

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.1-092:612.015:615.357

Титов В.Н.¹, Котловский М.Ю.², Покровский А.А.^{2,3}, Котловская О.С.², Оседко А.В.², Оседко О.Я.², Титова Н.М.³, Котловский Ю.В.³, Дыгай А.М.⁴**СПИРТ ХОЛЕСТЕРИН, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НА СТУПЕНЯХ ФИЛОГЕНЕЗА, МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРОВАНИЯ СИНТЕЗА СТРОЛА СТАТИНАМИ, ФАКТОРЫ ФАРМАКОГЕНОМИКИ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ**¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, г. Москва; ²ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; ³ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет»; ⁴Томский НИИ фармакологии СО РАМН

Гиполипидемическое действие статинов реализовано путем ингибирования в эндоплазматической сети гепатоцитов синтеза локального пула спирта холестерина (ХС), который перед секрецией в гидрофильную среду крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) покрывает полярным монослоем из фосфатидилхолинов и ХС всю гидрофобную массу триглицеридов (ТГ). И чем меньше монослой между ферментом, липазой и субстратом ТГ содержит ХС, тем параметры гидролиза пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП более высокие. Последовательность действия статинов следующая: блокада синтеза в гепатоцитах и понижение в плазме крови содержания неэтерифицированного ХС; активация гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, формирование лигандных ЛПОНП и поглощение их инсулинзависимыми клетками путем апоЕ/В-100-эндоцитоза; активация гидролиза ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП, формирование лигандных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и поглощение их клетками путем апоВ-100-эндоцитоза; понижение содержания в крови полиеновых жирных кислот (ПНЖК), эквивалентно этерифицированных спиртом ХС, полиэфиров ХС, снижение уровня ХС-ЛПНП. Афизиологичное воздействие нарушенной биологической функции трофологии (питания) на метаболизм жирных кислот (ЖК) в популяции не устранить приемом медикаментов; необходимо устранить афизиологичное воздействие внешней среды. Для снижения частоты заболевания сердечно-сосудистой системы, надо снизить в пище содержание насыщенных ЖК, в первую очередь пальмитиновой насыщенной ЖК (НЖК), транс-форм ЖК, пальмитолеиновой ЖК до физиологичных величин и в той же мере повысить содержание ПНЖК. НЖК блокируют поглощение клетками ПНЖК. Атеросклероз – дефицит в клетках ПНЖК при избытке пальмитиновой НЖК.

Ключевые слова: холестерин; статины; насыщенные жирные кислоты; полиеновые жирные кислоты; пальмитиновая кислота.

Titov V.N.¹, Kotlovskii M.Yu.², Pokrovskii A.A.^{2,3}, Kotlovskaya O.S.², Osedko A.V.², Titova N.M.³, Kotlovskii Yu.V.³, Digai A.M.⁴

THE SPIRIT CHOLESTEROL, BIOLOGICAL ROLE AT STAGES OF PHYLOGENESIS, MECHANISMS OF INHIBITION OF SYNTHESIS OF STEROL BY STATINS, FACTORS OF PHARMACOGENOMICS AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHOLESTEROL OF LIPOPROTEINS OF LOW DENSITY

¹The Russian cardiologic R&D production complex of Minzdrav of Russia, 121552 Moscow, Russia; ²The V.F. Voyno-Yseteskiy Krasnoyarsk state medical academy of Minzdrav of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ³The Siberian Federal University, Russia; ⁴The Tomsk institute of pharmacology of the Russian academy of medical sciences, Tomsk, Russia

The hypolipidemic effect of statins is realized by inhibition of synthesis of local pool of cholesterol spirit in endoplasmic net of hepatocytes. The cholesterol spirit covers all hydrophobic medium of triglycerides with polar mono layer of phosphatidylcholines and cholesterol spirit prior to secretion of lipoproteins of very low density into hydrophilic medium. The lesser mono layer between lipase enzyme and triglycerides substrate contains of cholesterol spirit the higher are the parameters of hydrolysis of palmitic and oleic lipoproteins of very low density. The sequence of effect of statins is as follows: blocking of synthesis in hepatocytes and decreasing of content of unesterified cholesterol spirit in blood plasma; activation of hydrolysis of triglycerides in palmitic and oleic lipoproteins of very low density; formation of ligand lipoproteins of very low density and their absorption by cells by force of apoB-100 endocytosis; decreasing in blood of content of polyenoic fatty acids, equimolar esterified by cholesterol spirit, polyethers of cholesterol spirit and decreasing of level of cholesterol spirit-lipoproteins of very low density. There is no way to eliminate aphysiological effect of disordered biological function of trophology (nutrition) on metabolism of fatty acids in population by means of pharmaceuticals intake. It is necessary to eliminate aphysiological effect of environment. To decrease rate of diseases of cardiovascular system one has to decrease in food content of saturated fatty acids and in the first instance palmitic saturated fatty acid, trans-form fatty acid, palmitoleic fatty acids up to physiological values and increase to the same degree the content of polyenoic fatty acids. The saturated fatty acids block absorption of polyenoic fatty acids by cells. The atherosclerosis is a deficiency of polyenoic fatty acids under surplus of palmitic saturated fatty acid.

Key words: cholesterol; statins; saturated fatty acid; polyenoic fatty acid; palmitic acid

Для корреспонденции:

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. клин. биохимии липидного обмена.
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
E-mail: vn_titov@mail.ru

Согласно предложенной нами филогенетической теории общей патологии [1], становление биологических функций и биологических реакций на ступенях филогенеза *in vivo* происходило последовательно на трех уровнях: на аутокринном уровне – в клетках; в паракринно-регулируемых сообществах клеток (ПС) – структурных и функциональных единицах всех органов; на уровне организма. Каждое ПС состоит из трех пулов клеток. Это специфические клетки, которые определяют функцию ПС; локальный перистальтический насос – артериола мышечного типа, который осуществлял перфузию ПС межклеточной средой; пул рыхлой соединительной ткани (РСТ), который синтезируют локальные, гуморальные, функционально разные медиаторы. На каждом из уровней в филогенезе биологические системы достигли состояния относительного биологического совершенства; это является основой для формирования такого же совершенства на следующем уровне в филогенезе. Основными методологическими приемами общей биологии, которые позволяют осознать давно прошедшее и реально существующее, являются системный подход; единая технология становления в филогенезе функциональных систем; прием биологической преемственности; прием биологической субординации.

Соответственно системному подходу, несмотря на выраженное различие факторов регуляции метаболизма на ступенях филогенеза (гуморальные медиаторы, нейро-гуморальное воздействие синаптической передачи и нервный, электрический импульс), регуляция *in vivo* биологических функций и биологических реакций является единым процессом. Развитие животных происходило путем длительного совершенствования того, что сформировано на более ранних ступенях филогенеза; формирование чего-то принципиально нового – это удел мутаций. Биологическая субординация означает, что новый регуляторный фактор логично надстраивается над существующими, тесно, функционально с ними взаимодействует, но отменить действие филогенетически раннего медиатора филогенетически более поздний регуляторный фактор не может. На разных уровнях становления регуляции в филогенезе один и тот же гуморальный фактор может исполнять схожие, но не идентичные функции. Сказанное в полной мере относится и к молекулам, которые синтезированы *in vivo*, *in situ de novo* на ранних ступенях филогенеза (в клетках, в ПС и на уровне организма) согласно единой технологии (единым биохимическим реакциям) и в то же время исполняют разные функции. Это в полной мере относится к спирту холестерина (ХС), стеролу, биологическая роль которого существенно различается на ступенях филогенеза [2].

ХС в реализации биологической функции адаптации, биологической реакции краткосрочной адаптации на аутокринном уровне. ХС – одноатомный, вторичный, гидрофобный спирт со структурой циклопентаноапергидрофенантрена; его растворимость в воде около 8 нм/л; в прошлом веке за исследование ХС присуждено 13 Нобелевских премий. ХС не липид; липиды – это жирные кислоты (ЖК) и все соединения, в состав которых ЖК входят. Но если ХС образует эфир, к примеру, с олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК), то становится липидом. Согласно международной классификации, все эфиры (спирт + кислота = эфир) называют по имени спирта, который этерифицирует кислоту; холестерололеат – это липид; одновременно это и неполярная форма полярного, неэтерифицированного спирта ХС. Все животные клетки синтезируют ХС *in situ de novo* из ацетата (уксусной кислоты), точнее, из активированной формы ацетил-КоА; КоА также спирт – тиоспирт. Ни одна растительная клетка не

