

УДК 615.272.4.035.4

ЕДИНЫЙ АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ. ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА, АТЕРОМАТОЗА И КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Титов В.Н.¹, Котловский М.Ю.², Курдюк Е.В.², Якименко А.В.², Якимович И.Ю.³,
Аксютин Н.В.², Котловский Ю.В.², Дыгай А.М.⁴

¹ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства Здравоохранения РФ, г. Москва

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

⁴ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Гиполипидемические препараты, несмотря на различие в механизмах, действуют по единому алгоритму. Все они нормализуют рецепторное поглощение клетками полиеновых жирных кислот (ПНЖК), восстанавливают их функциональное, регуляторное и структурное действие. Атеросклероз – патология *in vivo* каждой из клеток, которые лишены возможности активно поглощать ПНЖК. Атеросклероз – синдром дефицита в клетках ω -3 и ω -6 ПНЖК. Компенсаторный синтез гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) из эндогенной ω -9 C20:3 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ненасыщенной жирной кислоты наделяет их афизиологичными свойствами, которые нарушают активность *in vivo* всех функциональных процессов, функцию клеток, формируя многоплановую клиническую картину патологии и атероматоз. Атеросклероз и атероматоз – это связанные, но разные процессы. Ни статины, ни иные гиполипидемические препараты плеiotропным действием не обладают. Они нормализуют активное поглощение клетками ПНЖК, которые, в свою очередь, и проявляют плеiotропную, присущую им *in vivo* активность. ω -3 эйкозаноиды как пролифераторы пероксисом окисляют избыточное количество экзогенной пальмитиновой кислоты. Гиполипидемическое действие инсулина реализовано в превращении всей синтезированной *in vivo* из глюкозы пальмитиновой жирной кислоты в олеиновую. Гиполипидемические препараты – это не средство первичной профилактики гиперлипидемий (ГЛП) и атеросклероза. Основами ее могут быть нормализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии и приведение качественного и количественного состава пищи (индукции субстратом) в соответствие с реальными, довольно ограниченными, функциональными возможностями *Homo sapiens*. В первичной профилактике ГЛП и атеросклероза важная роль принадлежит также биологической функции интеллекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, гиполипидемические препараты, плеiotропное действие, гиперлипидемия, никотиновая кислота.

Клиническое применение гиполипидемических препаратов выявило достоверное снижение риска атеросклероза, атероматоза и атеротромбоза (деструктивное воспалительное поражение интимы) коронарных артерий, частоту, выраженность и прогноз острого коронарного синдрома [1]. Среди кооперативных протоколов многоцентровой оценки гиполипидемических препаратов доминируют работы, посвященные статинам и фибратам. Меньшее число работ описы-

вают результаты клинического применения пробуккола, действие на ядерной мембране агонистов рецепторов активации пролиферации пероксисом (РАПП) (глитазоны, α -липовая кислота, флавоноиды, изофлавоны) и ингибиторов панкреатической липазы. При оценке гиполипидемического действия неоднозначные результаты получены относительно ω -3 полиеновых жирных кислот (ПНЖК): C20:5 эйкозапентаеновой, ω -3 C22:6 докозагексаеновой и ω -6 C20:4 арахидоновой [2]. Менее эффективным оказалось повышение в пище содержания C18:2 линолевой, C18:3 линолено-

✉ Курдюк Евгения Валентиновна, тел. 8-908-023-1142;
e-mail: bolshakova_e_v@mail.ru

вой ненасыщенных жирных кислот (ННЖК); увеличение в пище мононенасыщенных жирных кислот с одной двойной связью (МЖК), как ω -6 С18:1 олеиновой и С22:1 эруковой МЖК. Опубликованы первые данные о применении в клинике гиполипидемических препаратов – синтетических ингибиторов белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХ). Результаты лечения пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) неоднозначны, как и понимание физиологической роли белка в переносе в липопротеинах (ЛП) и активном поглощении клетками жирных кислот (ЖК) [3].

Одновременно увеличение содержания в пище и в липидах плазмы крови насыщенных ЖК (НЖК), особенно С16:0 пальмитиновой, рассматривают как достоверный проатерогенный и пролипидемический фактор. С позиций филогенетической теории общей патологии, система ЛП – перенос в межклеточной среде и поглощение клетками ЖК – хоть и претерпела в филогенезе три «основных» этапа, биологически является единой [4]. В системе ЛП, в рамках биологической реакции экзотрофии, сосредоточено действие всех указанных выше гиполипидемических препаратов, каждый из которых обладает специфическими механизмами.

Основная биологическая роль системы ЛП состоит в переносе в межклеточной среде, пассивном, активированном и активном (рецепторном) поглощении клетками ЖК в форме полярных и неполярных липидов. В клинической химии сложно определить в плазме крови спектр ЖК, качественное соотношение триглицеридов (ТГ) и эфиров холестерина (ЭХС). Поэтому вместо определения содержания ЖК в плазме крови была измерена концентрация спиртов, которые связаны с ЖК в липидах, методически это проще. Вместо ТГ определялся глицерин, а вместо ЖК в ЭХС – холестерин. Действие гиполипидемических препаратов оценивалось на основании снижения содержания глицерина и холестерина в плазме крови, а также в ЛП холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

В межклеточной среде и в плазме крови циркулируют в невысокой концентрации неэтерифицированные ЖК (НЭЖК), которые связывает альбумин. ЖК в форме эфиров с глицерином формируют полярные липиды (фосфолипиды и диглицериды) и неполярные – ТГ. Этерификация ЖК с одной двойной связью ($-C=C-$) в цепи атомов углерода (МЖК) формирует неполярные мононенасыщенные ЭХС (моно-ЭХС). Этерификация с холестерином ПНЖК с четырьмя – шестью двойными связями образует неполярные поли-ЭХС. Линолевая и линоленовая ННЖК формируют непо-

лярные липиды с глицерином. Физико-химически необходимость образования из ЖК полярных и неполярных липидов продиктована тем, что, имея клеточную мембрану в форме бислоя полярных липидов, клетки могут пассивно поглощать ЖК только в полярных липидах. Филогенетически же более поздним активным рецепторным путем клетки поглощают ЖК только в неполярных липидах – в ТГ и ЭХС.

