

**БИОХИМИЯ**

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.272.4:616.13-004.6

Титов В.Н., Малышев П.П., Амелюшкина В.А., Ариповский А.В., Смирнов Г.П., Полевая Т.Ю., Кабо С.И., Кухарчук В.В.

**ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ: АКТИВАЦИЯ ЛИПОЛИЗА И ПОГЛОЩЕНИЯ ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМИ КЛЕТКАМИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, ПОВЫШЕНИЕ БИДОСТУПНОСТИ ПОЛИЕНОВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И Понижение ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ**

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

*Статины – синтетические ксенобиотики, чуждые для животных клеток, – вряд ли способны проявлять плейотропное действие. Реально оценивать действие статинов по этапам: а) вначале – специфичное ингибирование синтеза спирта холестерина (ХС); б) далее – непрякая активация гидролиза триглицеридов (ТГ) в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП); в) неспецифичная активация рецепторного поглощения клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и далее г) линолевых и линоленовых липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) со всеми полиеновыми жирными кислотами (ПНЖК). В итоге статины активируют поглощение клетками ПНЖК; вот они-то и проявляют физиологичное, специфичное плейотропное действие. Статины ингибируют синтез пула ХС-ЛПОНП, конденсированного между фосфатидилхолинами (ФХ) в полярном монослое ФХ+ХС на поверхности ТГ. Низкая проницаемость монослоя разобщает субстрат – ТГ в ЛПОНП и постгепариновую липопротеинлипазу в гидрофильной плазме крови. Чем выше отношение ХС/ФХ в монослое ЛПОНП, тем медленнее липолиз, образование лигандных ЛПОНП и поглощение их клетками при апоЕ/В-100-эндоцитозе. Статины нормализуют гиперлипидемию путем: а) активации поглощения ЛПОНП инсулинозависимыми клетками и б) активации поглощения всеми клетками ЛПНП, увеличения биодоступности ПНЖК, активации апоВ-100-эндоцитоза. Ограничение в пище содержания пальмитиновой насыщенной жирной кислоты и увеличение содержания ω-3 ПНЖК повышает «биодоступность» ПНЖК и поглощение их клетками, понижает ХС-ЛПНП и биологичское плейотропное действие эссенциальных ПНЖК. Согласно нашему мнению, атеросклероз – это внутриклеточный дефицит ПНЖК. Величина ХС-ЛПНП эквивалентна содержанию в крови ЛПНП, которые при низкой биодоступности не могут поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* статины; полиеновые жирные кислоты; липолиз; триглицериды; холестерин.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 4–12.

Titov V.N., Malyshev P.P., Amelyushkina V.A., Aripovsky A.V., Smirnov G.P., Polevaya T.Yu., Kabo S.I., Kukhartchuk V.V.

THE EFFECT OF SATINS: ACTIVATION OF LIPOLYSIS AND ABSORPTION BY INSULIN-DEPENDENT CELLS LIPOPROTEINS OF VERY LOW DENSITY, INCREASING OF BIO-AVAILABILITY OF POLYENOIC FATTY ACIDS AND DECREASING OF CHOLESTEROL OF LIPOPROTEINS OF LOW DENSITY

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

*The statins are synthetic xenobiotics alien to animal cells. They are unlikely capable to manifest pleiotropic effect. It is feasible to evaluate effect of statins by stages: a) initially a specific inhibition of synthesis of cholesterol alcohol; b) further indirect activation of hydrolysis of triglycerides in lipoproteins of very low density; c) nonspecific activation of cells' receptor absorption of palmitic and oleic lipoproteins of very low density and then d) linoleic and linolenic lipoproteins of low density with all polyenoic fatty acids. On balance, statins activate absorption of polyenoic fatty acids by cells. Just they manifest physiological, specific pleiotropic effect. The statins inhibit synthesis of pool of cholesterol alcohol-lipoproteins of very low density condensed between phosphatidylcholines in polar mono-layer phosphatidylcholines+cholesterol alcohol on surface of triglycerides. The low permeability of mono-layer separates substrate-triglycerides in lipoproteins of very low density and post-heparin lipoprotein lipase in hydrophilic blood plasma. The higher is ratio cholesterol alcohol/phosphatidylcholines in mono-layer of lipoproteins of very low density the slower is lipolysis, formation of ligand lipoproteins of very low density and their absorption by cells under apoB-100-endocytosis. The statins normalize hyperlipemia by force of a) activation of absorption of lipoproteins of very low density by insulin-dependent cells and b) activation of absorption of lipoproteins of low density by all cells, increasing of bio-availability of polyenoic fatty acids, activation of apoB-100-endocytosis. The limitation in food of content of palmitic saturated fatty acid and increasing of content of ω-3 polyenoic fatty acids improve "bio-availability" of polyenoic fatty acids and their absorption by cells and also decreases cholesterol alcohol/phosphatidylcholines and biological pleiotropic effect of essential polyenoic fatty acids. According our opinion, atherosclerosis is intracellular deficiency of polyenoic fatty acids. The value of cholesterol alcohol-lipoproteins of low density is equimolar to content of lipoproteins of low density in blood which under low bio-availability can't to absorb cells by force of apoB-100-endocytosis.*

**Key words:** statins; polyenoic fatty acids; lipolysis; triglycerides; cholesterol

*Citation:* Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (10) : 4–12. (in Russ.)

Для корреспонденции: Титов Владимир Николаевич, vn\_titov@mail.ru

For correspondence: Titov V.N., vn\_titov@mail.ru

**Введение.** Механизмы понижения содержания в плазме крови триглицеридов (ТГ) при действии статинов практически не выяснены [1]; полагают, достаточно того, что ксенобиотики (чужеродные для животных клеток вещества) ингибируют *in vivo* активность ключевого фермента синтеза спирта холестерина (ХС) –  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-редуктазы [2]; этим как бы все сказано [3, 4]. В клинике среди гиполипидемических препаратов для лечения смешанной гиперлипидемии (ГЛП) используют статины и фибраты [5, 6]. Статины эффективны при лечении первичной ГЛП (гипертриглицеридемия + гиперхолестеринемия) Ib фенотипа (семейная, комбинированная ГЛП и вторичная ГЛП Ib типа). Менее выражено статины действуют при семейной гиперхолестеринемии, ГЛП Ia фенотипа [7]; при этом нередко отмечают даже сниженное содержание в плазме крови ТГ. Почему статины эффективно действуют у пациентов с ГЛП Ib фенотипа и менее выражено при ГЛП Ia фенотипа? Какой из многих, функционально разных пулов ХС *in vivo* статины ингибируют в печени, каким путем происходит снижение содержания в плазме крови вначале липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и позже липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС-ЛПНП?

Ранее микробиологи Японии при поиске новых антибиотиков обратили внимание на плесень, которая в период дождей в Юго-Восточной Азии при росте на зернах риса придавала им розовый оттенок. Далее был выделен ксенобиотик, продукт синтеза клеток розовой плесени; свойствами антибиотика он не обладал, и интерес к нему угас. Многолетнее применение в пищу «розового» риса не имело последствий для организма. Позже исследователи в США обратили внимание на гиполипидемическое действие выделенного вещества; это послужило основой синтеза ксенобиотиков, аналогов натуральных статинов. Гиполипидемическая активность новых препаратов, побочные действия, особенности фармакодинамики, фармакокинетики и фармакогенетики дженериков выявляются, естественно, разными [8].

Единение физико-химических основ построения липопротеинов (ЛП), а также методологических основ общей биологии привело к тому, что на ступенях филогенеза, при синтезе липидсвязывающих аполипидопротеинов (апо), структура ЛП претерпела выраженные изменения. Наиболее ранней в филогенезе бислойной структурной белок-липид стали ЛП высокой плотности (ЛПВП), далее сформировались ЛПНП, и позднее всего произошло образование ЛПОНП [9]. Это становление происходило далеко не на ранних ступенях филогенеза биологической функции локомоции, т.е. движения за счет сокращения поперечнополосатых скелетных миоцитов, кардиомиоцитов при регуляторном действии инсулина. Заметим также, что насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты (ЖК) (НЖК и МЖК) в форме неполярных эфиров со спиртом глицерином – ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП (более 90 % всех ЛПОНП) активно поглощают только филогенетически более поздние инсулинозависимые клетки.