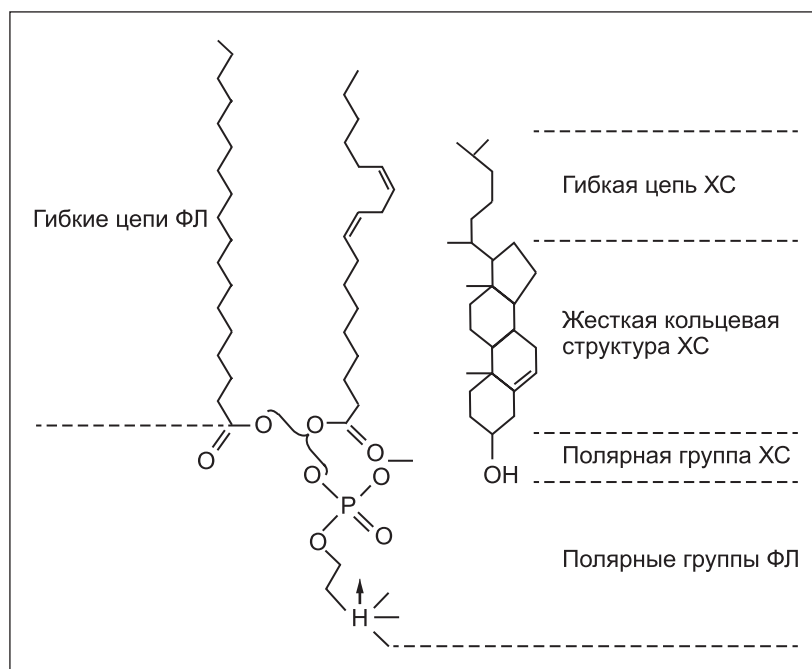


Рис.1. Конденсация ФХ и ХС в наружном монослое клеточной мембраны между ацильными цепями ФХ как механизм снижения проницаемости клеточной мембраны.

синтезирует ХС. Одновременно ни одна из животных клеток *in vivo* и *in vitro* не нуждается в экзогенном ХС; более того, от каждой из клеток *in vivo* и *in vitro* синтезированный ХС надо отвозить как катаболит – наравне с мочевиной и CO_2 . Происходит это при реализации биологической функции эндоэкологии – поддержании чистоты межклеточной среды [3].

В животной клетке роль ХС состоит в реализации биологической функции краткосрочной адаптации. Если внешняя для клетки среда становится неоптимальной (рН, гипертоничность, наличие токсичных веществ), клетка от среды отгораживается. Для этого клетка активизирует синтез ХС *in situ de novo*; происходит это в 14 этапов; для этого требуется 14 молекул ацетил-КоА и столько же АТФ. ХС-клетка конденсирует между фосфолипидами (ФЛ), главным образом фосфатидилхолинами (ФХ), и, увеличивая гидрофобность клеточной мембраны, выраженно понижая ее проницаемость, отгораживается от внешней среды. Конденсация происходит только в наружном монослое ФЛ бислоистой мембраны. Термин «конденсация» означает то, что объем, который занимает молекула ФХ в плазматической мембране, и объем ФХ + ХС являются одинаковыми (рис. 1). При конденсации ХС места для воды в мембране не остается; проницаемость ее выраженно понижается. Когда окружающая среда нормализуется, клетки избавляются от ХС, выводя его во внешнюю (межклеточную) среду. Вот этот-то ХС от клеток в ПС и надо отвозить; это реализация биологической функции эндоэкологии – поддержание чистоты межклеточной среды в ПС и организме.

Содержание ХС в мембранах внутриклеточных органелл (преимущественно монослойных) выраженно различается. *In vivo* основная масса ХС находится вне цитозоля, включая полярный ХС наружного монослоя мембраны клеток и содержание неэтерифицированного ХС и эфиров ХС (ЭХС – холестерололеат) в липопротеинах (ЛП) высокой плотности (ЛПВП), ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). В цитозоле, в преимущественно монослойных мембранах клеточных органелл, в форме полярного ХС клетки содержит менее 10% всего количества ХС *in vivo*. Среди межклеточных органелл содержание ХС самое низкое в бислоиных мембранах митохондрий при отношении ХС/ФЛ 0,1;

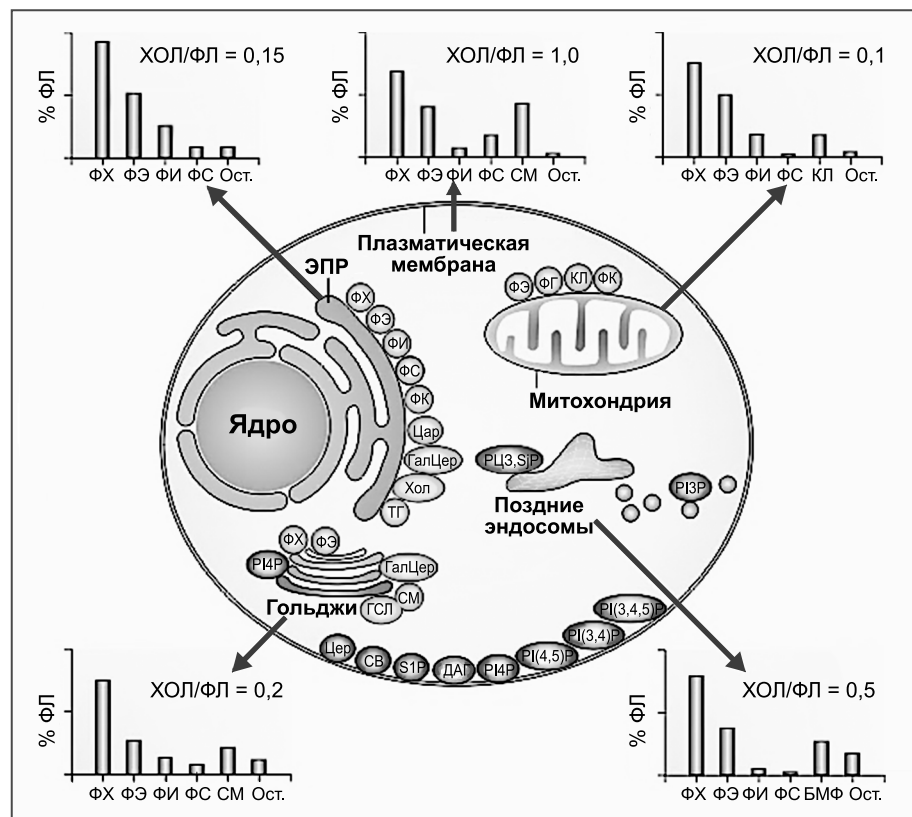


Рис. 2. Отношение содержания ХС/ФЛ в плазматической мембране и клеточных органеллах.

Содержание ХС отнесено к сумме ФЛ. Голубые овалы – места синтеза ФЛ, красные – сигнальных липидов. АминоФЛ, фосфатидную кислоту, кардиолипин митохондрии синтезируют сами [4].

в наружном монослое бислойной мемbrane клетки отношение ХС/ФЛ 1 (на порядок выше). В бислойных мембранах лизосом отношение ХС/ФЛ равно 0,5, в аппарате Гольджи – 0,2, в эндоплазматической сети – 0,15. Синтез ХС в клетке происходит в канальцах эндоплазматической сети. И только митохондрии синтезируют все свои ФЛ сами, согласно собственному геному, включая филогенетически ранний ФЛ – кардиолипин; митохондрии ХС не синтезируют (рис. 2).

Несмотря на то что количество триглицеридов (ТГ) – эфиров трехатомного спирта глицерина, и ЖК *in vivo* на порядки (в десятки раз) больше, чем ХС, концентрация стерола в межклеточной среде и плазме крови в несколько раз выше, чем содержание ТГ. Это определено тем, что основная масса ТГ располагается в цитозоле клеток, в то время как основное количество ХС – в межклеточной среде и наружном монослое мембраны клеток. Это определено тем, что основная функциональная роль ХС *in vivo* транспортная, перенос и поглощение клетками: насыщенных ЖК (НЖК) без двойных связей (ДС) в цепи; МЖК с одной ДС; ненасыщенных ЖК с 2–3 ДС (ННЖК); полиеновых ЖК с 4–6 ДС (ПНЖК). И если на аутокринном уровне ХС реализует биологическую функцию адаптации, биологическую реакцию краткосрочной адаптации, то на уровне ПС и организма ХС исполняет только транспортную функцию – перенос в составе ЛП и поглощение клетками ЖК, раздельно НЖК + МЖК и ННЖК + ПНЖК.

Согласно филогенетической теории общей патологии, формирование системы ЛП, перенос в гидрофильной межклеточной среде гидрофобных ЖК претерпел на ступенях филогенеза три последовательных, функционально разных этапа. Это определено действием специфичных, связывающих липиды белков (аполипопротеинов, апо) с разными физико-химическими свойствами; формированием разных классов белок-липидных комплексов, последовательно

ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП; они сформированы по типу число – белок/липид; пассивным (встраиванием ЖК в плазматическую мембрану) и активным (рецепторным) поглощением клетками ЛП.