При становлении системы ЛП и ведущей роли инсулина в метаболизме ЖК на поздних ступенях филогенеза у животных сформировались перенос и поглощение клетками ЖК. Они различаются у животных, чувствительных и резистентных к экзогенной гиперхолестеринемии. У нечувствительных к повышению содержания холестерина в пище крыс, мышей и собак клетки поглощают ПНЖК в поли-ЭХС путем апоЕ/А-I-эндоцитоза. У кроликов, морских свинок, приматов и человека, у которых при увеличении холестерина в пище формируется ГЛП и атероматоз интимы аорты, клетки поглощают ПНЖК через филогенетически ранние апоВ-100-рецепторы. У крыс перенос к клеткам НЖК + МЖК и ННЖК+ПНЖК реализуют разные аполипопротеины (апо) – апоВ-100 и апоА-I, и клетки поглощают их отдельно (параллельно). Поглощение клетками НЖК + МЖК у крыс реализует апоЕ/В-100 эндоцитоз, а ННЖК+ПНЖК опосредованно через апоЕ/А-I-рецепторы. У кроликов, приматов, человека и НЖК + МЖК, и ННЖК + ПНЖК переносит к клеткам последовательно один и тот же апоВ-100. Апо переносит НЖК + МЖК в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и далее он же переносит ННЖК + ПНЖК в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Клетки человека поглощают НЖК + МЖК в пальмитиновых и олеиновых лигандных ЛПОНП путем апоЕ/В-100-эндоцитоза, а затем последовательно ННЖК + ПНЖК в линолевых и линоленовых лигандных ЛПОНП путем апоВ-100-эндоцитоза.

Последовательный перенос одним апоВ-100 вначале ПНЖК + МЖК, а затем ННЖК + ПНЖК у человека является причиной того, что нарушение переноса и рецепторного поглощения клетками НЖК + МЖК блокирует поглощение клетками ННЖК + ПНЖК. Патология переноса в ЛП и поглощения клетками НЖК + МЖК понижает «биодоступность» для клеток ПНЖК, которые в физиологических количествах содержат в плазме крови ЛПНП, однако они не формируют апоВ-100-лиганд. Клетки не могут поглотить безлигандные ЛПНП, и в крови такие ЛПНП становятся «биологическим мусором». Следовательно, у человека избыток в пище экзогенной пальмитиновой НЖК нарушает перенос в пальмитиновых и олеино-

вых ЛПОНП и поглощение клетками НЖК + МЖК, вторично это формирует блокаду поглощения клетками ННЖК + ПНЖК [5].

Если в пище афизиологично высокое содержание НЖК, главным образом пальмитиновой, это нарушает физиологичное поглощение клетками НЖК + МЖК; вторично при этом происходит блокада поглощения клетками ННЖК + ПНЖК. Афизиологичное накопление (ретенция) в крови вначале пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и далее линолевых, линоленовых и пальмитиновых ЛПНП является причиной: ГЛП с повышением концентрации в плазме крови ТГ, холестерина; деструктивного воспалительного поражения интимы артерий эластического типа по типу атероматоза (накопление в интима поли-ЭХС) и атеротромбоза (наличие *in situ* большого количества триглицеридов) [6]. Вероятно, основу патогенеза синдрома атеросклероза составляет дефицит в клетках ПНЖК по причине выраженного снижения их биодоступности для клеток. Атеросклероз развивается во всех клетках *in vivo*, которые испытывают дефицит ПНЖК, по причине нарушения синтеза биологически активных, гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) и аминокислот (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин). Это нарушает функции каждой из клеток *in vivo*, каждого паракринно регулируемого сообщества, органов и эндотелиозависимую вазодилатацию, филогенетически раннюю гуморальную регуляцию артериол мышечного типа [7].

Накопление ПНЖК в цитозоле оседлых макрофагов интимы, формирование «пенистых» клеток – это патофизиологичный процесс атероматоза. Атеросклероз и атероматоз – разные процессы. При нарушении биологической функции трофологии, при избытке в пище пальмитиновой НЖК в первую очередь возрастает содержание в крови ТГ, а затем и холестерина.

Далее при активации Толл-подобных рецепторов, функции нейтрофилов, опсонизации безлигандных ЛПНП компонентами комплемента клетки моноцита эндотелия, реализуя биологическую реакцию транцитоза, выводят безлигандные ЛПНП со всеми ПНЖК в интиму артерий. Физиологично интима – локальный пул сбора и утилизации «биологического мусора» из внутрисосудистой среды. Оседлые макрофаги интимы утилизируют ЛПНП как макромолекулы белка через сквенджер-рецепторы; они функционируют с ранних ступеней филогенеза, когда поглощение ПНЖК происходило только пассивно из липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Данные клетки не имеют апоВ-100-рецепторов на мембране и кислых гидролаз для поли-ЭХС в лизосомах, гидролизовать их макрофаги не могут. При дефиците ПНЖК в клетках они накапливаются в цитозоле макрофагов интимы в форме по-

ли-ЭХС, становятся причиной формирования «пенистых клеток». Гибель их по типу некроза запускает в интима деструктивно-воспалительный процесс. Употребление большого количества пальмитиновой кислоты приводит к избытку ТГ в безлигандных ЛПНП [8], они формируют в интима мягкие, склонные к разрыву бляшки (атеротромбоз). Если в безлигандных ЛПНП мало ТГ, то в интима артерий они формируют деструктивно-воспалительное поражение по типу атероматоза. Бляшки, сформированные из поли-ЭХС, редко подвержены разрыву. Основа патогенеза атеросклероза состоит в том, что ПНЖК, необходимые каждой из клеток, оказываются в пуле сбора и утилизации «биологического мусора» в интима артерий, превращаясь в атероматозные массы, стенозируя просвет артерий [9].

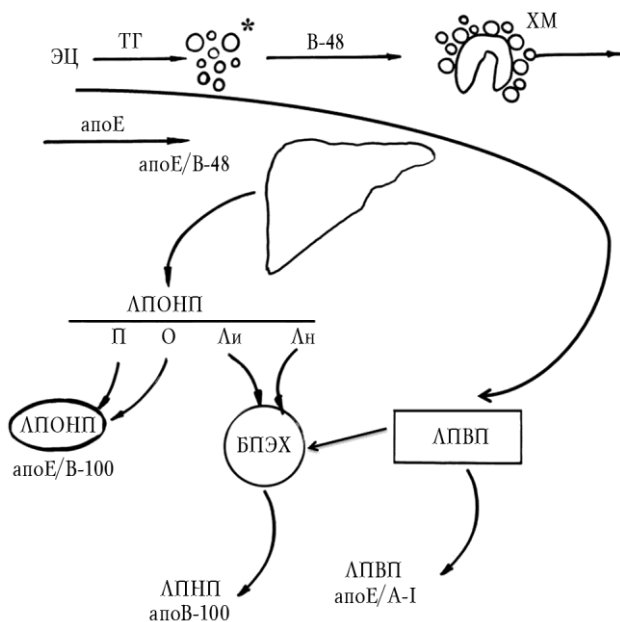
Атероматоз не развивается в печени, в оседлых макрофагах Купфера, хотя они поглощают, выводя из кровотока, большое число безлигандных ЛПНП. Макрофаги Купфера располагаются в субэндотелиальных пространствах Диссе, которые имеет только печень, где контактируют с монослоем фенестрированного эндотелия, локализованным на перфорированной базальной мембране. При этом макрофаги Купфера непосредственно в пространствах Диссе, в синусоидальных, обменных капиллярах контактируют с плазмой крови. Для реализации ими сквенджер-эндоцитоза безлигандных ЛПНП не нужна биологическая реакция транцитоза через монослой эндотелия. Инсулинзависимые, филогенетически поздние макрофаги Купфера уже имеют на мембране апоВ-100-рецепторы, а в лизосомах кислые гидролазы для гидролиза поли-ЭХС. Вместе с тем пока нет лекарственного препарата, который бы активировал сквенджер-эндоцитоз макрофагами Купфера безлигандных ЛПНП.

