ННЖК при их утилизации оседлые макрофаги превращают только в атероматозные массы, отлагая их в интиму; так формируется поражение интимы эластических артерий по типу атероматоза (без разрыва мягких бляшек) и атеротромбоза (с разрывом).

Особую роль в переносе к клеткам ЛП и поглощении ими всех ЖК на разных, но не ранних ступенях филогенеза исполняет апоЕ. Спецификой небольшого апоЕ является наличие в структуре специфического домена, который реализует не характерное для всех апо взаимодействие белок:липид, а физико-химическое взаимодействие белок:белок. АпоЕ функционально взаимодействует с филогенетически более ранними апо. Согласно филогенетической теории общей патологии, апоЕ помогает филогенетически ранним липидпереносящим (стационарным) апо адаптировать их функцию на более поздних ступенях филогенеза и формировать кооперативный домен лиганд в разных классах ЛП. Ранее эти апо не формировали лиганд, поскольку клетки активно ЛП еще не поглощали. АпоЕ, мы полагаем, на более поздних ступенях филогенеза осуществляет модернизацию (реактивацию) филогенетически ранних апо. У нас есть основание считать, что если свободный апоЕ – это динамичный апо, то при физико-химическом взаимодействии с иными апо и в роли лиганда, он становится стационарным апоЕ, который поглощают клетки в составе ЛП.

АпоЕ в ассоциации с иными апо формирует апоЕ/В-48-лиганд для поглощения гепатоцитами НЖК + МЖК в составе ХМ; апоЕ/А-I-лиганд для поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП; апоЕ/В-100-лиганд для поглощения НЖК+МЖК в форме ТГ в ЛПОНП. Одновременно клетки начинают синтез и выставляют на мембрану рецепторы для лигандов. При избытке в пище ЛПОНП пальмитиновой НЖК, одноименных ТГ и блокаде биологической доступности для клеток ПНЖК содержание апоЕ при его определении иммунохимическими методами повышается как в апоВ-100-ЛПОНП, так и в апоА-I-ЛПВП. При этом существенно изменяется отношение субклассов ЛПВП.

Столь многоплановая функция апоЕ является основой того, что врожденные дефекты структуры апо становятся причиной формирования форм ГЛП, в частности ГЛП фенотипов III и V. При физиологичном генотипе e3/e3 афизиологичный генотип e2/e2 – это этиологический фактор ГЛП фенотипа III (семейная дислипидемия); генотип e4/e4 составляет основу ГЛП фенотипа V. Вместе с тем распространенность в популяции геноти-

па e2/e2 намного выше, чем удается выявить (при обращении) пациентов с ГЛП фенотипов III и V. Конечно, существуют “молчащие” формы генотипов apoE; они не проявляют себя до тех пор, пока они не будут спровоцированы экспрессией избыточного количества субстрата (пищи), а проще – перееданием.

Как и для всех гипополипидемических средств, их применению рационально предпослать эффективную диетотерапию. Она должна обеспечить для каждой из клеток *in vivo* возможность физиологично поглощать все ЖК, включая в лучшем случае  $\omega$ -3, но не исключено и  $\omega$ -6 ПНЖК при их оптимальном отношении. В большинстве случаев физиологичная диета, а вовсе не гипополипидемическая терапия составляет основу профилактики атеросклероза. Вопрос о целевом уровне ХС в плазме крови является объектом дальнейшего обсуждения с позиций эффективности, физиологичной возможности и биологического обоснования. Четкое понимание различий действия гипополипидемических препаратов в рамках единого патогенеза позволяет рационально их комбинировать при лечении как первичных, наследуемых фенотипов ГЛП, так и вторичных, симптоматических типах ГЛП.

Вопросы для самоконтроля

1. Каковы в филогенезе основные этапы становления переноса в составе ЛП и поглощения клетками ЖК?

2. Для чего полярные НЭЖК необходимо переводить в неполярную форму эфиров со спиртами глицерином и ХС?

3. Какие ЖК могут быть этерифицированы в состав ТГ, фосфолипиды и эфиры со спиртом ХС?

4. Какие основные отличия в переносе ЖК в составе ЛПОНП и ЛПНП и в чем общность поглощения их клетками?

5. Каковы те механизмы, которыми статины понижают в плазме крови содержание ТГ?

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. *Физическая химия, биология и медицина*. М.; 2006. Изд. Триада.
2. Титов В.Н. *Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлиппротеинемий (Биологические основы)*. М. Медпрактика-М. 2006.
3. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М.; Изд. ИНФРА-М. 2013.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. *Липиды, липопротеиды и атеросклероз*. СПб. Изд. Питер. 1995.
5. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., Мордвинов В.А., Игнат'ева Е.В. Генные сети липидного метаболизма. *Бюллетень СО РАМН*. 2006; 2: 29–42.

#### REFERENCES

1. Titov V.N., Lisitzin D.M. Fatty acid. *Physical chemistry, biology and medicine*. Moscow; 2006. Triada. (in Russian)
2. Titov V.N. *Laboratory diagnosis and dietetics hyperlipoproteinemia (Biological basis)*. Moscow; Medpraktika-M. 2006. (in Russian)
3. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. *Atherosclerosis*. Moscow; INFRA-M. 2013. (in Russian)
4. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. *Lipids, Lipoproteins and Atherosclerosis*. SPb. Piter. 1995. (in Russian)
5. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznezova T.N., Mordvinov V.A., Ignat'eva E.V. Lipid metabolism gene networks. *Bulleten 'SO RAMN*. 2006; 2: 29–42.

#### Вниманию авторов!

Продолжается подписка на журнал  
«Клиническая лабораторная диагностика»  
на I полугодие 2015 г.

Индекс журнала для индивидуальных подписчиков – **71442**,  
для предприятий и организаций – **71443**  
в Каталоге агентства «Роспечать».