Сформированная на ступенях филогенеза в несколько отдельных этапов, система ЛП является основной в реализации биологической функции гомеостаза, которую можно охарактеризовать следующим положением: для каждой из клеток *in vivo* всегда и всего должно быть достаточно. В организме велика роль и биологической функции эндэкологии, которую, согласно филогенетической теории общей патологии, можно охарактеризовать так: в межклеточной среде всегда должно быть «чисто»; в ней не должно быть ни мелких, денатурированных молекул белка, удаление которых происходит при реализации биологической реакции экскреции, ни денатурированных макромолекул, иммунных комплексов, телец апоптоза, фрагментов мембран некротически погибших клеток, утилизацию которых *in situ* осуществляют макрофаги, реализуя биологическую реакцию воспаления [10].

ЛПНП предназначены для переноса и поглощения клетками: а) ненасыщенных ЖК (ННЖК) с двумя – тремя двой-

ными связями  $[-C=C-]$  в цепи атомов углерода и б) полиненасыщенных (полиеновых) ЖК (ПНЖК) с четырьмя – шестью двойными связями; статины оказывают действие на активность биохимических реакций в поздних в филогенезе ЛП – инсулинозависимых ЛПОНП. Статины: а) активируют перенос к клеткам пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП; б) инициируют формирование лигандных ЛПОНП и поглощение их инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; в) снабжают клетки НЖК+МЖК-субстратами для окисления в митохондриях; г) усиливают наработку органеллами энергии в форме аденозинтрифосфата и д) обеспечивают реализацию биологической функции локомоции, функции движения [11].

Действие статинов можно понять, если в течение первых 2 нед приема сопоставить концентрацию в плазме крови неэтерифицированного ХС, ТГ (спирта глицерина), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП с содержанием полярного ХС, фосфатидилхолинов (ФХ); неэтерифицированных ЖК (НЭЖК) и спектра ЖК в плазме крови. Важно понять, как статины вызывают *in vivo* снижение содержания ТГ, ингибируют биологическую реакцию воспаления, проявляя и антиатеросклеротическое действие. Важно также установить, какой из локальных пулов ХС ингибируют статины в гепатоцитах.

**Материалы и методы.** Обследованы 15 пациентов (12 мужчин и 3 женщины, средний возраст  $54 \pm 7$  лет) с отсутствием четких клинических проявлений ишемической болезни сердца, но с наличием выраженной ГЛП. Ксантомы сухожилий выявлены в двух случаях, липидная дуга роговицы – в трех наблюдениях. Повышенное артериальное давление выявлено у пяти пациентов, нарушение толерантности к глюкозе – у одного. Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлен в шести случаях. Никто из пациентов не курил; у двух больных был имплантирован кардиостимулятор в связи с синдромом слабости синусового узла. У двух пациентов по биохимическим тестам имели место признаки начальной почечной недостаточности; трое получили заместительную гормональную терапию при гипопункции щитовидной железы. Фенотипирование ГЛП по классификации Всемирной организации здравоохранения выявило ГЛП III фенотипа (генотип e2/e2) у одного пациента, ГЛП Ib фенотипа – у 12; в двух наблюдениях отмечена мутация гена апоВ-100 (R3500Q). Определение ГЛП проведено после отмены гиполипидемической терапии в течение 3 нед. Пациенты на протяжении 2 мес получали аторвастатин – дженерик в дозе 40 мг/сут.

Определение биохимических анализов в плазме крови выполнено на многоканальном биохимическом анализаторе модели «Архитект 8000» («Абботт»), США с использованием реактивов фирм «Абботт» (США) и «Диасис» (Германия). Определены концентрации общего ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, апоВ-100, апоА-I, ФХ, НЭЖК и полярного спирта ХС; из других биохимических параметров – содержание в крови альбумина, креатинина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), глюкозы и общего билирубина. Определение ЖК в плазме крови провели методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором, как это описано нами ранее [12]. В качестве внутреннего стандартного образца использовали С15:0 пентадекановую НЖК. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Excel 2007.

**Результаты и обсуждение.** Через 2 нед приема статина в плазме крови достоверно снизилось содержание общего ХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, апоВ-100; содержание апоА-I не менялось (табл. 1). Концентрация в крови анализов, которые характеризуют соматическое состояние пациентов, не изменилась. Одновременно мы провели определение биохимических параметров, которые дают возможность получить дополнительную информацию о метаболизме липидов. Содержание ФХ в плазме крови снизилось незначительно: с  $3,58 \pm 0,28$  до  $2,78 \pm 0,15$  мг/мл, при физиологичном интервале 1,61–3,55 мг/мл. Содержание НЭЖК, связанных с

Таблица 1

Динамика общеклинических показателей ( $\bar{X} \pm m$ )

Показатель	Исходно	Через 2 нед приема статинов	p
Общий ХС, ммоль/л	8,6 ± 0,5	5,7 ± 0,3	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	< 0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,47 ± 0,08	1,37 ± 0,07	< 0,001
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,71 ± 0,06	0,50 ± 0,05	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,5 ± 0,5	3,8 ± 0,3	< 0,001
АпоА-I, мг/дл	150,3 ± 5,5	143,2 ± 4,4	0,06
АпоВ-100, мг/дл	146,8 ± 10,9	93,7 ± 8,1	< 0,001
АЛТ, Ед/л	22,5 ± 3,7	22,4 ± 2,7	Н/д
АСТ, Ед/л	23,2 ± 2,0	23,3 ± 1,6	Н/д
Креатинкиназа, Ед/л	117,9 ± 17,0	113,0 ± 13,8	Н/д
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,1	Н/д
Креатинин, ммоль/л	72,0 ± 3,1	73,4 ± 3,1	Н/д
Общий билирубин, мкмоль/л	9,9 ± 0,8	10,1 ± 0,7	Н/д

Примечание. Н/д – недостоверно.

альбумином, осталось таким же: 0,43 ± 0,01 ммоль/л до лечения и 0,41 ± 0,07 ммоль/л после, при норме 0,5–1,2 ммоль/л. Достоверно понизилось содержание полярного спирта ХС: с 2,18 ± 0,29 до 1,47 ± 0,18 ммоль/л (p ≤ 0,05). Полярный неэтерифицированный ХС в апоВ-100 ЛП физиологично содержат только ЛПОНП.

Прием статинов в течение 2 нед понизил в плазме крови в равной мере концентрации С16:0 пальмитиновой НЖК, ω-7 С16:1 пальмитолеиновой [13] и ω-9 С18:1 олеиновой МЖК. Не изменилось содержание ω-6 С18:2 линолевой, ω-3 α- и ω-6 γ- С18:3 линоленовых ННЖК, а также эндогенного предшественника синтеза афизиологичных эйкозаноидов – ω-9 С20:3 дигомо-γ-линоленовой, мидовой ННЖК (табл. 2). Все они, за исключением мидовой ННЖК, являются этерифицированными с глицерином в ТГ, и к клеткам их переносят ЛПОНП. Не изменилось содержание С18:0 стеариновой и С14:0 миристиновой НЖК [14]. Отмечена тенденция к снижению ω-6 С20:4 арахидоновой ПНЖК (Арахис) и ω-3 С20:5 эйкозапентаеновой ПНЖК (Эйкоза); не изменилась концентрация метаболита ω-6 (ω-3) С22:5 докозапентаеновой ПНЖК. При этом понизилось содержание в ЛПНП ω-3 С22:6 докозагексаеновой ПНЖК (Докоза).