Гиполипидемическую терапию в клинике применяют для нормализации в плазме крови и межклеточной среде содержания ЖК в неполярных липидах, которые переносят ЛПОНП и ЛПНП, формирования в крови лигандных пальмитиновых, олеиновых ЛПОНП и линолевых, линоленовых ЛПНП и восстановления рецепторного поглощения лигандных ЛПОНП через апоЕ/В-100-рецепторы и лигандных ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза [10]. Гиполипидемические препараты «призваны» действовать таким образом, чтобы: все секретированные гепатоцитами пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП сформировали апоЕ/В-100-лиганд, все образованные в крови линолевые и линоленовые ЛПНП сформировали апоВ-100-лиганд и все ЛП активно поглотили клетки. Несмотря на различные механизмы действия гиполипидемических препаратов, в целом это происходит по единому алгоритму, а в конечном итоге усиливается рецепторное погло-

щение клетками физиологичных, экзогенных и эндогенно синтезированных клетками ЖК в составе ЛПОНП и ЛПНП.

Гиполипидемическими препаратами являются: статины; фибраты; пробукол; ингибиторы БПЭХ; ω -3 эссенциальные ПНЖК; глитазоны; сорбенты – квестраны; ингибиторы панкреатической липазы; эстрогены; никотиновая кислота; ω -6 C18:2 линолевая, ω -3 C18:3 α -линоленовая ННЖК, α -липовая циклическая тио-ЖК, C14:0 миристиновая НЖК, а также соки плодов растений с высоким содержанием кверцетина. Гиполипидемическое действие проявляет и инсулин.

На рисунке отображено наше представление о системе ЛП, которое не в полной мере соответствует общепринятому, начиная со структуры ЛП. АпоВ-100-липопротеины, мы полагаем, являются деформированным в гидратированной среде бислоем белок-липид.



Активное рецепторное поглощение гепатоцитами НЖК + МЖК, активный эндоцитоз НЖК + МЖК и два варианта активного поглощения клетками ПНЖК путем апоВ-100- и апоЕ/А-I-эндоцитоза

Приверженцы статинов считают, что фразы «статины ингибируют синтез клетками спирта холестерина путем блокады ключевого фермента β -гидрокси, β -метил-3-глутарил-КоА-редуктазы» достаточно для объяснения всего. Это не так: на ранних и более поздних ступенях филогенеза *in vivo* сформировалось много локальных, функционально разных пулов холестерина и какой же из них ингибируют статины? *In vivo* дифференцированы разные пулы холестерина: реализация клетками биологической функции адаптации, пул синтеза стероидных гормонов, пул холестерина в

переносе его от клеток к гепатоцитам и синтеза желчных кислот. И это еще не все пулы, какой же из них ингибируют статины? Заметим, что статины одновременно понижают в плазме крови содержание холестерина, ТГ и ХС-ЛПНП и повышают уровень ХС-ЛПВП [12].

Предполагается, что статины блокируют в гепатоцитах синтез локального пула холестерина, который предназначен для формирования полярного монослоя липидов при секреции ЛПОНП. Если кормить животных одной глюкозой, они по-прежнему будут синтезировать и секретировать в кровь пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, масса эндогенных триглицеридов в которых всегда покрыта монослоем фосфатидилхолин + полярный холестерин в отношении $\approx 2 : 1$. При отсутствии в пище холестерина для секреции ЛПОНП в кровь его облигатно синтезируют гепатоциты *in situ de novo* из уксусной кислоты [13]. Синтез этого малого пула холестерина ЛПОНП и ингибируют статины.

Гидролиз триглицеридов в кровотоке в ЛПОНП сопряжен с «физико-химическими трудностями», реакция проходит на разделе фаз липид : вода. Постгепариновая липаза и ее кофактор апоС-II располагаются в гидрофильной плазме крови, а гидрофобный субстрат – ТГ в ЛПОНП. Разделяет их монослой полярных липидов: чем меньше в нем холестерина, тем более он проницаем и тем выше доступность субстрата для фермента. Чем меньше холестерина в поверхностном монослое ЛПОНП, тем быстрее проходит липолиз, апоВ-100 принимает активную конформацию и в кооперации с апоЕ образует и выставляет на поверхность апоЕ/В-100-лиганд.

Клетки быстрее поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП, а линолевые и линоленовые ЛПОНП при активации статины липолиза быстрее превращаются в одноименные ЛПНП. Побочное действие начинается, когда одновременно с ингибированием малого пула холестерина ЛПОНП статины начинают ингибировать и синтез пула холестерина биологической функции адаптации. Это афизиологично увеличивает проницаемость плазматических мембран гепатоцитов, скелетных миоцитов и формирует синдром цитолиза – истечение в межклеточную среду цитозоля со всеми органоспецифичными ферментами [14].

Фибраты – производные фенофибровой кислоты [16]. В отличие от статинов применение фибратов обусловлено особенностями метаболизма ЖК [16]. В разных регионах мира растительная и животная пища может содержать несколько сотен разных ЖК, при этом в метаболизме ЖК у приматов и человека задействовано не более трех десятков. Афизиологичными в

пище приматов и человека являются: ЖК с нечетным числом атомов углерода; транс-формы МЖК; конъюгированные ННЖК растений с необычным расположением двойной связи в цепи атомов углерода; очень длинноцепочечные ЖК – С₂₄ и более; ЖК с более чем шестью двойными связями в цепи; ЖК с разветвленной цепью; дикарбоновые ЖК и ЖК с циклическими кольцами (пяти- и шестичленными) в цепи.

Только гепатоциты поглощают хиломикроны. Они сформировались в энтероцитах, в лимфо- и кровотоке при действии апоВ-48. Клетки активно их поглощают путем апоЕ/В-48 эндоцитоза [17]. После гидролиза триглицеридов внутриклеточными липазами, в гепатоцитах проходят реакции оптимизации ЖК, которые реализуют клеточные органеллы – пероксисомы. Активируя одновременно синтез α -, β - и ω -оксидаз, пероксисомы катаболизируют все афизиологичные ЖК. Если образуются фрагменты ЖК, которые можно окислить в митохондриях, члены большого семейства белков, связывающих ЖК в цитозоле, переносят их в митохондрии, которые окисляют их с образованием АТФ. Экспрессируют синтез комплекса оксидаз сами же афизиологичные ЖК пищи, они как агонисты связываются в гепатоцитах на мембране ядра с РАПП. Пальмитиновая НЖК, даже при избыточном содержании ее в пище, с РАПП не связывается. Одновременно активаторы пероксисом, как ω -3 ПНЖК, инициируют окисление и части экзогенной пальмитиновой НЖК.