Перенос всех ЖК в форме полярных липидов в составе ЛПВП и пассивное поглощение клетками. На первом в филогенезе этапе становления функции ЛП после всасывания всех ЖК энтероциты этерифицируют ННЖК + ПНЖК в полярные аминоФЛ, эфиры со спиртом глицерином. Далее апоА-I структурирует их в ЛПВП; способность апоА-I связывать ФЛ низкая, поэтому гидратированная плотность ЛП высока. Одновременно НЖК + МЖК пищи энтероциты этерифицируют в неполярные ТГ; из них в цитозоле, в эндоплазматической сети, микросомальный белок, переносящий ТГ (МБПТ) [5], формирует первичные хиломикроны (ХМ). ПС энтероцитов депонируют ТГ в жировых клетках РСТ – в висцеральной среде клетки освобождают НЖК + МЖК как полярные, неэтерифицированные ЖК (НЭЖК); в межклеточной среде их связывает липидпереносящий белок альбумин. Все клетки ПС поглощали ЖК из ЛПВП только пассивно, путем встраивания в полярный, наружный монослой клеточной мембраны в форме только полярных липидов – ФЛ и диглицеридов.

В ПС от клеток необходимо отвозить ХС, поскольку в межклеточной среде функционировал только один апо – апоА-I, он же стал исполнять и эту функцию. При этом переносимые к клетке ЖК в аминоФЛ располагаются на одной стороне апоА: ФЛ-диска, а ХС – на иной стороне в ассоциации с более гидрофобными ФХ. ЛПВП отвозили ХС от всех клеток к энтероцитам; последние физиологично избавлялись от стерола путем экзоцитоза. На последующих ступенях филогенеза, когда количество отвозимого ХС возросло, на ФХ-стороне диска лецитинхолестерин ацилтрансфераза (секреторный белок гепатоцитов) стала активировать переэтерификацию олеиновой МЖК по пути $sn-2-ФХ \rightarrow$ полярный ХС с образованием неполярной формы спирта ХС – холестерололеата, моноэфира ХС (моно-ЭХС); упаковывать ХС среди ФХ в ЛПВП стало легче.

Эффективность отвоза ХС в форме липида возросла; коферментом этерификации спирта ХС явился апоА-II. В межклеточной среде стали одновременно циркулировать филогенетически ранние апоА-I ЛПВП с полярным ХС (без моно-ЭХС) и более поздние апоА-I + апоА-II ЛПВП наполненные моно-ЭХС. Они стали переносить больше моно-ЭХС и не к энтероцитам, а к филогенетически более поздним гепатоцитам. Последние освобождают ЛПВП от моно-ЭХС при действии кассетных транспортеров, модифицированных рецепторов-мусорщиков. Транспортеры формируют поглощение гепатоцитами апоА-I + апоА-II ЛПВП, освобождают их от моно-ЭХС и пустыми выводят в межклеточную среду. Со временем в филогенезе переноса ЖК в полярных липидах и пассивного поглощения их клетками стало недостаточно; в филогенезе сформировались более производительные ЛП; однако все функции ЛПВП с ранних ступеней филогенеза продолжают функционировать *in vivo*.

Перенос НЖК + МЖК + ННЖК в неполярных ТГ в составе ЛПНП и активное апо-B-100-рецепторное поглощение их клетками. На втором в филогенезе этапе становления

ЛП изобелки апоВ-48 и апоВ-100 сформировали перенос ЖК в межклеточной среде в форме неполярных липидов и активное, рецепторное поглощение клетками не всех ЖК, а только ННЖК + ПНЖК. В межклеточную среду жировые клетки ПС энтероцитов стали освобождать НЖК + МЖК не как НЭЖК, а в форме ТГ. Для этого в лимфе с первичными ХМ (ТГ + МБПТ) стал связываться апоВ-48; он сформировал вторичные ХМ (ТГ + апоВ-48 + апоЕ). Среди всех апо только апоЕ имеет домен для связывания не с липидами, а с иными апобелками; апоЕ инициирует формирование кооперативных лигандов и рецепторов. В лимфо-, гемолимфо- и кровотоке сформированные вторичные ХМ с переносимыми ими НЖК + МЖК + ННЖК в форме неполярных ТГ поглощают только гепатоциты путем первого, активного апоЕ/В-48 эндоцитоза при взаимодействии апоЕ/В-48-лиганд-рецептор.

Гепатоциты гидролизуют экзогенные ТГ, оптимизируют ЖК, окисляя в пероксисомах все афизиологичные ЖК. Далее они ресинтезируют ЖК в физиологичные пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ; определено это тем, какая ЖК этерифицирована в sn-2-глицерина с вторичной спиртовой группой. Поскольку пространственная, стерическая форма ТГ (расположение ацильных цепей) в гидрофильной среде выражено разная, апоВ-100 в гепатоцитах раздельно структурирует ТГ в пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП, секретируя далее все ЛПОНП в межклеточную среду, кровь. Далее постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и кофактор апоС-II гидролизуют часть ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, а печеночная глицеролгидролаза (ГЛГ) и кофактор апоС-III гидролизуют ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП. Когда количество ТГ, которое связало апоВ-100 в ЛПОНП, станет оптимальным, гидратированная плотность ЛП становится ниже и ЛПОНП становятся ЛПНП; апоВ-100 принимает активную конформацию (стерическую форму) и выставляет на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Связывая лиганд апоВ-100-рецепторами, клетки активно поглощают НЖК + МЖК + ННЖК в составе апоВ-100 ЛПНП. В филогенезе поглощение клетками ПНЖК из ЛПВП еще миллионы лет остается пассивным. Однако со временем этого стало явно недостаточно.

Перенос ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, в форме поли-ЭХС и активное поглощение их апо-В-100 эндоцитозом. В соответствии с методологическим приемом биологической преемственности активное поглощение клетками ПНЖК сформировалось на основе филогенетически раннего апоВ-100-рецепторного эндоцитоза НЖК + МЖК + ННЖК. Но ПНЖК уже этерифицированы в аминокФЛ, структурированы в ЛПВП, несогласно приему биологической субординации изменить это не получится. Оптимальный вариант – осуществить перенос ПНЖК из ЛПВП в ЛПНП, однако это тоже не просто. Поэтому на ступенях филогенеза совершенно следующее: в ЛПВП произошла перэтерификация ПНЖК из полярных аминокФЛ – эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС с образованием поли-ЭХС; новый белок, переносящий эфиры холестерина (БПЭХ), сформировал переход ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПНП; далее реализован сформированный ранее активный, апоВ-100-рецепторный эндоцитоз ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, в форму поли-ЭХС.

В составе ЛПВП в крови при действии аминокФЛ-липазы холестерин ацилтрансферазы стала происходить перэтерификация ПНЖК из полярных эфиров со спиртом глицерином в неполярные эфиры со спиртом ХС, в поли-ЭХС. Это происходит на стороне апоА-I-диска, где располагаются аминокФЛ; поли-ЭХС локализованы в окружении ацильных цепей аминокФЛ. Физико-химические свойства БПЭХ таковы, что он не может связать и перенести поли-ЭХС. В кровотоке он формирует тройственный ассоциат ЛПВП + БПЭХ + ЛПНП, в котором гидрофобные поли-ЭХС из ЛПВП, из окружения полярных аминокФЛ, спонтанно переходят в неполярную структуру ЛПНП. Так на ступенях филогенеза произошло форми-

рование активного поглощения клетками ПНЖК в поли-ЭХС путем активного, апоВ-100-эндоцитоза.

Перенос НЖК + МЖК к инсулинзависимым клеткам в ЛПОНП и апоЕ/В-100-рецепторный эндоцитоз. На более поздних ступенях филогенеза, при формировании биологической функции локомоции – движение за счет сокращения поперечнополосатой, скелетной мускулатуры, произошло формирование векторного, высокопроизводительного переноса и активного поглощения клетками НЖК + МЖК; одновременно началась функция и системы инсулина. Среди всех ЖК субстратами для наработки клетками энергии, синтеза в митохондриях АТФ являются НЖК + МЖК. Биологическая функция инсулина – обеспечение субстратами для наработки энергии биологической функции локомоции, регуляции метаболизма, в первую очередь ЖК и во вторую, опосредованно, и глюкозы.

Согласно подходу биологической преемственности, активное поглощение клетками НЖК + МЖК сформировалось на основе более раннего в филогенезе поглощения клетками НЖК + МЖК + ННЖК + ПНЖК. В переносе и поглощении клетками НЖК + МЖК в филогенезе вторично задействован апоЕ; на сей раз он формирует кооперативные апоЕ/В-100-лиганд и рецептор, формируя функцию самых поздних в филогенезе ЛПОНП. Начинается перенос НЖК + МЖК к инсулинзависимым клеткам (скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, подкожные адипоциты и макрофаги Купфера) с синтеза пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ТГ. Далее гепатоциты в период постпрандиальной гиперлипидемии секретируют в кровь одноименные ЛПОНП. Количество пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП и линолевых + линоленовых ЛПОНП соотносится как 100:10. Физиологично содержание пальмитиновой НЖК среди всех ЖК пищи в ТГ и ЛПОНП не превышает 15%.