В течение 2 нед приема статинов концентрация НЖК+МЖК+ННЖК в ТГ в составе ЛПОНП понизилась в большей мере, чем уровень ПНЖК (Арахис+Эйкоза+Докоза) в ЛПНП. Напомним, что после еды, в период постпрандиальной ГЛП, концентрации НЖК+МЖК:ННЖК:ПНЖК соотносятся примерно как 100:10:1. И если ЛП переносят НЖК+МЖК+ННЖК в форме эфиров со спиртом глицерином в ЛПОНП, то мидовую ННЖК+Арахис+Эйкоза+Докоза ЛП переносят в форме эфиров со спиртом ХС (ЭХС) – поли-ЭХС в составе ЛПНП. Чем большее количество ЛПОНП поглотят клетки, тем ниже станет содержание в плазме крови ТГ, ХС-ЛПНП. Чем меньше ЛПОНП останется в крови, тем более высокой станет биодоступность ПНЖК для поглощения их клетками в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Величина ХС-ЛПНП – это то содержание ХС в плазме крови, которым в ЛПНП этерифицированы ПНЖК Арахис+Эйкоза+Докоза. ХС-ЛПНП эквивалентно отражает концентрацию в плазме крови ПНЖК в неполярной форме поли-ЭХС [15].

Структуру ЛП трудно оценить при электронной микроскопии; объективная информация скудная, ее приходится домысливать, и каждый автор делает это по-своему. Модель,

предложенная С.V. Yang et al. [16], едина для всех ЛП. *In vivo* ЛП формируются в несколько этапов: вначале образуется структура из неполярных ТГ (НЖК+МЖК+ННЖК) с которой далее связываются апобелки, располагаясь на поверхности ЛП. Согласно физической химии, в реакции этерификации спирт↔кислота спирт этерифицирует кислоту. Поэтому все эфиры называют по имени спирта – ЭХС, хотя это ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС. Поли-ЭХС – это неполярная форма ПНЖК; только в таком виде их могут поглощать клетки. Согласно нашему мнению, липиды – все ЖК, начиная с уксусной, и все соединения, в состав которых ЖК входят. Поскольку все ЖК являются полярными, физико-химическое предназначение спиртов глицерина и ХС – формировать неполярную форму ЖК: неполярные ТГ и неполярные ЭХС. При этом функционально разными являются моно-ЭХС и поли-ЭХС. Только как неполярные липиды (ТГ и ЭХС) ЖК могут преодолеть бислой полярных липидов клеточной мембраны.

Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии, все ЛП – это бислой апобелок-липид. Апобелок, формируя ЛП, отдельно связывает неполярные ТГ и более гидрофобные неполярные поли-ЭХС разными по гидрофобности доменами. Действие лекарственных препаратов, в том числе и ксенобиотиков, может быть биохимическим и физико-химическим; мы имеем дело одновременно с: а) реакцией гидролиза эфиров ЖК; б) свойствами гидрофобности и гидрофильности; в) полярными и неполярными липидами. Липиды склонны к самоорганизации, формированию однослойных, многослойных мицеллярных структур и аморфной массы неполярных липидов с разными физико-химическими свойствами. Гиполипидемические препараты имеют разные точки приложения (механизмы), но все они действуют по единому алгоритму – «помогают» клеткам отдельно поглотить вначале ЛПОНП с переносимыми НЖК+МЖК+ННЖК, а затем ЛПНП с ПНЖК. Они реализуют биологическую функцию питания (трофологии), биологическую реакцию экзотрофии (внешнее питание) и эндотрофии (внутреннее питание), а также биологические функции гомеостаза и адаптации [17].

Оценка интенсивной терапии ГЛП статинами основана на снижении содержания в плазме крови ХС-ЛПНП. ХС-ЛПНП – это то количество ХС, которым в плазме крови в составе ЛП этерифицированы ПНЖК в неполярную форму поли-ЭХС. ХС-ЛПНП равен содержанию в плазме крови ПНЖК

Таблица 2

Содержание ЖК в плазме крови до и через 2 нед после приема статина ( $\bar{X} \pm \sigma$ , мкг/мл)

ЖК	Исходно	Через 2 нед приема статинов
14:0	39 ± 5	45 ± 8
15:0	10 ± 2	10 ± 1
16:0	844 ± 52	747 ± 46
16:1	92 ± 11	77 ± 7
18:0	223 ± 21	217 ± 21
18:1	732 ± 59	632 ± 41
18:2	968 ± 46	957 ± 116
18:3γ	12 ± 2	9 ± 3
18:3α	13 ± 4	20 ± 3
20:3γ	41 ± 3	42 ± 5
20:4	196 ± 13	184 ± 11
20:5	28 ± 5	39 ± 6
22:5	17 ± 1	17 ± 2
22:6	86 ± 7	65 ± 8

→ поли-ЭХС. Если ХС-ЛПНП снижается, это означает, что клетки увеличили физиологичное поглощение ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза со всеми переносимыми ими ПНЖК. С позиции физической химии, обоснованно оценивать содержание в крови ПНЖК на основе ХС-ЛПНП (эквивалентная концентрация) как в физиологичных условиях, так и при ГЛП.

Чем выше концентрация ХС-ЛПНП в плазме крови, тем: а) больше в крови содержится поли-ЭХС, ПНЖК в безлигандных, преимущественно пальмитиновых ЛПНП; б) ниже биодоступность их для клеток и в) более выражен дефицит в клетках ПНЖК. Чем ниже при действии статинов содержание ХС-ЛПНП, тем большее количество ω-3 и ω-6 ПНЖК поглощают клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. Если действие статинов оценивают на основании снижения ХС-ЛПНП, может сложиться впечатление, что препараты влияют на биохимические процессы в ЛПНП; однако это не так.

Для понимания действия статинов и функционального различия в филогенезе ЛПНП и ЛПОНП напомним следующее: в диагностике ГЛП мы определяем содержание в плазме крови не ЖК, а спиртов: одноатомный гидрофобный циклический вторичный спирт ХС и трехатомный гидрофильный спирт глицерин. Полярный ХС и неполярные моно-ЭХС+поли-ЭХС в плазме крови соотносятся ≈ 1:4. Физиологично в плазме крови натошак доминируют поли-ЭХС, точнее ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС. Повышение содержания полярного ХС в ЛПОНП является афизиологичным. Статины, активируя гидролиз (липолиз) ТГ в составе ЛПОНП, регулируют биохимические превращения неполярных липидов в полярные, перенос и рецепторное поглощение клетками НЖК+МЖК в поздних в филогенезе ЛПОНП. Одновременно линолевые и линоленовые ЛПОНП с гидратированной плотностью ЛПНП поглощают все клетки путем апоВ-100-рецепторного эндоцитоза.

*Реализация гиполлипидемического действия статинов в зависимых от инсулина ЛПОНП.* Гиполипидемическое действие статинов состоит в первую очередь в ингибировании синтеза ХС в гепатоцитах. Синтез какого же из функционально разных пулов спирта ХС в гепатоцитах ингибируют статины? Напомним основные положения общей биологии и клинической биохимии. Биологическая роль ХС столь велика, что каждая из клеток, начиная с бактериальных, *in vivo* и *in vitro* сама синтезирует ХС в количестве *quantum satis* из ацетата, из уксусной кислоты. Ни одна из клеток не нуждается в поглощении экзогенного ХС и в организме человека: поэтому статины не могут активировать те функции, которых реально не существует. Представления клиницистов об активации статинами поглощения клетками ХС не соответствуют принципам общей биологии. В то же время все клетки в составе ЛПНП поглощают поли-ЭХС, но это не ХС, а ПНЖК в форме поли-ЭХС. После поглощения ЛПНП клетки гидролизуют поли-ЭХС: ПНЖК клетки оставляют себе, а спирт ХС за ненадобностью выводят в межклеточную среду, в которой его связывает ЛПВП.