Первым синтетическим агонистом РАПП стал клофибрат – этил- α -(*n*-хлорфенокси)-изобутират, производное масляной С_{4:0} масляной ЖК. Это эфир синтетической, циклической С_{4:0} фибровой ЖК и изобутилового спирта. Все позднее синтезированные фибраты – это афизиологичные ЖК и их эфиры со спиртами. В кишечнике эстеразы (липазы) поджелудочной железы гидролизуют эфиры синтетических ЖК, энтероциты всасывают фибраты как неэтерифицированные, афизиологичные ЖК, этерифицируя их далее в триглицериды, гепатоциты поглощают фибраты в составе хиломикрон как афизиологичные ЖК – этерифицированные в триглицериды. Фибраты как агонисты РАПП выражено активируют пролиферацию пероксисом, окисление всех афизиологичных ЖК и избыток экзогенной пальмитиновой НЖК. У крыс при выраженной пролиферации пероксисом развивается гепатомегалия. Биодоступность фибратов, всасывание их энтероцитами являются низкими; поэтому дозы фибратов исчисляются граммами в сутки. Полагаем, что *in vivo* пероксисомы призваны катаболизировать все вещества, которые синтезированы из ацетата, включая ЖК, холестерин, желчные кислоты, С₂₁,

С₁₉ и С₁₈ стероидные гормоны, эйкозаноиды, афизиологичные ЖК с очень длинными цепями ЖК и большим числом двойных связей (-C=C-), в том числе и избыточное количество в пище ω -3 и ω -6 ПНЖК. Наименьшее число побочных действий *in vivo* свойственно фенофибрату [18].

РАПП – группа рецепторов на мембране ядра, которые действуют как факторы транскрипции. Рецепторы реализуют снабжение всех клеток *in vivo* только физиологичными ЖК, реализуя не только биологическую функцию трофологии и гомеостаза, но и биологическую функцию локомоции. Выделено 3 класса РАПП: РАПП- α , РАПП- β (дельта) и РАПП- γ . Пероксисомы и РАПП – в филогенезе первые, которые, хотя и неоптимально, понижают реализацию *in vivo* малоэффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК и синтеза АТФ. Для окисления митохондриями пальмитиновой НЖК характерны низкие каталитические параметры реакции. При увеличении потребности *in vivo* в энергии и синтезе АТФ окисление в митохондриях пальмитиновой НЖК не обеспечивает высокую скорость наработки ацетил-КоА. На ранних ступенях филогенеза только активация функции пероксисом и окисления ими части пальмитиновой НЖК – единственный способ *in vivo* увеличить окисление в митохондриях олеиновой МЖК. Кинетические параметры окисления олеиновой МЖК и возможность наработки АТФ в цикле Кребса в десятки раз выше, чем у пальмитиновой НЖК [19].

РАПП- α экспрессированы в печени, сердце, почках, скелетных миоцитах, адипоцитах подкожной жировой клетчатки. РАПП- β (дельта) синтезируют клетки печени, жировой ткани сальника и кожи. РАПП- γ -1 имеют на мембране ядра клетки всех органов и тканей, включая селезенку, поджелудочную железу и толстый кишечник. РАПП- γ -2 синтезируют инсулинзависимые адипоциты, РАПП- γ -3 имеют макрофаги толстого кишечника и жировые клетки висцеральной рыхлой соединительной ткани. Действуют фибраты одним механизмом: все они – пролифераторы пероксисом. В зависимости от особенностей питания (индукции субстратом), генетических нарушений, эффективность действия фибратов может быть разной. Фибраты активируют в гепатоцитах окисление части экзогенной пальмитиновой НЖК; уменьшают синтез ТГ, в которые этерифицирована НЖК; увеличивают секрецию гепатоцитами олеиновых ЛПОНП и активируют поглощение клетками олеиновых и пальмитиновых ЛПОНП при апоЕ/В-100-эндоцитозе, линолевых и линоленовых ЛПНП – путем апоВ-100-рецепторного поглощения клетками ПНЖК. В конечном итоге фибраты нормализуют (улучшают) поглощение клетками

ПНЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза [20].

Столь же активными агонистами РАПП являются природные вещества, именуемые флавоноидами [21]. Специфичное действие высокого содержания в пище флавоноидов, например кверцетина, называют «французским парадоксом». При высоком потреблении с пищей пальмитиновой НЖК частота патологий сердечно-сосудистой системы остается относительно низкой, что объясняется наличием в пище больших количеств флавоноидов, особенно много их в красном вине, ярко окрашенных фруктах, гречневой крупе. Они являются лигандами для РАПП, пролифераторами пероксисом, которые из всех физиологичных ЖК активируют окисление в пероксисомах только пальмитиновой НЖК.

Агонисты РАПП по химической структуре сходны с кверцетинами. Препараты быстро оказывали позитивное действие на перенос в ЛП и активное поглощение клетками ЖК и глюкозы, улучшая состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с синдромом инсулинорезистентности (ИР). Их так и называют – сенситайзеры инсулина, они повышают чувствительность клеток к инсулину [22]. В первую очередь гиполипидемическое и во вторую – гипогликемическое действие препаратов, как и кверцетинов, реализовано как у пролифераторов пероксисом, агонистов РАПП на мембране ядра гепатоцитов. Это улучшает потенциальную активность митохондрий в синтезе АТФ, снижает количество пальмитиновой НЖК в триглицеридах и количество секретированных гепатоцитами пальмитиновых ЛПОНП.

Нормализация переноса в ЛП и активное поглощение клетками всех ЛПОНП позитивно влияет на синдром ИР. Эндокринологи поставили гипогликемическое действие глитазонов впереди гиполипидемического, хотя на самом деле все гипогликемические препараты в первую очередь являются гиполипидемическими. Троглитазон снижает в плазме крови содержание НЭЖК + альбумин, триглицеридов, глюкозы, инсулина, увеличивает на мембране инсулинзависимых клеток число глюкозных транспортеров 4. Однако самое главное, глитазоны нормализуют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС в составе ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза. Агонистом РАПП является и α -липоевая, афизиологичная, циклическая, серусодержащая ЖК, которая оказывает позитивное действие при синдроме ИР [23].

Молекула пробукола синтезирована как антиоксидант, как «захватчик» активных форм O_2 . Первое же применение пробукола в эксперименте выявило выраженное гипохолестеринемическое действие. *In vivo*

его активность проявляется только физико-химически, экскреция с желчью происходит на 98% без каких-либо изменений в молекуле. И только 2% катаболитов пробукола указывают, что он действует как антиоксидант. Если внести изменения в структуру пробукола, изменить гидрофобность и пространственную форму молекулы, снижение в плазме крови содержания холестерина и ХС-ЛПНП становится меньше.