В крови постгепариновая ЛПН + апоС-II быстро гидролизует избыточное количество пальмитиновых и олеиновых ТГ в ЛПОНП; когда количество связанных апоВ-100 ТГ становится оптимальным, апоВ-100 принимает активную конформацию и, взаимодействуя с апоЕ, формирует апоЕ/В-100-лиганд. Далее инсулинзависимые клетки, используя свои апоЕ/В-100-рецепторы, связывают и быстро поглощают ЛПОНП. В физиологичных условиях около 10% только линолевых и линоленовых ЛПОНП превращаются в ЛПНП. Из этого следует, что в физиологичных условиях основное количество (приблизительно 90%) ЛПОНП поглощают инсулинзависимые клетки в форме ЛПОНП и только около 10% ЛПОНП (линолевые и линоленовые ЛПОНП) физиологично превращаются в ЛПНП.

Мутация БПЭХ, перенос ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП и активное поглощение клетками путем апоЕ/А-I-эндоцитоза. На одной из ступеней филогенеза у некоторых видов животных (крыса, мышь, собака) произошла мутация БПЭХ-нуль; клетки утратили возможность активно поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Можно уверенно говорить о том, что после этого большая часть популяции этих видов вымерла по причине дефицита в клетках ПНЖК и развития атеросклероза. Через миллионы лет в филогенезе при реализации биологической функции адаптации и методологического подхода биологической преемственности произошло формирование иного варианта переноса к клеткам ПНЖК (уже в ЛПВП) и нового рецепторного эндоцитоза. На ступенях филогенеза в третий раз задействованы апоЕ и его способность реализовать взаимодействие апо:апо, сформировать кооперативный лиганд и рецептор.

Мутация БПЭХ-нуль и активное поглощение их клетками блокировали перенос ПНЖК на этапе образования поли-ЭХС в ЛПВП; при невозможности перехода ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, из ЛПВП в ЛПНП, перенести их стали сами ЛПВП. Они при кооперативном взаимодействии с динамичным апоЕ, который перемещается между

ЛП, сформировали новый апоЕ/А-I-лиганд. Клетки же, которые ранее синтезировали и выставляли на мембрану апоВ-100-рецепторы, после мутации БПЭХ-нуль начали синтез нового, кооперативного апоЕ/А-I-рецептора. Так на ступенях филогенеза у животных (кролики, морские свинки, приматы) и *Ното сариенс* клетки, как и ранее, поглощают ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС, в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Одновременно клетки крыс, мышей и собак стали поглощать ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПВП путем апоЕ/А-I-эндоцитоза.

Для того, чтобы в эксперименте с генами воспроизвести дефицит в клетках ПНЖК и атеросклероз, у кроликов, морских свинок и приматов достаточно выбить ген апоВ-100. Для воспроизведения подобного же состояния у крыс, мышей и собак необходимо выбить иной ген – апоЕ. На ступенях филогенеза при действии спонтанной мутации БПЭХ-нуль, сформировались два варианта переноса ПНЖК: прямой и непрямой, опосредованный. Прямой вариант исключает участие ЛПНП и апоВ-100-эндоцитоз; согласно ему клетки поглощают ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС, по пути ЛПВП → клетка. Непрямой путь включает ЛПНП; перенос и поглощение ПНЖК в форме поли-ЭХС непрямым путем: ЛПВП → ЛПНП → клетка.

На модели экзогенной гиперхолестеринемии (добавление в пищу ХС) дефицит в клетках ПНЖК, синдром атеросклероза и основной его клинический симптом – атероматоз интимы артерий эластического и смешанного типа, легко воспроизвести у кроликов и морских свинок. Все они реализуют не прямой путь поглощения клетками ПНЖК при участии ЛПНП. И модель экзогенной гиперхолестеринемии является неэффективной при воспроизведении дефицита в клетках ПНЖК, синдрома атеросклероза и атероматоза у крыс и мышей при прямом пути поглощения клетками ПНЖК без участия ЛПНП. С позиций филогенетической теории общей патологии рассмотрение становления на ступенях филогенеза вариантов переноса в межклеточной среде и активного, рецепторного поглощения клетками ПНЖК указывает на то, что в патогенезе атеросклероза, синдрома хронического дефицита в клетках ПНЖК, *locus minoris resistentia*, местом афизиологического действия являются ЛПНП и апоВ-100-эндоцитоз. Как же на модели экзогенной гиперхолестеринемии по Н.Н. Аничкову развиваются гипертриглицеридемии, блокада поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза?

ГЛП фенотипов Па и Пб, апоВ-100-эндоцитоз ПНЖК в форме поли-ЭХ, атеросклероз, атероматоз; диагностическое значение ХС-ЛПНП. Согласно единому алгоритму формирования гиперлиппротеинемии (ГЛП) разных фенотипов [6] повышение в плазме крови содержания ЛПНП и ХС-ЛПНП происходит по двум причинам.

1. Мутация апоВ-100-рецептор-нуль формирует гомо-, гетерозиготную семейную гиперхолестеринемии и ГЛП фенотипа Па. В крови накапливаются физиологичные, линолевые и линоленовые, лигандные ЛПНП, которые при патологии апоВ-100-рецепторов некому связывать и поглощать. Это повышает содержание ХС-ЛПНП при физиологичном, даже пониженном уровне ТГ [7]. ХС-ЛПНП – это пул спирта ХС, которым этерифицированы ПНЖК в ЛПНП; отношение содержания ХС-ЛПНП/ПНЖК-ЛПНП равно 10; содержание эквивольно. Чем выше уровень ХС-ЛПНП, тем больше в крови циркулирует ПНЖК и поли-ЭХС, которые не могут поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза. Чем выше содержание ХС-ЛПНП, тем в большей мере выражен дефицит в клетках ПНЖК, активирован атеросклероз и активно формирование атероматоза в интимае [8].

Прямо содержание ХС-ЛПНП достоверно, эквивольно отражает пул ПНЖК, который в форме поли-ЭХС длительно циркулирует в плазме крови; количество ПНЖК – поли-ЭХС, которое клетки не могут поглотить путем апоВ-100-эндоцитоза. Косвенно концентрация ХС-ЛПНП отражает дефицит в клетках ПНЖК; активность атеросклероза *in vivo*;

активность атероматоза в интимае артерий эластического типа. Все безлигандные ЛПНП, которые длительно циркулируют в крови, в итоге являются субстратом, который в интимае артерий эластического и смешанного типа формирует атероматозные массы. Это катаболически измененные, укороченные, но все-таки этерифицированные спиртом ХС ω -3- и ω -6-ПНЖК, которые не смогли поглотить клетки путем апоВ-100-эндоцитоза в составе ЛПНП.

При ГЛП фенотипа Па, при длительном пребывании в крови, гидролизе оставшегося, физиологичного количества ТГ при действии печеночной ГЛГ, лигандные, линолевые и линоленовые ЛПНП превращаются в малые, плотные постлигандные ЛПНП [9]. При семейной гиперхолестеринемии, реализации биологической функции эндозологии и биологических реакций: физиологичной денатурации эндогенных флогогенов активными формами кислорода: опсонизации безлигандных ЛПНП компонентами комплемента; биологической реакции воспаления; реакции трансцитоза опсонизированных, безлигандных ЛПНП через монослой эндотелия – они оказываются в интимае артерий эластического типа [10]. С ранних ступеней филогенеза интимы – место сбора и утилизации биологического мусора из пула внутрисосудистой среды. Однако филогенетически ранние, оседлые макрофаги интимы не могут гидролизовать поздние в филогенезе непольярные ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС (поли-ЭХС). Это является причиной отложения в интимае ПНЖК в форме поли-ЭХС; они-то и формируют поражения интимы по типу атероматоза [6].

2. Если при семейной гиперхолестеринемии и ГЛП фенотипа Па высокие значения ХС-ЛПНП сочетаются с физиологичным содержанием ТГ, то при ГЛП фенотипа Пб, одновременно с повышением содержания ХС-ЛПНП возрастает и содержание ТГ. Редко причиной ГЛП фенотипа Пб является нарушение активности (первичной структуры) печеночной ГЛГ и ее кофактора апоС-III; в крови редко накапливаются прелигандные линолевые и линоленовые ЛПНП с высоким содержанием ТГ, и редко формируется такая форма семейной комбинированной ГЛП фенотипа Пб. Увеличение в крови содержания безлигандных ЛПНП, ХС-ЛПНП и повышение содержания ТГ в прелигандных линолевых и линоленовых ЛПНП является причиной поражения интимы по типу атеротромбоза [11].

Основа ГЛП фенотипа Пб – нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии. Это избыточное содержание в пище пальмитиновой НЖК; большое количество эндогенной пальмитиновой НЖК, которую гепатоциты синтезируют из глюкозы пищи *in situ de novo*; усиление синтеза в гепатоцитах пальмитиновых ТГ; увеличение секреции гепатоцитами в кровь пальмитиновых ЛПОНП при снижении содержания олеиновых ЛПОНП. В крови при физиологичном содержании линолевых и линоленовых ЛПНП, если клетки быстро поглощают олеиновые ЛПОНП, остается только высокое содержание пальмитиновых ЛПНП, точнее, прелигандных, пальмитиновых ЛПОНП с гидратированной плотностью, равной ЛПНП. Напомним, что физиологично секреция в кровь суммы пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП и линолевые + линоленовые ЛПОНП соотносятся как 100:10.