Статины снижают содержание ТГ в ЛПОНП; это является результатом блокады ими синтеза ХС в гепатоцитах. Величина ХС-ЛПНП достоверно позитивно коррелирует с содержанием в плазме крови ТГ, кроме случаев ГЛП IIa фенотипа. Различия активности статинов при лечении ГЛП IIa и IIb фенотипов помогает понять механизмы их действия: почему статины малоэффективны при ГЛП IV фенотипа, да и при выраженной ГЛП IIb фенотипа нередко приходится прибегать к помощи фибратов? В гепатоцитах статины ингибируют синтез специфичного пула ХС (полярный ХС-ЛПОНП). Они активируют: а) липолиз пальмитиновых и олеиновых неполярных ТГ с образованием полярных НЭЖК и дилицеридов; б) формирование лигандных ЛПОНП и в) поглощение их инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза [18].

Через миллионы лет, в течение которых апоВ-100-ЛПНП в форме неполярных липидов (ТГ и ЭХС) переносили к клет-

кам ЖК, а клетки поглощали их апоВ-100-эндоцитозом, началось становление биохимической функции локомоции, функции движения при сокращении скелетной мускулатуры. Согласно филогенетической теории общей патологии, векторный, направленный перенос НЖК+МЖК в составе ЛПОНП произошел, можно полагать, следующим образом. Поскольку стерические (пространственные) формы пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ являются разными, апоВ-100 структурирует их раздельно в четыре одноименных ЛПОНП. Пальмитиновые+олеиновые ЛПОНП и линолевые+линоленовые ЛПОНП соотносятся как 10:1. Каждый ЛПОНП содержит приблизительно равное количество молекул ТГ, и каждый ЛП сформирован одной молекулой апоВ-100; все ЛП – липидпереносящие макромолекулы белка. Формируют гепатоциты и иные ЛПОНП (стеариновые). В физиологичных условиях в плазме крови человека и животных методами хроматографии можно выделить большое количество (> 40) индивидуальных ТГ. В них в разных позициях трехатомного спирта глицерина этерифицированы одинаковые или разные ЖК.

Перед секрецией в гидрофильную среду кровотока на поверхности ТГ в ЛПОНП формируется полярный монослой из ФХ и полярного спирта ХС. Монослой ФХ+ХС покрывает всю наружную поверхность ЛПОНП. Гепатоциты секретируют ЛПОНП, которые являются безлигандными, поскольку физиологично перегружены ТГ; они не содержат ни моно-, ни поли-ЭХС. По структуре ЛПОНП представляют собой бислой апобелок–ТГ; в гидрофильной плазме крови ЛПОНП, в стремлении иметь наименьшую площадь поверхности, принимают псевдосферическую форму. В физиологичных условиях отношение в пище НЖК+МЖК:ННЖК:ПНЖК составляет ≈ 100:10:1; отношение ω-6:ω-3 ПНЖК ≤ 5:1; незаменимыми, эссенциальными ЖК для приматов и человека являются ННЖК+ПНЖК.

Для образования лигандных ЛПОНП для поглощения их клетками необходимо разгрузить пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП от избытка ТГ; в ЛПОНП необходимо активиро-

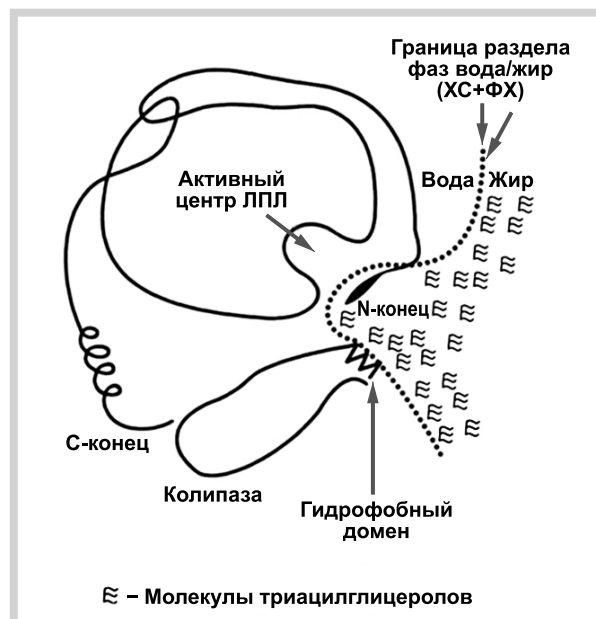


Рис. 1. Монослой ФХ+ХС расположен на границе вода-жир; он разобцает активный центр липопротеинлипаза (ЛПЛ)+апоС-II (колипаза) в водной среде и субстрат – гидрофобные ТГ в ЛПОНП. Чем больше ХС содержит монослой, тем более разобцены фермент и субстрат; гидролиз ТГ в составе ЛПОНП не происходит.

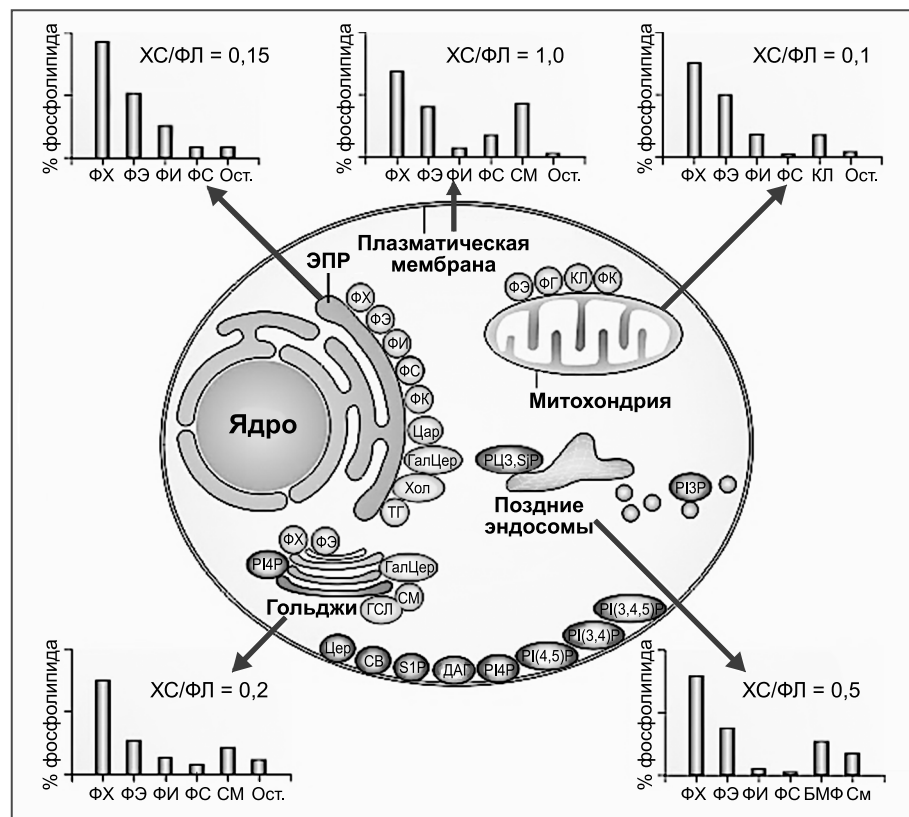


Рис. 2. Отношение ХС/ФЛ и состав ФЛ в плазматической мембране и в органеллах клеток. БМФ – бисмоноацилглицерофосфат; ГалЦер – галактозилцерамид; ГСЛ – гликофинголипиды; ДАГ – диацилглицерол; КЛ – кардиолипин; СМ – сфингомиелин; ФГ – фосфатидилглицерол; ФИ – фосфатидилинозитол; ФК – фосфатидная кислота; ФС – фосфатидилсерин; ФХ – фосфатидилхолин; ФЭ – фосфатидилэтаноламин; Цер – церамид; S1Р – сфингозин-1-фосфат; Р14Р, Р1(3,4), Р1(4,5), Р1(3,4,5) Р – фосфатидилинозитолфосфаты; Ост. – остальные липиды.