Определение физико-химических свойств пробукола показало, что гидрофобность препарата почти такая же, как и у поли-ЭХС арахидоновой и эйкозапентаеновой ПНЖК. Когда при препаративном ультрацентрифугировании плазмы крови добровольцев выделили ЛПНП, провели их делипидирование и вместо поли-ЭХС «наполнили» пробуколом, фибробласты добровольцев в культуре ткани более активно поглощали полусинтетические, чем нативные ЛПНП. Много лет ранее, используя метод жидкостной хроматографии, мы показали, что 70% пробукола циркулирует в крови в ЛПНП и 30% – в ЛПВП. Когда мы провели такое же определение через 2 мес после отмены препарата, в крови оставалась половина его терапевтической дозы [24].

Предполагается, что накопление пробукола происходит в ЛПВП, в которых физиологично осуществляется переэтерификация ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС. Далее пробукол и поли-ЭХС при действии БПЭХ переходит из ЛПВП в состав ЛПНП. Повышение гидрофобности неполярных липидов, связанных с апоВ-100, ускоряет образование активной конформации белка, выставление на поверхность ЛПНП апоВ-100-лиганда и инициирует поглощение клетками путем апоВ-100-эндоцитоза. Это и есть основное действие пробукола – активация поглощения клетками ЛПНП со всеми ПНЖК, которые они переносят. Одновременно препарат усиливает экскрецию холестерина с желчью. Таким образом, пробукол активирует поглощение клетками ПНЖК, которые проявляют присущее им биологическое действие [25].

ω -3 ПНЖК *in vivo* с ранних ступеней филогенеза активирует в клетках превращение экзогенной (эндогенной) С16:0 пальмитиновой НЖК в С16:1 пальмитолеиновую МЖК при активации пальмитоил-КоА-десатуразы [26]. Будучи натуральными агонистами РАПП, пролифераторами пероксисом, ω -3 ПНЖК активируют окисление в пероксисомах части экзогенной пальмитиновой НЖК. ω -3 ПНЖК, которые переносят ЛПВП в аминокислотных липидах к клеткам: а) повышают ХС-ЛПВП; б) увеличивают в ЛПВП переэтерификацию ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС; в) активируют (при дейст-

вии БПЭХ) переход поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП; г) ускоряют превращение их в лигандные ЛПНП, которые клетки поглощают апоВ-100-рецепторным эндоцитозом; д) увеличивают поглощение клетками ПНЖК; ж) снижают уровень ХС-ЛПНП.

Биодоступность для клеток ПНЖК снижает высокий уровень пальмитиновой НЖК. Если он повышен, ПНЖК в поли-ЭХС из ЛПВП перейдут не в линолевые и линоленовые ЛПОНП → ЛПНП, а в пальмитиновые ЛПОНП, которых в кровотоке во много раз больше и которые сформируют афизиологичные пальмитиновые ЛПНП. Далее эти ЛПНП оказываются безлигандными и в интима артерий увеличивают атероматозную массу липидов. Трактовать увеличение содержания ω -3 ПНЖК в плазме крови, в ЛПВП и ЛПНП сложно: то ли это позитивное, повышенное поступление их с пищей, то ли результат низкой биодоступности для клеток, которые не могут поглотить ПНЖК в безлигандных ЛПНП. Согласно правилу Кейтса, один грамм пальмитиновой НЖК блокирует *in vivo* действие двух граммов ПНЖК [27].

Инсулин начал регулировать биологическую функцию локомоции на поздних ступенях филогенеза, когда регуляция метаболизма глюкозы была давно завершена, а для инсулина места не осталось. Инсулин обеспечивает субстратами для наработки энергии все клетки, которые имеют на плазматической мембране рецепторы к инсулину: поперечнополосатые, скелетные миоциты, кардиомиоциты, перипортальные гепатоциты, адипоциты подкожной жировой клетчатки и макрофаги Купфера [4, 28].

Для реализации биологической функции локомоции, максимальной наработки митохондриями макроэргов, инсулин формирует кинетически эффективный олеиновый вариант метаболизма НЖК + МЖК – субстратов для наработки энергии. Инсулин специфично активирует пальмитоилэлонгазу, стеарил-КоА-десатуразу и инициирует превращение всей синтезированной *in situ de novo* (из глюкозы) пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Синтез *in vivo* эндогенной олеиновой МЖК увеличивает образование олеиновых ТГ, одноименных ЛПОНП, кинетику гидролиза ТГ, формирование лигандных ЛПОНП, ЛПНП и рецепторное поглощение их клетками. Выраженное гиполлипидемическое действие инсулина, понижение уровня триглицеридов и НЖК + МЖК в форме НЭЖК, ХС-ЛПНП и повышение ХС-ЛПВП проходит в период постпрандиальной ГЛП. Филогенетически поздний инсулин регулирует метаболизм ЖК, блокирует липолиз в инсулинзависимых адипоцитах подкожных жировых депо, поглощение клетками НЖК + МЖК в

форме НЭЖК и вынуждает митохондрии окислять ацетил-КоА, образованный из глюкозы. Пока в межклеточной среде и цитозоле клеток есть НЭЖК, они конкурентно ингибируют метаболические превращения в клетках глюкозы, инициируя гипергликемию и гиперинсулинемию [4, 29].

В последние годы в качестве гиполлипидемического препарата стали применять блокаторы БПЭХ [30]. Никто из авторов не описывает механизмы гиполлипидемического их действия, указывая, что они блокируют перенос (обмен) ЭХС и ТГ между ЛПВП и ЛПНП, а также, что БПЭХ нарушает перенос моно-ЭХС, т.е. холестерина в форме эфира с олеиновой МЖК. Выше изложены наши представления о филогенетически двух способах активного поглощения клетками ПНЖК: филогенетически более раннем поглощении ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100-эндоцитоза и более позднем апоЕ/А-I-активном поглощении ПНЖК в составе ЛПВП [31].

Авторы указывают, что БПЭХ участвует в переносе ЭХС, однако отсутствуют данные о том, что белок участвует в переходе от ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП только поли-ЭХС, т.е. этерифицированных холестерином ПНЖК. БПЭХ является ключевым в поглощении клетками ПНЖК в лигандных ЛПНП при апоВ-100-эндоцитозе. Одновременно препарат активирует филогенетически поздний вариант поглощения клетками ПНЖК – в поли-ЭХС в ЛПВП при действии БПЭХ. Поли-ЭХС переходят в линолевые и линоленовые ЛПОНП, превращают их в одноименные лигандные ЛПНП, далее клетки активно поглощают их путем апоВ-100-эндоцитоза. Клетки активно поглощают ПНЖК по пути: энтероциты → ЛПВП → переэтерификация из фосфолипидов в поли-ЭХС → переход (при действии БПЭХ) поли-ЭХС из ЛПВП в линолевые и линоленовые ЛПОНП → формирование лигандных одноименных ЛПНП → апоВ-100-эндоцитоз ПНЖК [32].