Постгепариновая ЛПЛ + апоС-II гидролизует пальмитиновые ТГ в ЛПОНП со скоростью во много раз ниже, чем скорость олеиновых ТГ в одноименных ЛПОНП. Чем больше в крови пальмитиновых ЛПОНП, чем медленнее гидролиз ТГ, тем больше безлигандных, пальмитиновых ЛПОНП при липолизе повышают гидратированную плотность до величин ЛПНП; по составу же ЖК они остаются пальмитиновыми ЛПНП. Среди всех ТГ и всех ЛПОНП размеры пальмитиновых ТГ и одноименных ЛПОНП самые малые. При длительной циркуляции в крови и гидролизе большей части ТГ исходно пальмитиновые ЛПОНП превращаются в самые малые, плотные ЛПНП, которые характерны для пациентов с синдромом резистентности к инсулину (ИР). Таким образом,

при избытке в пище пальмитиновой НЖК пальмитиновые ЛПОНП, которые не сформировали лиганд и их не поглотили клетки путем апоЕ/В-100-эндоцитоза, превращаются в афизиологичные безлигандные ЛПНП. При избытке в пище пальмитиновой НЖК количество пальмитиновых ЛПНП в крови много больше, чем физиологичных линолевых и линоленовых ЛПНП [12].

При моделировании экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов, нарушении биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, а также при избытке в пище пальмитиновой НЖК общим в нарушениях функции ЛП является следующее: все нарушения при гиперхолестеринемии у кроликов локализованы в филогенетически поздних пальмитиновых ЛПОНП; поглощение этих ЛПОНП нарушено только в инсулинзависимых клетках; все параметры биохимических превращений липидов в ЛПОНП регулирует *in vivo* филогенетически поздний гуморальный (гормональный) медиатор инсулин. Поздние регуляторные взаимоотношения инсулин → ЛПОНП определяют столь частое сочетание синдрома ИР, гипертриглицеридемии и гипергликемии [13].

Инсулин в филогенетически поздней биологической функции локомоции призван обеспечивать субстратами для наработки энергии (МЖК + МЖК, глюкоза для синтеза АТФ) все скелетные миоциты. Инсулин определяет, будет ли эндогенная пальмитиновая НЖК, синтезированная гепатоцитами из глюкозы, превращена далее в олеиновую МЖК, олеиновые ТГ или останется пальмитиновой и будет этерифицирована в пальмитиновые ТГ. Чем в большей мере нарушено действие инсулина при синдроме ИР, тем большим *in vivo* становится пул эндогенной пальмитиновой НЖК по отношению к пулу олеиновой МЖК. При этом *in vivo* формируется потенциально малоэффективный пальмитиновый вариант метаболизма субстратов для наработки энергии. Оптимальным же *in vivo* является потенциально более эффективный олеиновый вариант метаболизма субстратов для наработки энергии, синтеза АТФ.

Афизиологичные превращения ЛПОНП, сходство действия избытка экзогенного спирта ХС с пальмитиновой НЖК; механизмы коррекции ГЛП статинами. Добавление в пищу кроликам ХС в течение нескольких недель вызывает следующее: повышает содержание в плазме крови ХС и ТГ; повышает уровень ХС-ЛПНП (ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС); снижает уровень ХС-ЛПВП (холестерололеат); инициирует накопление в плазме крови и межклеточной среде ЛПНП; формирует ГЛП типа Пб; вызывает атероматоз интимы артерий эластического и смешанного типов. Как же все это происходит, если каждая клетка кролика *in vivo* синтезирует спирт ХС, использует его при переносе в ЛП всех ПНЖК, однако физиологично пища кроликов ХС не содержит? И если в плазме крови реально накапливается экзогенный ХС пищи, то как происходит повышение концентрации ТГ и ЛПНП?

Как показали результаты сравнения прямого и непрямого путей переноса ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛП, нарушение поглощения клетками ПНЖК при экзогенной гиперхолестеринемии происходит в апоВ-100-ЛП, самых поздних в филогенезе ЛПОНП. В ЛПОНП, которые гепатоциты секретируют в кровь, масса неполярных ТГ покрыта монослоем из ФХ и полярного ХС; отношение содержания ФХ/ХС может быть разным. При конденсации среди ФХ малого количества полярного ХС, как и в мембране внутриклеточных органелл (см. рис. 1), монослой легко проникаем; при высоком содержании спирта ХС его проницаемость понижается. Гидролиз ТГ в крови происходит в необычных условиях, когда постгепариновая ЛПЛ + кофермент апоС-II находятся в гидрофильной среде плазмы крови, а гидрофобный субстрат (ТГ) структурирован в массе ТГ в ЛПОНП. Между ними расположен полярный монослой ФХ + ХС. И, если содержание ХС в полярном монослое ФХ низкое, доступность субстрата для фермента, которую обеспечивает кофактор апоС-II, высокая. При этом гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в

одноименных ЛПОНП происходит физиологично; апоВ-100 при оптимальном количестве связанных им ТГ принимает активную конформацию и в ассоциации с апоЕ формирует апоЕ/В-100-лиганд. После этого инсулинзависимые клетки *in vivo* поглощают лигандные, пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем активного апоЕ/В-100-эндоцитоза [14].

При экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов содержание спирта ХС в монослое ФХ на поверхности всех ЛПОНП становится столь высоким, что ТГ как субстрат гидролиза становится недоступен для действия липаз; биодоступность субстрата для гидролиза становится патологически низкой. Однако в малой мере гидролиз ТГ в первую очередь в олеиновых ЛПОНП происходит. Более вероятно, что и олеиновые ЛПОНП не формируют апоЕ/В-100-лиганд; все ЛП остаются безлигандными ЛПОНП и ЛПНП с высоким содержанием ТГ. При столь выраженном замусоривании межклеточной среды безлигандными ЛПОНП и ЛПНП вся масса эндогенных флогогенов, при активации биологической функции эндозологии оказывается в интима артерий, в месте сбора и утилизации биологического мусора. Поглощая ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС, оседлые макрофаги превращаются в пенные клетки. Однако филогенетически ранние оседлые макрофаги интимы, не могут гидролизовать филогенетически поздние неполярные липиды – поли-ЭХС. Пенистые клетки погибают по типу некроза, формируя далее биологическую реакцию воспаления и поражение интимы артерий по типу атеротромбоза. В интима формируются богатые ТГ, мягкие, склонные к разрыву бляшки.

На модели экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов, морских свинок, приматов и в клинике у *Номо sariens*, при непрямом переносе ПНЖК в ЛП избыток ХС, конденсированного в монослое ФХ в ЛПОНП, разобщает постгепариновую ЛПЛ и субстрат, делая ТГ недоступными для гидролиза. Одновременно эта модель не срабатывает у крыс, мышей и собак, которые реализуют прямой перенос ПНЖК в ЛП [15, 16]. Какое же еще нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии может инициировать дефицит в клетках ПНЖК, развитие атеросклероза и атероматоза интимы артерий у животных с непрямым переносом ПНЖК в ЛП [17]? Таким нарушением является высокое содержание в пище пальмитиновой НЖК.

Результаты экспериментов, проведенные многими годами ранее [18], показали, что параметры гидролиза пальмитиновых ТГ (константа скорости реакции) при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II существенно ниже, чем при гидролизе олеиновых ТГ. При этом гепатоциты, синтезируя из глюкозы пищи *de novo* пальмитиновую НЖК, не превращают ее далее в олеиновую МЖК, а секретируют в большом количестве пальмитиновые ЛПОНП. Афизиологично медленный гидролиз пальмитиновых ТГ в одноименные ЛПОНП формирует много прелигандных ЛПОНП, которые медленно превращаются в пальмитиновые ЛПНП [20]. Гепатоциты могут секретировать в кровь столь много пальмитиновых ЛПОНП, что они превысят сумму олеиновые + линолевые + линоленовые ЛПОНП.

Физиологично, что через 4–5 ч постпрандиальной гиперлипидемии в крови остаются только линолевые + линоленовые ЛПНП, при этом БПЭХ, формируя тройной ассоциат ЛПВП + БПЭХ + ЛПНП, обеспечивает переход ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС в линолевые и линоленовые ЛПНП. Будучи на треть меньше и более гидрофобными, чем ТГ, ПНЖК, этерифицированные спиртом ХС (поли-ЭХС) вытесняют ТГ из ассоциации с апоВ-100, инициируют активную конформацию апоВ-100 и выставляют на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганд. Связывая его своими рецепторами, большинство клеток *in vivo* поглощают линолевые и линоленовые ЛПНП со всеми ПНЖК в форме поли-ЭХС [11].