вать гидролиз (липолиз) ТГ. Чем больше ХС содержит полярный монослой, тем выше отношение ХС/ФХ, тем в большей мере разобщены фермент и субстрат. Высокое содержание ХС в монослое ингибирует гидролиз ТГ и формирование спирта ХС в монослое на поверхности ЛПОНП, по данным литературы, не более 7 %, содержание фосфолипидов (ФЛ) – порядка 20 %; отношение ХС/ФХ составляет 0,3. В условиях ГЛП это отношение бывает много выше; мы полагаем, что статины ингибируют синтез этого эндогенного пула ХС (рис. 2). Если недлительное время кормить крыс только глюкозой, из которой гепатоциты синтезируют пальмитиновую и олеиновую ЖК, ТГ и формируют ЛПОНП, все ТГ в них будут покрыты монослоем эндогенно синтезированного спирта ХС. Синтез этого эндогенного пула спирта ХС ингибируют статины. В наших наблюдениях у пациентов, которые 2 нед принимали статины, содержание неэтерифицированного спирта ХС в плазме крови понизилось в 2 раза.

Полученные нами данные дают основание полагать, что статины в гепатоцитах ингибируют пул ХС, который клетки синтезируют *in situ de novo* для образования в ЛПОНП полярного монослоя на поверхности неполярных ТГ. Без этого ЛПОНП невозможно секретировать в гидрофильную среду кровотока. Побочное действие статинов проявляется у тех пациентов, у которых препараты вслед за пулом ХС-ЛПОНП начинают ингибировать ХС пула плазматической мембраны клеток. При едином алгоритме действия препаратов, при ингибировании синтеза ХС уменьшение отношения ХС/ФХ в плазматической мембране клеток становится причиной: а) увеличения проницаемости клеточной мембраны; б)

формирования синдрома цитолиза; в) спонтанного истечения из гепатоцитов цитозольных ферментов АЛТ и АСТ, а из поперечнополосатых миоцитов – креатинкиназы. Естественно, что статины могут блокировать синтез и иных физиологических пулов ХС *in vivo*, если их доза становится индивидуально неоптимальной [19].

Чем меньше полярный монослой липидов в ЛПОНП содержит ХС, тем более активно действует ЛПЛ+апоС-II и тем быстрее ЛПОНП освобождаются от избыточного количества ТГ. При гидролизе неполярных ТГ образуются полярные НЭЖК и диглицериды. НЭЖК связывает альбумин; полярные диглицериды спонтанно переходят в кровотоке из ЛПОНП в полярные липиды ЛПВП при действии белка, переносящего полиеновые ЭХС (БППЭХ). Когда в связи с апоВ-100 остается оптимальное количество ТГ, апоВ-100 совершает конформацию (изменение стерической, пространственной формы молекулы) и выставляет на поверхность апоВ-100-лиганд. Далее в ассоциации с динамичным апоЕ происходит формирование апоЕ/В-100-лиганда. После этого инсулинозависимые клетки связывают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП своими апоЕ/В-100-рецепторами и поглощают > 90 % ЛПОНП. Физиологичным является то, что 90 % ЛП клетки поглощают в форме ЛПОНП и в ЛПНП они не превращаются.

После действия постгепариновой ЛПЛ+апоС-II и апоЕ/В-100-эндоцитоза всеми инсулинозависимыми клетками в крови остаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП ( $\approx 10$  % исходного количества ЛПОНП). По окончании ГЛП после приема пищи в крови циркулируют линолевые и линоленовые ЛПОНП; содержание ХС-ЛПНП при этом не повышено. ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП гидролизуют иная, печеночная липаза и ее кофактор апоС-III; они превращают линолевые и линоленовые ЛПОНП в одноименные ЛПНП. При этом в линолевые и линоленовые ЛПОНП из ЛПВП переходят экзогенные ПНЖК – в составе поли-ЭХС. Происходит это при действии БППЭХ. В крови он формирует тройственный ассоциат ЛПВП+БППЭХ+ЛПНП, в составе которого ПНЖК в форме поли-ЭХС пассивно, по градиенту концентрации переходят из ЛПВП в ЛПНП. Поли-ЭХС, будучи более гидрофобными, чем ТГ, и на 1/3 меньшими, вытесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100, активируют их гидролиз и превращают линолевые и линоленовые ЛПОНП в одноименные ЛПНП.

Когда в связи с апоВ-100 остается оптимальное количество поли-ЭХС и ТГ, апоВ-100 принимает активную конформацию, выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд, и все клетки поглощают ЛПНП со всеми ПНЖК в форме поли-ЭХС путем апоВ-100-эндоцитоза [20]. Какие же факторы определяют поглощение клетками НЖК+МЖК путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; какие факторы могут замедлить поглощение клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП? Параметром, который регулирует кинетику реакций метаболизма во всех органеллах клеток, является отношение ХС/ФХ. Параметры, в рамках которых физиологично изменяется отношение ХС/ФХ в бислоевой плазматической мембране и монослойных (бислойных) мембранах органелл клетки, отображены на рис. 2. Отношение ХС/ФХ в мембранах клетки изменяется от 1,0 до 0,1 [21]; в функциональных

мембранах органелл отношение ХС/ФХ оптимально для реализации разных биологических реакций. Без продолжения исследований трудно сказать, каково оптимальное отношение ХС/ФХ в монослое полярных липидов в ЛПОНП. Однако активация липолиза при действии статинов и уменьшение содержания в плазме крови полярного ХС и ТГ при постоянном содержании ФХ указывают, что избыточное до приема статинов содержание ХС становится меньше. Повышенное же содержание в пище ХС при пассивном всасывании стерола (по градиенту концентрации), уменьшение отношения ФХ/полярный ХС ингибирует гидролиз ТГ, способствуя формированию смешанных форм ГЛП. Однако если поступление с пищей спирта ХС постоянно будет малым, а содержание ПНЖК высоким, действие статинов может и не понадобиться.

*Статины, locus minoris resistentiae формирования гипертриглицеридемии и ХС-ЛПНП.* Параметры гидролиза ТГ в ЛПОНП, конформация апоВ-100, формирование лигандных пальмитиновых+олеиновых ЛПОНП и поглощение их инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза определяются следующими факторами.

1. Количество полярного ХС в монослое ХС/ФЛ на поверхности ТГ во всех ЛПОНП. Высокое содержание ХС в монослое и низкая его проницаемость разобщают субстрат гидролиза – гидрофобные ТГ в ЛПОНП и ЛПЛ+апоС-II в плазме крови. Чем выше отношение ХС/ФХ в полярном монослое ЛПОНП [22], тем медленнее происходят гидролиз ТГ, образование лигандных ЛПОНП и поглощение их инсулинозависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза, выше ТГ и ХС-ЛПНП [18].

2. Отношение секретируемых гепатоцитами пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП: вместе они составляют  $\approx 90\%$  ЛПОНП. При действии постгепариновой ЛПЛ+апоС-II гидролиз пальмитиновых ТГ в крови происходит с более низкой константой скорости реакции по сравнению с олеиновыми ТГ. С максимальной константой скорости реакции ЛПЛ гидролизует ТГ как ООО (олеил-олеил-олеат); постгепариновая ЛПЛ+апоС-II с минимальной скоростью гидролизуют ТГ как ППО (пальмитоил-пальмитоил-олеат); гидролиз же ТГ как ППП (пальмитоил-пальмитоил-пальмитат) ЛПЛ практически не активирует [23].