Многоступенчатый последовательный перенос ПНЖК в апоВ-100 ЛПНП блокирует избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК, как это изложено выше. Как следствие развивается дефицит в клетках ПНЖК и синдром атеросклероза, а безлигандные ЛПНП, становясь «биологическим мусором», формируют атероматоз интимы артерий. Однако, на более поздних ступенях филогенеза сформировалось и иное, более стабильное и с меньшим числом этапов активное поглощение клетками ПНЖК по пути: энтероциты → ЛПВП → переэтерификация ПНЖК из полярных фосфолипидов в неполярные поли-ЭХС → накопление поли-ЭХС в ЛПВП → поглощение клетками ПНЖК в ЛПВП путем апоЕ/А-I-активного эндоцито-

за. Мы полагаем, что апоЕ/А-I эндоцитоз ЛПВП функционирует не только у животных, резистентных к экзогенной гиперхолестеринемии, но и у тех видов, которые к ней чувствительны [33]. Мы же полагаем, что всегда гиполипидемическое действие блокаторов БПЭХ, понижение ХС-ЛПНП и увеличение ХС-ЛПВП есть следствие нормализации поглощения клетками ПНЖК при апоЕ/А-I-рецепторном эндоцитозе.

Включение в перечень гиполипидемических препаратов никотиновой кислоты требует пояснения [34]. Все гиполипидемические препараты нормализуют биологическую функцию экзотрофии, а также иную биологическую функцию эндозкологии. Действуют они, главным образом, в период постпрандиальной ГЛП после приема пищи. Никотиновая кислота ингибирует липолиз в жировых клетках висцерального депо, на которые не действует инсулин, и в инсулинзависимых адипоцитах подкожной жировой клетчатки в период биологической реакции эндотрофии, когда секреции инсулина β -клетками островков не происходит [35]. Никотиновая кислота вмешивается в реализацию не только биологической функции трофологии, биологической реакции эндотрофии, но и биологической функции адаптации; есть много оснований для того, чтобы рассматривать ее действие отдельно. Дело в том, что все гиполипидемические препараты активируют *in vivo* одни и те же реакции – перенос в ЛП и поглощение клетками ЖК. В то же время никотиновая кислота уменьшает поступление в кровотоки НЖК + МЖК в форме НЭЖК с альбумином. НЭЖК же конкурентно ингибируют окисление в митохондриях, в цикле Кребса ацетил-КоА, который образуется из глюкозы [36].

Гиполипидемическими являются и препараты, которые действуют при гидролизе в тонком кишечнике экзогенных липидов и всасывании освобожденных НЭЖК. Поскольку основными участниками этого являются: субстрат гидролиза – экзогенные липиды; панкреатическая липаза и желчные кислоты – эндогенные детергенты, воздействовать можно на каждый из них. Энтероциты активно экзогенный холестерин не всасывают, но если концентрация его в кишечнике высока, стерол оказывается в энтероцитах по градиенту концентрации. Холестирамин – ионообменная смола, активно, необратимо связывает полярный холестерин, препятствуя пассивному его поглощению. Связывает смола и желчные кислоты: снижение содержания детергента уменьшает гидролиз липидов, всасывание ЖК и увеличивает выведение их с калом. Олистар, ксеникал – ингибиторы панкреатической липазы, ингибируя активность фермента, понижают освобождение из триглицеридов НЭЖК, уменьшают всасывание ЖК и увеличивают их выведение с калом. В плазме крови

понижается содержание холестерина, триглицеридов ХС-ЛПНП и увеличивается ХС-ЛПВП. Умеренное снижение этих параметров происходит при увеличении в пище содержания олеиновой МЖК, миристиновой С14:0 НЖК, линолевой и линоленовой ННЖК [37]. Выразительно развитие ГЛП происходит при высоком содержании в пище пальмитиновой НЖК и транс-форм МЖК, *in vivo* они являются афизиологичными [38].

Так как все гиполипидемические препараты в итоге нормализуют активное, рецепторное поглощение клетками ПНЖК и восстанавливают функциональное, регуляторное и структурное действие, это дает реальные возможности комбинировать гиполипидемические препараты, среди которых нет явных лидеров. В этих условиях выбор первого оптимального препарата определяют особенности первичной или вторичной ГЛП и индивидуальные особенности пациента [39, 15]. Атеросклероз, по нашему мнению, патология *in vivo* каждой из клеток, которые лишены возможности активно поглощать ПНЖК, и синдром дефицита в клетках ω -3 и ω -6 ПНЖК. Компенсаторный же синтез биологически активных гуморальных медиаторов (эйкозаноидов) из эндогенной ω -9 С20:3 дигомо- γ -линоленовой (мидовой) ННЖК наделяет их столь афизиологичными свойствами, что это нарушает активность *in vivo* всех функциональных процессов, функцию каждой из клеток и формирует многоплановую клиническую картину патологии.

Обоснованно полагать, что ни статины, ни иные гиполипидемические препараты не обладают многосторонним, плейотропным действием. Они нормализуют активное поглощение клетками ПНЖК, последние же и проявляют присущую им активность в каждой из клеток *in vivo*. ω -3 эйкозаноиды в океане и ω -6 позже на суше с ранних ступеней филогенеза выступают основными гуморальными медиаторами метаболизма с уровня паракринно регулируемых сообществ клеток, органов и систем органов. Гиполипидемические препараты не могут быть средством первичной профилактики ГЛП и атеросклероза. Основами первичной профилактики должны являться нормализация биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии и приведение качественного и количественного состава пищи (индукции субстратом) в соответствие с реальными, довольно ограниченными функциональными возможностями *Homo sapiens* – человека разумного. В первичной профилактике ГЛП и атеросклероза важная роль принадлежит биологической функции интеллекта, когнитивной функции, но никак не гиполипидемическим препаратам.