При избытке в пище пальмитиновой НЖК, транс-форм МЖК + ННЖК к началу функции БПЭХ и перехода ПНЖК как поли-ЭХС из ЛПВП в ЛПНП [21] в крови доминируют афизиологичные пальмитиновые ЛПНП [14]. В них-то вме-

сто линолевых и линоленовых ЛПНП и переходят ПНЖК. Далее они вместо apoB-100 рецепторного эндоцитоза оказываются в интиме артерий, пополняя массу атероматозных липидов в бляшках [22]. Действие избытка в пище пальмитиновой НЖК, а также транс-форм МНЖ и ННЖК приводит к блокаде биодоступности для клеток ПНЖК, развитию дефицита в клетках ПНЖК, атеросклероза и атероматоза интимы артерий. Замена в пище олеиновой МЖК на пальмитиновую НЖК вызывает атероматоз интимы артерий не только у кроликов, но и у крыс [23].

Сказать, что статины ингибируют *in vivo* синтез ХС – это не сказать ничего [24]. Клетки синтезируют и функционально разные пулы спирта ХС. В филогенезе ХС исполняет разные функции: на аутокринном уровне ХС это фактор краткосрочной адаптации клеток; в ПС и на уровне организма холестерин исполняет транспортную функцию – образование неполярной формы ПНЖК, поли-ЭХС; в ПС и на уровне организма ХС – предшественник синтеза в клетках РСТ стероидных гормонов [25]; на уровне организма – предшественник синтеза активных эндогенных детергентов – желчных кислот [26]. Предшественники для синтеза гормонов к эндокринным железам переносят филогенетически ранние ЛПВП. Применение статинов пациентами в течение 2 нед приводит к понижению в плазме крови содержания олеиновой МЖК, пальмитиновой НЖК, линолевой ННЖК при стабильном содержании стеариновой НЖК [27].

Гиполипидемическое действие статинов состоит в ингибировании в эндоплазматической сети гепатоцитов синтеза локального пула ХС, который перед выходом в гидрофильную межклеточную среду всех ЛПОНП гидрофобную массу ТГ покрывает полярным монослоем из ФХ и ХС [28]. И чем меньше в монослое ХС, тем параметры гидролиза пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП становятся более высокими. Последовательность действия статинов следующая: блокада синтеза ХС в гепатоцитах и понижение в плазме крови содержания неэтерифицированного ХС в полярном монослое ЛПОНП; активация гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, формирование лигандных ЛПОНП и поглощение их инсулинзависимыми клетками путем apoE/V-100-эндоцитоза; активация гидролиза ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП, формирование лигандных ЛПНП и поглощение их клетками путем apoB-100-эндоцитоза; понижение содержания в крови ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, поли-ЭХС: то, что мы называем ХС-ЛПНП [29] (рис. 3).

Особенности транспортной функции ХС в переносе в межклеточной среде НЖК + МЖК + ННЖК и ПНЖК состоит в том, что первые три ХС упаковывает вместе, заворачивая *ad mass* в монослой все ЖК в форме ТГ, в ЛПОНП. В отличие от этого каждую ПНЖК спирт ХС упаковывает в ЛПВП в неполярную форму поли-ЭХС отдельно. Поэтому сколько плазма крови содержит неэтерифицированного ХС, столько его использовано при упаковке и переносе НЖК + МЖК + ННЖК; величина ХС-ЛПНП – количество спирта ХС, которое пошло на упаковку ПНЖК в ЛПНП. Поэтому ХС-ЛПНП – это количество ПНЖК, которое еще (уже) не поглотили клетки. И чем меньше ХС-ЛПНП, тем большее количество ПНЖК статины помогли клеткам поглотить. Поэтому плейотропное действие статинов – это биологическое действие ПНЖК, поглотить которые клеткам помогли статины [30]. И это позитивное действие статины проявляют при всех заболеваниях, восстанавливая физиологичную биодоступность для клеток ПНЖК [31]. Позитивное действие статины действительно проявляют [32, 33]. Остается только один вопрос: а можно ли активировать поглощение клетками ПНЖК. иными, биологическими способами без применения абиологичных ксенобиотиков?

Индивидуальная активность, токсичность статинов и особенности фармакогеномики. Синтезируют статины клетки плесени; в Индии в период дождей она превращает зерна риса из белых в розовые; это не препятствует употреблению

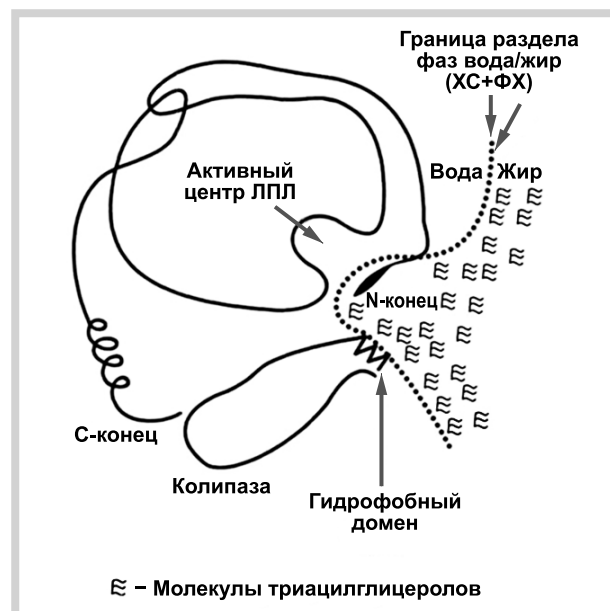


Рис. 3. Схема взаимодействия центра постгепариновой ЛПЛ + apoC-II с гидрофобными ТГ в ЛПОНП и наличие между ними монослоя полярных ФХ с разным содержанием конденсированного спирта ХС.

риса в пищу. Для организма высших животных статины являются ксенобиотиками; это чужеродные химические вещества, которые, оказывая активное действие, сами биохимических превращений не претерпевают [34]. *In vivo* они могут вызвать аллергические реакции, снизить иммунитет, нарушить реакции метаболизма; при детоксикации ксенобиотиков возможно образование токсичных катаболитов, которые способствуют формированию синдрома ИР [35]. Каковы же механизмы, которые обуславливают нежелательное побочное действие статинов и определяют чувствительность и резистентность к действию препарата?

Эффективное извлечение лекарственных ксенобиотиков гепатоцитами из воротной вены опосредовано семейством транспортеров, которые переносят через плазматическую мембрану органические анионы – organic anion-transporting polypeptides (OATP); у человека одним из них является полипептид 1В1. Перенос происходит одновременно с косубстратом, ионом, при реализации механизма котранспорта в обоих направлениях – как в клетку, так и из нее (рис. 4). Филогенетически ранние транспортеры ксенобиотиков экспрессированы на мембране энтероцитов; филогенетически поздние – на мембране гепатоцитов. Подобно им в гепатоцитах функционируют кассетные транспортеры, которые поглощают целиком apoA-I + apoA-II ЛПВП.

Транспортный протеин OATP1В1 имеет 12 доменов, которые пронизывают плазматическую мембрану. Кроме полиморфизма генов анионных котранспортеров состав ЖК и ФЛ мембраны, количество и физико-химические свойства гидрофобных рафтов (плотов) в наружном монослое мембраны оказывают влияние на экспрессию котранспортеров, изменяют транспорт статинов в клетки, регулируя в итоге индивидуальные параметры фармакокинетики препаратов, усиливая или ослабляя их терапевтическое действие [36]. Более чем из 400 котранспортеров на плазматической мембране клеток выделяют два семейства – транспортеры растворимых веществ и АТФ-зависимые кассетные транспортеры [37]. К примеру, белок резистентности к лекарственным препаратам, известный как Р-гликопротеин, регулирует параметры экскреции статинов с желчью. Для транспорта ксенобиотиков через базальную и апикальные фрагменты мембраны гепатоцитов необходима функция обоих транспортеров.

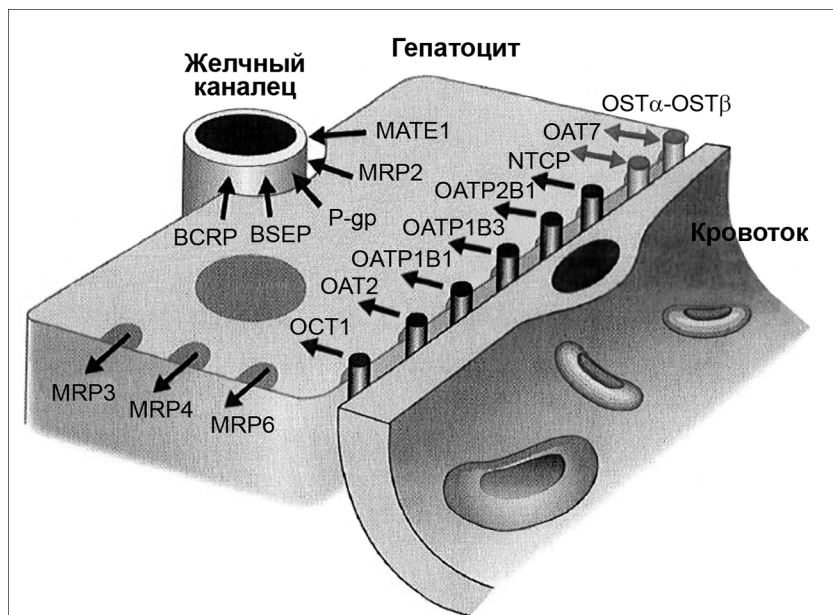


Рис. 4. Семейство транспортеров экзогенных веществ и ксенобиотиков на мембране гепатоцитов человека в области синусоидов портальных сосудов гепатоцитов человека (транспорт в гепатоциты) и в области желчных протоков (транспорт из клетки).