3. При избытке в пище пальмитиновой НЖК (более  $15\%$  всех ЖК), при преобладании в гепатоцитах пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП статины специфично понизят содержание ХС в монослое ФХ+ХС. Однако они не могут повысить низкие каталитические параметры пальмитиновых ТГ и биодоступность ПНЖК (поли-ЭХС) для поглощения их клетками [24]. При этом эффективность статинов проявится в меньшей мере; гиполипидемическое действие слабо возрастает при увеличении дозы. Действие статинов станет более выраженным, если понизить в пище содержание пальмитиновой НЖК

4. Чем меньше в крови формируются лигандные пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, а далее лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП, чем меньше рецепторным путем поглощают их клетки, тем больше безлигандных ЛПОНП+ЛПНП клетки эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза, вынесут из кровотока в интиму артерий эластического типа [25]. Функционально интима артерий эластического типа – пул сбора и утилизации крупных  $>70$  кДа) макромолекул белка из внутрисосудистого русла. В интиме филогенетически ранние макрофаги только отчасти могут утилизировать безлигандные ЛПОНП и ЛПНП, превращая их в атероматозные массы и бляшки – основу ишемической болезни сердца. Когда формировалась функция макрофагов интимы, в крови еще не было апоВ и переноса ЖК в форме эфиров со спиртом ХС при действии БППЭХ. В силу этого в ранних макрофагах интимы нет гидролаз для поли-ЭХС. Оседлые макрофаги, пенные клетки, перегруженные поли-ЭХС, погибают по типу некроза, формируя биологическую реакцию воспаления [10]. Реакцию транцитоза безлигандных ЛПНП через монослой эндотелия артериол активирует биологическая реакция ги-

дродинамического давления.

5.  $\Omega$ -3 ПНЖК Эйкоза и Докоза (в меньшей мере) и  $\omega$ -6 Арахиди являются: а) субстратами для синтеза филогенетически ранних, биологически высокоактивных эйкозаноидов (простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены и резольвины) [26]; б) субстратами для синтеза аминокислотных липидов, которые имеют отрицательный заряд, и в) в плазматической мембране для каждого интегрального белка формируют локальное окружение из аннулярных, менее гидрофобных ФЛ с отрицательным зарядом [27]. ПНЖК являются и облигатными регуляторами (активация субстратом) биологической реакции пролиферации. Клетка не может делиться, пока не поглотит в составе ЛПНП оптимальное количество ПНЖК в форме поли-ЭХС [28]. ХС-ЛПНП эквивалентно равен содержанию в плазме крови ПНЖК, которые при низкой биодоступности не могут поглощать клетки путем апоВ-100-эндоцитоза [29].

6. Позитивная сторона действия статинов состоит в нормализации ГЛП путем: а) активации поглощения инсулинозависимыми клетками ЛПОНП и б) активации поглощения всеми клетками ЛПНП, увеличения биодоступности ПНЖК и активации апоВ-100-эндоцитоза их клетками. Ограничение в пище пальмитиновой НЖК и увеличение содержания  $\omega$ -3 ПНЖК способно повысить биодоступность ПНЖК и поглощение их клетками, проявить выраженное гиполипидемическое и биологическое, регуляторное и структурное, многоплановое, плейотропное действие экзогенных эссенциальных ПНЖК. Работ, посвященных этому, становится все больше [30–32]. Все они подтверждают наше понимание атеросклероза как синдрома дефицита в клетках эссенциальных ПНЖК.

7. Подлежит внимательной оценке способность статинов изменять секрецию лептина – адипокина высших ЖК [33], причастность препаратов к регуляции ангиогенеза при атероматозе и новообразованиях [34], способность активировать биологическую реакцию аутофагии [35] и роль фармакогенетической составляющей в их действии [36]. Наиболее значимыми, мы полагаем, являются возможная активация статинами гидролиза поли-ЭХС в филогенетически ранних оседлых макрофагах интимы [37], влияние статинов на функцию митохондрий [38], а также новые воззрения на патогенез атеросклероза [39]. Не станет ли это со временем тоже действием филогенетически ранних полифункциональных биологических гуморальных медиаторов – эйкозаноидов, производных эссенциальных ПНЖК, регуляторная активность которых с ранних ступеней филогенеза является основополагающей? С позиций филогенетической теории общей патологии, если неинфекционное заболевание (метаболическая пандемия, болезнь цивилизации) распространено в популяции с частотой более  $5-7\%$ , это не нозологическая форма заболевания, а нарушения *in vivo* биологических функций и биологических реакций. При этом в первую очередь необходимо устранять афизиологическое действие факторов внешней среды.

Высока летальность в популяции от сердечно-сосудистой патологии – это не что иное, как феномен общей биологии; это вымирание большей части популяции, в том числе и вида *Homo sapiens*, при адаптации к новым, афизиологическим воздействиям внешней среды. Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза трижды наступали периоды вымирания популяций от атеросклероза – дефицита в клетках ПНЖК. Первый раз это произошло при выходе на сушу животных, у которых не было  $\omega$ -3 ПНЖК, ни Эйкоза, ни Докоза. На суше вымерло, согласно общей биологии,  $\approx 95\%$  особей; минимальное количество особей в течение миллионов лет адаптировались и начали синтезировать биологически активные эйкозаноиды из  $\omega$ -6 Арахиди. Второй период вымирания животных от атеросклероза произошел в результате блокады поглощения клетками Арахиди при спонтанной мутации БППЭХ. В итоге сформировался новый вариант переноса и поглощения клетками ПНЖК в составе ЛПВП путем активного апоЕ/А-I-эндоцитоза.

Третий период вымирания от атеросклероза, уже популяции *Homo sapiens*, происходит в настоящее время; инициирует его иное афизиологичное действие внешней среды – непомерно высокое содержание в пище НЖК, главным образом С16:0 пальмитиновой НЖК. Избыток ее нарушает метаболические превращения липидов в ЛПОИП (липолиз ТГ) и функционально блокирует биодоступность для клеток ПНЖК. Столь большие количества НЖК в форме пальмитиновых ТГ все ЛП в организме физиологично переносятся к клеткам не могут. В этих условиях в третий раз на ступенях филогенеза формируется блокада поглощения клетками  $\omega$ -3+ $\omega$ -6 ПНЖК; при этом синтез биологически неактивных, афизиологичных эйкозаноидов клетки осуществляют из эндогенной  $\omega$ -9 ННЖК.

*Locus minoris resistentiae* формирования гипертриглицеридемии *in vivo* является гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП. Факторами, которые способствуют афизиологичному повышению содержания пальмитиновых ТГ в гепатоцитах и пальмитиновых ЛПОИП в плазме крови, являются: а) высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК; б) повышенное содержание в пище спирта ХС; в) транс-форм МЖК и ННЖК и г) возросшее количество поедаемой пищи, феномен переядания. Статины специфично ингибируют синтез в гепатоцитах пула ХС в ЛПОИП; в результате, активируя липолиз, препараты понижают содержание в плазме крови вначале пальмитиновых ТГ и далее – общего ХС. Статины оказывают выраженное действие при смешанной ГЛП IIb фенотипа и менее активно действуют при ГЛП IIa фенотипа, семейной гиперхолестеринемии, низком уровне ТГ.

Основное условие, которое препятствует проявлению гиполлипидемического действия статинов, – высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК; повышенное содержание пальмитиновых ЛПОИП, которые в крови не формируют лиганды и медленно превращаются в афизиологичные пальмитиновые ЛПНП. В крови их становится больше, чем физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП. Малые, плотные, афизиологичные пальмитиновые ЛПНП выражено понижают биодоступность для клеток ПНЖК, что и формирует синдром атеросклероза – дефицит в клетках ПНЖК. Чем выше уровень ХС-ЛПНП, тем больше содержание ПНЖК в плазме крови и более выражен дефицит ПНЖК в клетках, и наоборот. Высокое содержание ХС-ЛПНП – объективное мерило дефицита в клетках ПНЖК.