Литература

1. Кухарук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века // Тер. архив. 2009. № 5. С. 14–20.
2. Marinangeli C., Jones P. Plant sterols, marine-derived omega-3 fatty acids and other functional ingredients: a new frontier for treating hyperlipidemia // Nutr. Metab. 2010. № 7. P. 76–82.
3. Тутов В.Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипидемий (биологические основы). М.: Медпрактика-М, 2006.
4. Тутов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, целлюлярная патология Р. Вихрова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий» // Клиническая медицина. 2013. № 4. С. 4–11.
5. Тутов В.Н. Синтез насыщенных, моноеновых, ненасыщенных и полиеновых жирных кислот в филогенезе, эволюционные аспекты атеросклероза // Успехи современной биологии. 2012. Т. 132, № 2. С. 181–193.
6. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology. Effects and treatment // CMAJ. 2007. V. 176, № 3. P. 1113–1120.
7. Barnett J., Viljoen A., Wierzbicki A.S. The need for combination drug therapies in patients with complex dyslipidemia // Curr. Cardiol. Rep. 2013. V. 15, № 8. P. 391–399.
8. Goldberg I.J., Eckel R.H., McPherson R. Triglycerides and heart disease, still a hypothesis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011. V. 31, № 8. P. 1716–1725.
9. Kurotani K., Sato M., Ejima Y. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance // Nutr. Res. 2012. V. 32, № 9. P. 669–675.
10. Last A., Ference J.D., Falleroni J. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia // Am. Fam. Physician. 2011. V. 84, № 5. P. 551–558.
11. 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. С. 32–34.
12. Carter A.A., Gomes T., Camacho X. et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study // BMJ. 2013. V. 346. P. f2610–f2617.
13. Sampson U.K., Linton M.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? // Curr. Opin. Cardiol. 2011. V. 26, № 4. P. 342–347.
14. Tanaka S., Fukumoto Y., Nochioka K. et al. Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation // Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 2013. V. 33, № 7. P. 1591–600.
15. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction // Cardiovasc. Diabetol. 2012. № 11. P. 125–135.
16. Krysiak R., Gdula-Dymek A., Okopien B. The effect of bezafibrate and omega-3 fatty acids on lymphocyte cytokine release and systemic inflammation in patients with isolated hypertriglyceridemia // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2011. V. 67, № 11. P. 1109–1117.
17. Demignot S., Beilstein F., Morel E. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: key players in intestinal physiology and metabolic disorders // Biochimie. 2013. S0300–9084(13): 00231–00239.
18. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipid control and diabetes prevention? // Cardiovasc. Diabetol. 2012. № 11. P. 140–149.
19. Тутов В.Н., Лисицын Д.М. Содержание спиртов холестерина и глицерина в плазме крови зависит от числа двойных связей жирных кислот в пуле липидов липопротеинов // Бюл. эксп. биологии и медицины. 2006. Т. 142, № 11. С. 521–524.
20. Тутов В.Н., Ширяева Ю.К., Каба С.И. Субклеточные органеллы пероксисомы, реализации биологических функций трофологии, гомеостаза, эндокринологии и функциональные связи с митохондриями (лекция). // Клиническая диагностика. 2012. № 6. С. 32–42.
21. Ye Y., Xing H.T., Guo Y. Hypolipidemic effect of a novel biflavonoid from shells of *Camellia oleifera* (Abel.) // Indian J. Exp. Biol. 2013. V. 51, № 6. P. 458–463.
22. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 1106–1118.
23. Midaoui A., de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid // Hypertension. 2002. V. 39. P. 303–307.
24. Творогова М.Г., Лупанов В.П., Рожкова Т.А. и др. Взаимосвязь вариабельности гиполлипидемического действия пробуккола и особенностей нарушений обмена липопротеидов у больных с первичной гиперлипидемией // Кардиология. 1996. № 11. С. 32–37.
25. Творогова М.Г., Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю. и др. Составление гиполлипидемического действия пробуккола в дозе 500 и 1000 мг/сутки при умеренной гиперлипидемии // Тер. архив. 1998. № 8. С. 17–21.
26. Hellemans K.H., Hannaert J.C., Denys B. et al. Susceptibility of pancreatic beta cells to fatty acids is regulated by LXR/PPARalpha-dependent stearyl-coenzyme A desaturase // PLoS One. 2009. V. 4, № 9. P. 7266–7278.
27. Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? // Eur. Heart J. 2012. № 33. P. 436–443.
28. Warensjo E., Rosell M., Hellenius M. et al. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance // Lipids. Health. Dis. 2009. № 8. P. 37–43.
29. Rizos E.C., Elisaf M.S. Current evidence and future perspectives of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of cardiovascular disease // Eur. J. Pharmacol. 2013. V. 706, № 1–3. P. 1–3.
30. Huang Z., Inazu A., Nohara A. et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia // Clin. Sci. (Lond). 2002. V. 103, № 6. P. 587–594.
31. Morton R.E., Greene D.J. The surface cholesteryl ester content of donor and acceptor particles regulates CETP: a liposome-based approach to assess the substrate properties of lipoproteins // J. Lipid. Res. 2003. V. 44, № 7. P. 1364–1372.
32. Hu X., Dietz J.D., Xia C. et al. Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition // Endocrinology. 2009. V. 150, № 5. P. 2211–2219.
33. Harder C., Lau P., Meng A. et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) expression protects against diet induced atherosclerosis in SR-BI deficient mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. V. 27, № 4. P. 858–864.
34. Трухачева Е.П., Ежов М.В. Значение никотиновой кислоты в современной кардиологии // Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. 2011. Т. 7, № 3. С. 365–370.
35. Wang W., Basinger A., Neese R.A. et al. Effects of nicotinic

- acid on fatty acid kinetics, fuel selection, and pathways of glucose production in women // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 279, № 1. P. 50–59.
36. *Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T. et al.* Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. V. 69, № 6. P. 1135–1143.
37. *Ramsden C.E., Zamora D., Leelarthaepin B. et al.* Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis // *BMJ.* 2013. V. 346: e8707–8714.
38. *Stachowska E., Baskiewicz M., Marchlewicz M. et al.* Conjugated linoleic acids regulate triacylglycerol and cholesterol concentrations in macrophages/foam cells by the modulation of CD36 expression // *Acta Biochim Pol.* 2010. V. 57, № 3. P. 379–384.
39. *Рожкова Т.А., Титов В.Н., Амелюшкина В.А. и др.* Диагностика умеренной и высокой гипертриглицеридемии у пациентов в поликлинической практике: первичные и вторичные нарушения липидного обмена // *Тер. архив.* 2010. № 4. С. 10–17.

Поступила в редакцию 17.04.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

Титов Владимир Николаевич – д-р мед наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена Института клинической кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (г. Москва).