OATP1B1 – котранспортер органических анионов; P-gp – P-гликопротеин.

Фармакогеномика – раздел фармакологии, которая выявляет индивидуальные, генетические особенности пациента и его реакцию на действие лекарственного препарата. Фармакогеномика связывает экспрессию гена с эффективностью и токсичностью препарата в целях отработки способов оптимизации терапии. Фармакогеномика учитывает фенотипы пациентов с целью обеспечения максимальной эффективности при минимальном побочном действии [38]. Фармакокинетика статинов включает параметры всасывания их энтероцитами [39], окисления, распределения между разными тканями и выведения с желчью. Эти процессы определяют параметры циркуляции статинов, содержание их в разных тканях и фармакологическую активность. In vitro показано, что замена в транспортном белке SLCO1B1 галотипа *5 на галотип *15 определяет понижение поглощения гепатоцитами статинов; это относится к аторвастатину и правастатину [40]. Различия действия статинов могут зависеть и от переноса их через мембрану иными транспортерами печени, как и физико-химическими свойствами самих статинов. Полагают, что низкая активность галотипов *5 и *15 выше приведенного транспортера может быть причиной статининдуцированной миопатии.

Создание филогенетической теории общей патологии через полтора века после публикации предшествующей, клеточной теории Р. Вирхова [41] дает возможность по-иному рассмотреть единый алгоритм патогенеза метаболических пандемий, в частности и патогенез атеросклероза. По нашим представлениям, атеросклероз – патология ЖК, патология ПНЖК [42], синдром внутриклеточного дефицита эссенциальных ω-3- и ω-6-ПНЖК [43]. В свою пользу можно обратиться и результаты многих работ, которые обобщают позитивное действие статинов в клинике.

То, что в природе нашли статины, можно отнести на счет его величества случая. Будучи ксенобиотиком плесени, не имея отношения к биологии приматов и вида *Homo sapiens*, статины в силу химического строения и оптимальных физико-химических свойств ингибируют синтез в гепатоцитах малого пула спирта ХС, который определяет физико-химические свойства полярного моноосля липидов в ЛПОНП. Это активирует гидролиз ТГ в ЛПОНП, физиоло-

гично изменяет конформацию apoB-100, нормализует apoB-100-эндоцитоз ЛПНП и поглощение клетками всех поступивших с пищей ПНЖК, на что указывает понижение в плазме крови содержания ХС-ЛПНП. Именно физиологичное, структурное (аннулярные ФЛ) и регуляторное действие ПНЖК (биологически активные эйкозаноиды), особенно ω-3-ПНЖК, плейотропное, корректирующее метаболизм действие статинов и составляет основу широкого позитивного применения их в клинике [44–46]. Статины нормализуют, повышают биодоступность для клеток ПНЖК пищи, однако простое повышение содержания в пище ПНЖК не всегда и не во всех климатических зонах, по данным многих кооперативных протоколов, оказывается реально эффективным. Высокая степень распространения в популяции сердечно-сосудистой патологии, высокий уровень летальности от инфаркта миокарда и нарушения кровообращения головного мозга есть не что иное, как обусловленный общей биологией процесс вымирания большей части особой популяции в процессе приспособления к действию неблагоприятных условий внешней среды.

Эволюция *Homo sapiens* продолжается, и человек безусловно приспособится к питанию типа fast food; для этого потребуются какие-то 50–60 тыс. лет; и все это время летальность от инфаркта миокарда и инсульта останется высо-

кой. Не лучше же воспользоваться основным преимуществом человека в животном мире, последней в филогенезе биологической функцией интеллекта, и понять, что афизиологичное воздействие внешней среды на процессы метаболизма в популяции *Homo sapiens* не могут быть устранены приемом медикаментов; необходимо устранить афизиологичное воздействие факторов внешней среды. Результаты исследований последних 10 лет убедили нас в том, что основным фактором внешней среды, который блокирует in vivo биодоступность для клеток ПНЖК, является нарушение биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) – афизиологично высокое содержание в пище НЖК, главным образом пальмитиновой НЖК.

Для того чтобы снизить в популяции *Homo sapiens* частоту патологии сердечно-сосудистой системы, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта, необходимо эффективно понизить в пище в популяции содержание НЖК, в первую очередь пальмитиновой НЖК, пальмитолеиновой МЖК, транс-форм МЖК и ННЖК до физиологичных величин и в такой же мере у миллионов пациентов увеличить в пище содержание ПНЖК. *Tertia non datur*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 10: 5–13.
2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клиническая медицина*. 2013; 4: 4–11.
3. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. Тver': Триада. 2008.
4. Чугунов А.О. Пяточная шпора? Природа. 2012; 3: 3–12.
5. Vuorio A., Tikkanen M.J., Kovanen P. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein – a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2014; 10: 263–70.
6. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Конформация apoB-100 в филогенетически и функционально разных липопроте-

- теинах низкой и очень низкой плотности. Алгоритм формирования фенотипов гиперлипидемии. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 1: 27–38.
7. Sniderman A.D., Tsimikas S., Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (10): 1935–47.
 8. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М.: «Триада». 2008.
 9. Diffenderfer M.R., Schaefer E.J. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25 (3): 221–6.
 10. Lahera V., Goicoechea M., de Vinuesa S.G. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14 (2): 243–8.
 11. Титов В.Н. Биологические функции (экзотрофия, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертензии. М.: «Триада». 2009.
 12. Tsai M.Y., Steffen B.T., Guan W. et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (1): 196–201.
 13. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М.: ИНФРА-М; 2014.
 14. Титов В.Н., Якименко А.В., Амелюшкина В.А. и др. Влияние пальмитиновой жирной кислоты на метаболизм липопротеинов. Вестник Новосибирского государственного университета. 2013; 11 (4): 169–75.
 15. Moja L., Pecoraro V., Ciccolallo L. Flaws in animal studies exploring statins and impact on meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (6): 597–612.
 16. Bracht L., Barbosa C.P., Caparroz-Assef S.M. Effects of simvastatin, atorvastatin, ezetimibe, and ezetimibe + simvastatin combination on the inflammatory process and on the liver metabolic changes of arthritic rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26 (6): 722–34.
 17. Kapourshali F.R., Surendiran G., Chen L. Animal models of atherosclerosis. *World J. Clin. Cases.* 2014; 2 (5): 126–32.
 18. Брокерхоф Х., Дженсен Р. Липолитические ферменты. М.: Мир. 1968: 210–41.
 19. Iqbal M.P. Trans fatty acids – A risk factor for cardiovascular disease. *Pak. J. Med. Sci.* 2014; 30 (1): 194–7.
 20. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 11: 16–26.
 21. Hage M.P., Azar S.T. Treating low high-density lipoprotein cholesterol: what is the evidence? *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2014; 5 (1): 10–7.
 22. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 2: 3–10.
 23. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. М.: Фонд «Клиника XXI века»; 2002.
 24. Haines B.E., Wiest O., Stauffacher C.V. The increasingly complex mechanism of HMG-CoA reductase. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46 (11): 2416–26.
 25. Zhou H., Hylemon P.B. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids.* 2014; 86C: 62–8.
 26. Studer E., Zhou X., Zhao R. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology.* 2012; 55 (1): 267–76.
 27. Титов В.Н., Арапбаева А.А., Пиркова А.А. Содержание индивидуальных жирных кислот и липидов в липопротеидах плазмы крови у больных с гиперлипидемией при приеме статинов. Кардиологический вестник. 2006; 2: 32–8.
 28. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013. 11 (1): 18–26.
 29. Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 3: 42–7.
 30. Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Timely. Top. Med. Cardiovasc. Dis.* 2007; 11: E10–E7.
 31. Veillard N.R., Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell. Mol. Life. Sci.* 2002; 59 (11): 1771–86.
 32. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. Кардиология. 2005; 9: 32–4.
 33. Wierzbicki A.S., Viljoen A., Hardman T.C. New therapies to reduce low-density lipoprotein cholesterol. *Curr. Opin. Cardiol.* 2013; 28 (4): 452–7.
 34. Сергиенко И.В. История появления статинов. Атеросклероз и дислипидемии. М.; 2011; 1: 57–65.
 35. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 2: 4–15.
 36. Peters B.J.M., Pett H., Klungel O.H. Genetic variability within the cholesterol lowering pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (2): 458–64.
 37. Barber M.J., Mangravite L.M., Hyde C.L. Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations. *PLoS One.* 2010; 5 (3): e9763.
 38. Серединин С.Б. Лекция по фармакогенетике. М., МИА. 2004.
 39. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25 (3): 200–6.
 40. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (6): 658–700.
 41. Титов В.Н. Через полтора века после гуморальной теории К. Рокитанского и целлюлярной теории Р. Вирхова – филогенетическая теория патологии. Нефрология. 2012; 16 (4): 11–27.
 42. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Вестник РАМН. 2001; 5: 48–53.
 43. Титов В.Н. Внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот в патогенезе атеросклероза. Кардиология. 1998; 1: 43–9.
 44. Williams J.A., Batten S.E., Harris M. Docosaehaenoic and eicosa-pentaenoic acids segregate differently between raft and nonraft domains. *Biophys. J.* 2012; 103: 228–37.
 45. Li Q., Zhuang Q.K., Yang J.N. Statins exert neuroprotection on cerebral ischemia independent of their lipid-lowering action: the potential molecular mechanisms. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (8): 1113–26.
 46. Tonkin A., Byrnes A. Treatment of dyslipidemia. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 17–27.