Статины – синтетические ксенобиотики, чуждые для животных клеток, – вряд ли могут проявлять биологическое плейотропное действие. Реально оценивать действие статинов последовательно: а) ингибирование синтеза локального пула ХС в ЛПОИП; б) активация гидролиза пальмитиновых ТГ в одноименных ЛПОИП; в) усиление поглощения клетками пальмитиновых и олеиновых ЛПОИП и далее г) линолевых и линоленовых ЛПНП с переносимыми ими ПНЖК (снижение ХС-ЛПНП) в форме поли-ЭХС. В итоге статины активируют поглощение клетками ПНЖК; вот они-то,  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, и проявляют физиологичное, специфичное плейотропное действие. ПНЖК физиологично: а) устраняют симптомы атеросклероза; б) уменьшают атероматоз интимы артерий; в) реализуют противовоспалительное действие в биологической функции эндозеологии; г) участвуют в биологической функции адаптации. ПНЖК нормализуют биологическую реакцию «метаболизм↔микроциркуляция», биологические реакции эндотелийзависимой вазодилатации, а также гидродинамического давления в дистальном и артериальном давлении в проксимальном отделе артериального русла. Статины восстанавливают биологическое плейотропное действие ПНЖК, сформированное на ступенях филогенеза в течение многих миллионов лет.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н., Арапбаева А.А., Пиркова А.А. и др. Содержание индивидуальных жирных кислот и липидов в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов. *Кардиологический вестник*. 2006; 1(13): 32–8.

2. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. *Кардиология*. 2005; 9: 32–4.
3. Krysiak R., Okopien B. Haemostatic effects of simvastatin in subjects with impaired glucose tolerance. *Intern. Med. J.* 2011; 41(6): 473–81.
4. Duggan S.T. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Drugs*. 2012; 72(4): 565–84.
5. Toth P.P., Zarotsky V., Sullivan J.M., Laitinen D. Niacin and fibrate use among patients with high triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(6): 1355–63.
6. Choi J.M., Kim T.E., Cho J.Y. et al. Development of lipidomic platform and phosphatidylcholine retention time index for lipid profiling of rosuvastatin treated human plasma. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2014; 944: 157–65.
7. Титов В.Н., Ахмеджанова Х.Г., Малышев П.П. Семейная гиперхолестеринемия, этиология, патогенез, диагностика и лечение. Изд-во БИНОМ. М. 2011.
8. da Silva P.M. Am. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin. *J. Cardiovasc. Drugs*. 2011; 11(2): 93–107.
9. Титов В.Н. Различия конформации apoB-100 в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Модифицированные липопротеины и деструктивное воспаление в интима артерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 2: 27–47.
10. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. ИНФРА-М. М. 2014.
11. Gross R.W., Han X. Lipidomics at the interface of structure and function in systems biology. *Chem. Biol.* 2011; 18(3): 284–91.
12. Ариповский А.В., Колесник П.О., Веждел М.И., Титов В.Н. Метод подготовки проб для газохроматографического определения жирных кислот без предварительной экстракции липидов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 3–6.
13. Talbot N.A., Wheeler-Jones C.P., Cleasby M.E. Palmitoleic acid prevents palmitic acid-induced macrophage activation and consequent p38 MAPK-mediated skeletal muscle insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 393(1–2): 129–42.
14. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006; 142(11): 521–4.
15. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 2: 4–14.
16. Yang C.V., Chen S.R., Gianturco S.H. et al. Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100. *Nature*. 1986; 323(6090): 738–42.
17. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. *Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет*. ИНФРА-М. М. 2014.
18. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acid and insulin resistance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 8–26.
19. Gerber B.L. In vivo evaluation of atherosclerotic plaque inflammation and of anti-inflammatory effects of statins by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 918–20.
20. Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А. и др. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 3: 42–7.
21. Chapman M.J. Pitavastatin: novel effects on lipid parameters. *Atheroscler. Suppl.* 2011; 12(3): 277–84.
22. Kaufmann P., Torok M., Zahno A. et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2006; 63(19–20): 2415–25.
23. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности атероматоза интимы артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 3: 48–57.
24. Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes*. 2005; 54(3): 648–56.

25. Cwiklinska A., Kortas-Stempak B., Gliwinska A. Interaction between VLDL and phosphatidylcholine liposomes generates new  $\gamma$ -LpE-like particles. et al. *Lipids*. 2014; 49(2): 143–53.
26. Bays H.E., Tighe A.P., Sadovsky R., Davidson M.H. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008; 6(3): 391–409.
27. Fabian C.J., Kimler B.F. Marine-derived omega-3 fatty acids: fishing for clues for cancer prevention. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2013; 2013: 97–101.
28. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. *Кардиология*. 1998; 1: 43–9.
29. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004; 109: 11139–43.
30. Maki K.C., Orloff D.G., Nocholls S.J. et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin. Ther.* 2013; 35(9): 1400–11.
31. Kastelein J.J., Maki K.C., Susekov A. et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8(1): 94–106.
32. Offman E., Marengo T., Ferber S. et al. Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2013; 9: 563–73.
33. Shyu K.G., Chen S.C., Wang B.M. et al. Mechanism of the inhibitory effect of atorvastatin on leptin expression induced by angiotensin II in cultured human coronary artery smooth muscle cells. *Clin. Sci.* 2012; 122(1): 33–42.
34. Lee S.J., Lee I., Lee J. et al. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90 $\alpha$  in human colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 2014; 111(3): 497–505.
35. Li N., Zhang Q., Qian H. et al. Atorvastatin induces autophagy of mesenchymal stem cells under hypoxia and serum deprivation conditions by activating the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Clin. Med. J.* 2014; 127(6): 1046–1051.
36. Talameh J.A., Kitzmiller J.P. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants. *J. Pharmacogenomics. Pharmacoproteomics*. 2014; 5(2): 128–32.
37. Akisato Y., Ishii I., Kitahara M. et al. Effect of pitavastatin on macrophage cholesterol metabolism. *Yakugaki Zasshi*. 2008; 128(3): 357–63.
38. Bouitbir J., Charles A.L., Echaniz-Laguns A. et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a ‘mitohormesis’ mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur. Heart J.* 2012; 33(11): 1397–407.
39. Keizer H.G. The “Mevalonate hypothesis”: a cholesterol-independent alternative for the etiology of atherosclerosis. *Lipids. Health. Dis.* 2012; 11: 149–57.
- form and phosphatidylcholine retention time index for lipid profiling of rosuvastatin treated human plasma. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2014; 944: 157–65.
7. Titov V.N., Ahmedganova H.G., Malyshev P.P. *Familial hypercholesterolemia, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. Izdatelstvo BINOM. 2011. M. 623 p. (in Russian)
8. da Silva P.M. Am. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin. *J. Cardiovasc. Drugs*. 2011; 11(2): 93–107.
9. Titov V.N. The difference conformation of apoB-100 in LDL and very low density. Modified lipoproteins and destructive inflammation in the arterial intima. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 2: 27–47. (in Russian)
10. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. *Atherosclerosis. INFRA-M. M.* 2014. (in Russian)
11. Gross R.W., Han X. Lipidomics at the interface of structure and function in systems biology. *Chem. Biol.* 2011; 18(3): 284–91.
12. Aripovskiy A.V., Kolesnik P.O., Vegdel M.I., Titov V.N. The method of sample preparation for gas chromatographic determination of fatty acids without prior extraction of lipids. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 1: 3–6. (in Russian)
13. Talbot N.A., Wheeler-Jones C.P., Cleasby M.E. Palmitoleic acid prevents palmitic acid-induced macrophage activation and consequent p38 MAPK-mediated skeletal muscle insulin resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 393(1–2): 129–42.
14. Titov V.N., Lisitzin D.M. The content of alcohols and glycerol cholesterol in blood plasma is dependent on the number of double bonds in the fatty acid pool lipoprotein lipids. *Bulliten' eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2006; 142(11): 521–4. (in Russian)
15. Titov V.N. Clinical biochemistry lipid-lowering therapy and the mechanisms of action of statins. Fatty acids, statins and diabetes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 2: 4–14. (in Russian)
16. Yang C.V., Chen S.R., Gianturco S.H. et al. Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100. *Nature*. 1986; 323(6090): 738–42.
17. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. *Diabetes. INFRA-M. M.* 2014. (in Russian)
18. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acid and insulin resistance. *Pathogenesis*. 2013; 11(1): 8–26.
19. Gerber B.L. In vivo evaluation of atherosclerotic plaque inflammation and of anti-inflammatory effects of statins by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 918–20.
20. Dygai A.M., Kotlovskiy M.Yu., Kirichenko D.A. i drugie. Fatty acids of erythrocyte membranes in women with coronary heart disease by the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 3: 42–47. (in Russian)
21. Chapman M.J. Pitavastatin: novel effects on lipid parameters. *Atheroscler. Suppl.* 2011; 12(3): 277–84.
22. Kaufmann P., Torok M., Zahno A. et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2006; 63(19-20): 2415–25.
23. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acid in the diet – the main reason for the increase LDL cholesterol atheromatosis intima of the arteries. *Atheroskleroz i dislipidemii*. 2012; 3: 48–57. (in Russian)
24. Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes*. 2005; 54(3): 648–56.
25. Cwiklinska A., Kortas-Stempak B., Gliwinska A. Interaction between VLDL and phosphatidylcholine liposomes generates new  $\gamma$ -LpE-like particles. et al. *Lipids*. 2014; 49(2): 143–53.
26. Bays H.E., Tighe A.P., Sadovsky R., Davidson M.H. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2008; 6(3): 391–409.
27. Fabian C.J., Kimler B.F. Marine-derived omega-3 fatty acids: fishing for clues for cancer prevention. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2013; 2013: 97–101.
28. Titov V.N. Intracellular polyene fatty acid deficiency in the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1998; 1: 43 – 49. (In Russian)
29. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004; 109: 11139–43.

Поступила 05.02.15

## REFERENCES

1. Titov V.N., Arapbaeva A.A., Pirkova A.A. i drugie. Contents of individual fatty acids and lipids in blood plasma lipoproteins in patients with hyperlipidemia while taking statin. *Kardiologicheskii vestnik*. 2006; 1(13): 32–8. (in Russian)
2. Rogzhkova T.A., Susekov A.V., Solovyeva E.Yu. i drugie. Efficacy and tolerability of statins in patients with primary hyperlipidemia outpatient clinical practice. *Kardiologiya*. 2005; 9: 32–4. (in Russian)
3. Krysiak R., Okopien B. Haemostatic effects of simvastatin in subjects with impaired glucose tolerance. *Intern. Med. J.* 2011; 41(6): 473–81.
4. Duggan S.T. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Drugs*. 2012; 72(4): 565–84.
5. Toth P.P., Zarotsky V., Sullivan J.M., Laitinen D. Niacin and fibrates use among patients with high triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(6): 1355–63.
6. Choi J.M., Kim T.E., Cho J.Y. et al. Development of lipidomic plat-



30. Maki K.C., Orloff D.G., Nocholls S.J. et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin. Ther.* 2013; 35(9): 1400–11.
31. Kastelein J.J., Maki K.C., Susekov A. et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J. Clin. Lipidool.* 2014; 8(1): 94–106.
32. Offman E., Marengo T., Ferber S. et al. Steady-state bioavailability of prescription omega-3 on a low-fat diet is significantly improved with a free fatty acid formulation compared with an ethyl ester formulation: the ECLIPSE II study. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2013; 9: 563–73.
33. Shyu K.G., Chen S.C., Wang B.M. et al. Mechanism of the inhibitory effect of atorvastatin on leptin expression induced by angiotensin II in cultured human coronary artery smooth muscle cells. *Clin. Sci.* 2012; 122(1): 33–42.
34. Lee S.J., Lee I., Lee J. et al. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90 $\alpha$  in human colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2014; 111(3): 497–505.
35. Li N., Zhang Q., Qian H. et al. Atorvastatin induces autophagy of mesenchymal stem cells under hypoxia and serum deprivation conditions by activating the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Clin. Med. J.* 2014; 127(6): 1046–51.
36. Talameh J.A., Kitzmiller J.P. Pharmacogenetics of Statin-Induced Myopathy: A Focused Review of the Clinical Translation of Pharmacokinetic Genetic Variants. *J. Pharmacogenomics. Pharmacoproteomics.* 2014; 5(2): 128–32.
37. Akisato Y., Ishii I., Kitahara M. et al. Effect of pitavastatin on macrophage cholesterol metabolism. *Yakugaki Zasshi.* 2008; 128(3): 357–63.
38. Bouitbir J., Charles A.L., Echaniz-Laguns A. et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur. Heart. J.* 2012; 33(11): 1397–407.
39. Keizer H.G. The "Mevalonate hypothesis": a cholesterol-independent alternative for the etiology of atherosclerosis. *Lipids. Health. Dis.* 2012; 11: 149–57.

Received 05.02.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.831-005.4-036.11-02:616.13-004.6]-078.33

Соловьева Л.Н.<sup>1</sup>, Шмонин А.А.<sup>1,2</sup>, Эмануэль Ю.В.<sup>1</sup>, Столяров М.С.<sup>3</sup>, Бондарева Е.А.<sup>1</sup>, Мазинг А.В.<sup>1</sup>, Лазарева Н.М.<sup>1</sup>, Холопова И.В.<sup>1</sup>, Блинова Т.В.<sup>1</sup>, Харитоновна Т.В.<sup>4</sup>, Лапин С.В.<sup>1</sup>, Эмануэль В.Л.<sup>1</sup>, Мельникова Е.В.<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, 197341, г. Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 198103, г. Санкт-Петербург; <sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Александровская больница», 193312, г. Санкт-Петербург

*Лабораторные биомаркеры атеросклероза могут влиять на выбор тактики лечения у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий и высоким риском инсульта. Однако в настоящее время нет доказанных лабораторных критериев значимого атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии (ВСА).*

**Цель исследования** – изучить информативность биомаркеров атеросклероза в клинико-молекулярной панели экспертной системы определения риска инсульта у пациентов со значимыми стенозами ВСА.

В исследование были включены пациенты с 50–90% атеросклеротическими стенозами ВСА в остром периоде атеротромботического инсульта или транзиторной ишемической атаки (1-я группа), пациенты со стабильными 50–90% атеросклеротическими стенозами ВСА, не переносившие сосудистых событий в течение 30 дней до включения в исследование (2-я группа) и группа здоровых добровольцев без атеросклероза ВСА. Обследование пациентов включало сбор анамнеза, оценку неврологического статуса, исследование сыровоточного уровня биомаркеров атеросклероза (липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛПА-ФЛ-А2), плазменного белка А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А), липопротеина (а) (ЛП(а)), асимметричного диметиларгинина (АДМА), С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), и липидного спектра крови) методом иммуноферментного анализа, дуплексное ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий. Критериями исключения были факторы риска инсульта другой этиологии, кроме атеротромботической. Для определения различий между группами использовались тесты Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, для выявления закономерностей в исследуемой выборке – методы Data Mining.

Из 356 обследованных в исследование были включены 30 пациентов 1-й группы, 51 больной 2-й группы и 16 здоровых добровольцев. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту (50–80 лет). Сыровоточный уровень вчСРБ и АДМА в группе пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта был значимо выше, чем в группах больных со стабильными стенозами и здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). При сравнении между тремя группами не выявлено статистически значимых различий в сыровоточной концентрации РАРР-А, ЛПА-ФЛ-А2, ЛП(а). АДМА, вчСРБ и РАРР-А могут быть рекомендованы для включения в клинико-молекулярную панель для персонализированной диагностики причин инсульта наряду с клинико-анамнестическими данными.

**Заключение.** Сыровоточный уровень АДМА и вчСРБ значимо повышается в остром периоде атеротромботического инсульта. Для улучшения качества диагностики причин инсульта могут быть предложены исследования уровней АДМА, вчСРБ, РАРР-А, интерпретируемые с учетом клинико-анамнестических данных.

**Ключевые слова:** атеросклероз; биомаркеры; стенозы сонных артерий; ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака.

**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 12–16.

Для корреспонденции: Соловьева Людмила Николаевна, milastukova@gmail.com

For correspondence: Solovyeva L.N., milastukova@gmail.com