REFERENCES

1. Titov V.N. Phylogenetic theory of formation of the disease, the theory of pathology, pathogenesis «metabolic pandemics» and the role of clinical biochemistry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 10: 5–13. (in Russian)
2. Titov V.N. The theory of humoral pathology K. Rokitsansky, cellular pathology R. Vihrova and new phylogenetic theory of the formation of the disease. Etiolog and pathogenesis of “metabolic pandemics”. *Klinicheskaya meditsina.* 2013; 4: 4–11. (in Russian)
3. Titov V.N. The clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins. Tver’: Triada. 2008. (in Russian)
4. Chugunov A.O. Heel spurs? *Priroda.* 2012; 3: 3–12. (in Russian)
5. Vuorio A., Tikkanen M.J., Kovanen P. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein – a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vase. Health. Risk. Manag.* 2014; 10: 263–70.
6. Titov V.N., Ameluschkina V.A., Rogkova T.A. The conformation of apoB-100 in phylogenetically and functionally different lipoprotein and very low density. The algorithm for generating phenotypes hyperlipoproteinemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 1: 27–38. (in Russian)
7. Sniderman A.D., Tsimikas S., Fazio S. The severe hypercholester-

- olemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (10): 1935–47.
8. Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. Tver'; OOO "Izdatelstvo Triada". 2008. 344 c. (in Russian)
 9. Diffenderfer M.R., Schaefer E.J. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25 (3): 221–6.
 10. Lahera V., Goicoechea M., de Vinuesa S.G. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14 (2): 243–8.
 11. Titov V.N. Biological functions (exotrophy, inflammation, transcytosis) and pathogenesis of hypertension. Tver'; Triada. 2009. (in Russian)
 12. Tsai M.Y., Steffen B.T., Guan W. et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (1): 196–201.
 13. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of metabolic pandemics. *Diabetes. INFRA-M.* 2014. (in Russian)
 14. Titov V.N., Yakimenko A.V., AMeluschkina B.A. i drugie. Effect of palmitic fatty acid on lipoprotein metabolism. *Vestnik Novosibirskogo gosudrstvonnogo universiteta.* 2013; 11 (4): 169–75. (in Russian)
 15. Moja L., Pecoraro V., Ciccolalio L. Flaws in animal studies exploring statins and impact on meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (6): 597–612.
 16. Bracht L., Barbosa C.P., Caparroz-Assef S.M. Effects of simvastatin, atorvastatin, ezetimibe, and ezetimibe + simvastatin combination on the inflammatory process and on the liver metabolic changes of arthritic rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26 (6): 722–34.
 17. Kapourshali F.R., Surendiran G., Chen L. Animal models of atherosclerosis. *World J. Clin. Cases.* 2014; 2 (5): 126–32.
 18. Брокерхоф X., Дженсен P. Lipolytic fermnty. Moscow: Mir. 1968. c. 210–41. (in Russian)
 19. Igbal M.P. Trans fatty acids – A risk factor for cardiovascular disease. *Pak. J. Med. Sci.* 2014; 30 (1): 194–7.
 20. Titov V.N. Isozymes stearyl-Coenzyme A desaturase and insulin action in the light of the theory of phylogenetic pathology. Oleic fatty acid in the implementation of biological functions trophology and locomotion. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 11: 16–26. (in Russian)
 21. Hage M.P., Azar S.T. Treating low high-density lipoprotein cholesterol: what is the evidence? *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2014; 5 (1): 10–7.
 22. Titov V.N. The high content of palmitic fatty acid in the diet – the main reason for raising the level of low density lipoprotein cholesterol and atheromatosis intima of the arteries. *Kljnicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 2: 3–10. (in Russian)
 23. Titov V.N. Atherosclerosis as a pathology of polyene fatty acids. Biological basis of the theory of atherogenesis. Moscow: Fond "Klinika XXI veka". 2002. (in Russian)
 24. Haines B.E., Wiest O., Stauffacher C.V. The increasingly complex mechanism of HMG-CoA reductase. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46 (11): 2416–26.
 25. Zhou H., Hylemon P.B. Bile acids are nutrient signaling hormones. *Steroids.* 2014; 86C: 62–8.
 26. Studer E., Zhou X., Zhao R. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology.* 2012; 55 (1): 267–76.
 27. Titov V.N., Arapbaeva A.A., Pirkova A.A. Contents of individual fatty acids and lipids in blood plasma lipoproteins in patients with hyperlipidemia with statins. *Kardiologicheskiy vestnik. Kardiologicheskiy vestnik.* 2006; 2: 32–8. (in Russian)
 28. Titov V.N. Statins-induced inhibition of cholesterol synthesis in liver and very low density lipoproteins. Statins, fatty acids and insulin resistance. *Pathogenesis.* 2013. 11 (1): 18–26.
 29. Dygay A.M., Kotlovskiy M.Yu., Kirichenko D.A. Fatty acids of erythrocyte membranes in women with coronary heart disease by the action of statins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 3: 42–7. (in Russian)
 30. Alegret M., Silvestre J.S. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Timely. Top. Med. Cardiovasc. Dis.* 2007; 11: E10–E7.
 31. Veillard N.R., Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell. Mol. Life. Sci.* 2002; 59 (11): 1771–86.
 32. Rogkova T.A., Susekov A.V., Solovyeva E.Yu. Efficacy and tolerability of statins in patients with primary hyperlipidemia outpatient clinical practice. *Kardiologiya.* 2005; 9: 32–4. (in Russian)
 33. Wierzbicki A.S., Viljoen A., Hardman T.C. New therapies to reduce low-density lipoprotein cholesterol. *Curr. Opin. Cardiol.* 2013; 28 (4): 452–7.
 34. Sergienko I.V. The history of the emergence of statins. *Ateroskleroz i dislipidemiay.* 2011; 1: 57–65. (in Russian)
 35. 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: 4–15. (in Russian)
 36. Peters B.J.M., Pett H., Klungel O.H. Genetic variability within the cholesterol lowering pathway and the effectiveness of statins in reducing the risk of MI. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (2): 458–64.
 37. Barber M.J., Mangravite L.M., Hyde C.L. Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations. *PLoS One.* 2010; 5 (3): e9763.
 38. Seregin S.B. Lecture on pharmacogenetics. Moscow: MIA; 2004. (in Russian)
 39. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25(3): 200–6.
 40. Sychev D.A., Schuev G.N., Prokofyev A.B. Applied aspects of pharmacogenetic testing for SLCO1V1 to predict the development of statin-induced myopathy and personalization of statins. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013; 9 (6): 658–700. (in Russian)
 41. Titov V.N. A half century after the humoral theory of cellular and K. Rokitansky R. Virchow theory – the theory of phylogenetic pathology. *Nefrologiya.* 2012; 16 (4): 11–27. (in Russian)
 42. Titov V.N. Atherosclerosis as a pathology of polyene fatty acids. *Vestnik RAMN.* 2001; 5: 48–53. (in Russian)
 43. Titov V.N. Intracellular polyene fatty acid deficiency in the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya.* 1998; 1: 43–9. (in Russian)
 44. Williams J.A. Batten S.E., Harris M. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids segregate differently between raft and nonraft domains. *Biophys. J.* 2012; 103: 228–37.
 45. Li Q., Zhuang Q.K., Yang J.N. Statins exert neuroprotection on cerebral ischemia independent of their lipid-lowering action: the potential molecular mechanisms. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (8): 1113–26.
 46. Tonkin A., Byrnes A. Treatment of dyslipidemia. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 17–27.

Поступила 21.06.14
Received 21.06.14