Котловский Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, зав. отделом газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Курдюк Евгения Валентиновна (✉) – биолог лаборатории газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Якименко Анна Владимировна – биолог лаборатории газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Якимович Инесса Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры физической культуры и здоровья СибГМУ г. Томск

Аксютин Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Котловский Юрий Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. ЦНИЛ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Дыгай Александр Михайлович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск)

✉ Курдюк Евгения Валентиновна, тел. 8-908-023-1142; e-mail: bolshakova_e_v@mail.ru

A SINGLE MECHANISM OF ACTION OF HYPOLIPIDEMIC DRUGS. BASIC PRINCIPLES OF PRIMARY PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS, ATHEROMATOSIS AND CORONARY SYNDROME

Titov V.N.¹, Kotlovskiy M.Yu.², Kurdoyak Ye.V.², Yakimenko A.V.², Yakimovich I.Yu.³, Aksyutina N.V.², Kotlovskiy Yu.V.², Dygai A.M.⁴

¹ *Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation*

² *Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*

³ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

⁴ *Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Irrespective of differences in mechanism of action, hypolipidemic drugs develop their effects according to a single algorithm. They normalize receptor-mediated uptake of polyenic fatty acids (PFA) by cells, thus restoring their functional, regulatory and structural state. Atherosclerosis is an *in vivo* pathology of each individual cell that cannot actively internalize PFA. Atherosclerosis is a syndrome of intracellular deficiency of ω -3 and ω -6 PFA. Compensatory production of humoral mediators (eicosanoids) from endogenous ω -9 C20:3 digomo- γ -linolenic unsaturated fatty acids (FA) renders them aphysiological and capable of impairing all functional processes *in vivo*, which results in a multilevel clinical manifestations of ather-

osclerosis and development of atheromatosis. Although atherosclerosis and atheromatosis are related to each other, they are different processes. Neither statins, nor other hypolipidemic drugs have any pleiotropic activity. They normalize cellular uptake of PFA which produce their intrinsic pleiotropic effects. As peroxisomal proliferators, ω -3 eicosanoids oxidize excessive exogenous palmitic acid. Hypolipidemic effect of insulin is realized in conversion of entire palmitic FA synthesized *in vivo* from glucose into oleic FA. Hypolipidemic drugs are not the means of primary prevention of hyperlipidemia and atherosclerosis. This prevention should be based on normalization of the biological function of trophology and biological reaction of exotrophy and correction of quality and quantity of food according to real, quite limited functional possibilities of *Homo sapiens*. The biological function of intellect plays an important role in primary prevention of hyperlipidemias and atherosclerosis.

KEY WORDS: atherosclerosis, hypolipidemic drugs, pleiotropic activity, hypolipoproteinemia, nicotinic acid.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 81–92

References

1. Kuharchuk V.V. Controversial and unresolved issues in the problem of atherosclerosis in the first decade of the XXI century. *Terapevticheskiy arhiv – Therapeutic Archive*, 2009, no. 5, pp. 14–20 (in Russian).
2. Marinangeli C., Jones P. Plant sterols, marine-derived omega-3 fatty acids and other functional ingredients: a new frontier for treating hyperlipidemia. *Nutr. Metab.*, 2010, no. 7, pp. 76–82.
3. Titov V.N. *Laboratory diagnosis and dietetics hyperlipoproteinemia (biological basis)*. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2006 (in Russian).
4. Titov V.N. Theory of humoral pathology K. Rokitansky, cellular pathology and R. Vihrova new phylogenetic theory of formation of the disease. Etiology and pathogenesis of “metabolic pandemics”. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 2013, no. 4, pp. 4–11 (in Russian).
5. Titov V.N. Synthesis of saturated, monoenoic, unsaturated acids and polyene zhinhy phylogeny, evolutionary aspects of atherosclerosis. *Uspehi sovremennoy biologii*, 2012, vol. 132, no. 2, pp. 181–193 (in Russian).
6. Yuan G., Al-Shali K.Z., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology. Effects and treatment. *CMAJ*, 2007, vol. 176, no. 3, pp. 1113–1120.
7. Barnett J., Viljoen A., Wierzbicki A.S. The need for combination drug therapies in patients with complex dyslipidemia. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2013, vol. 15, no. 8, pp. 391–399.
8. Goldberg I.J., Eckel R.H., McPherson R. Triglycerides and heart disease, still a hypothesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, vol. 31, no. 8, pp. 1716–1725.
9. Kurotani K., Sato M., Ejima Y. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr. Res.*, 2012, vol. 32, no. 9, pp. 669–675.
10. Last A., Ference J.D., Falloneri J. Pharmacologic treatment of hyperlipidemia. *Am. Fam. Physician.*, 2011, vol. 84, no. 5, pp. 551–558.
11. Rogkova T.A., Susekov A.V., Solovyova E.Yu. et al. Efficacy and tolerability of statins in patients with primary hyperlipidemia in outpatient clinical practice. *Kardiologiya*, 2005, no. 9, pp. 32–34 (in Russian).
12. Carter A.A., Gomes T., Camacho X. et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*, 2013, vol. 346, pp. f2610–f2617.
13. Sampson U.K., Linton M.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr. Opin. Cardiol.*, 2011, vol. 26, no. 4, pp. 342–347.
14. Tanaka S., Fukumoto Y., Nochioka K. et al. Statins exert the pleiotropic effects through small GTP-binding protein dissociation stimulator upregulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2013, vol. 33, no. 7, pp. 1591–600.
15. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012, no. 11, pp. 125–135.
16. Krysiak R., Gdula-Dymek A., Okopien B. The effect of bezafibrate and omega-3 fatty acids on lymphocyte cytokine release and systemic inflammation in patients with isolated hypertriglyceridemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, vol. 67, no. 11, pp. 1109–1117.
17. Demignot S., Beilstein F., Morel E. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: Key players in intestinal physiology and metabolic disorders. *Biochimie*, 2013, S0300–9084(13): 00231–00239.
18. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012, no. 11, pp. 140–149.
19. Titov V.N., Lisizin 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. *Bulluten eksperimentalnoy biologii i meditsini*, 2006, vol. 142, no. 11, pp. 521–524 (in Russian).
20. Titov V.N., Schiryayeva Yu.K., Kaba S.I. Subcellular organelles peroxisomes, the implementation of the biological functions of trophic ecology, homeostasis, endocrinology and functional connections with mitochondria (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2012, no. 6, pp. 32–42 (in Russian).
21. Ye Y., Xing H.T., Guo Y. Hypolipidemic effect of a novel biflavonoid from shells of *Camellia oleifera* (Abel.). *Indian. J. Exp. Biol.*, 2013, vol. 51, no. 6, pp. 458–463.
22. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 1106–1118.
23. Midaoui A., de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. *Hypertension.*, 2002, vol. 39, pp. 303–307.
24. Tvorogova M.G., Lupanov V.P., Rogkova T.A. et al. Relationship variability hypolipidemic action of probucol and features of lipoprotein metabolism disorders in patients with primary hyperlipidaemia. *Kardiologiya*, 1996, no. 11, pp. 32–37 (in Russian).
25. Tvorogova M.G., Lupanov V.P., Nuraliev E.Yu. et al. Preparation of action of probucol in lipid lowering doses of 500 and 1000 mg/day in moderate hyperlipidemia. *Terapevticheskiy arhiv – Therapeutic Archive*, 1998, no. 8, pp. 17–21 (in Russian).
26. Hellemans K.H., Hannaert J.C., Denys B. et al. Susceptibil-

- ity of pancreatic beta cells to fatty acids is regulated by LXR/PPARalpha-dependent stearyl-coenzyme A desaturase. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. 7266–7278.
27. Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur. Heart. J.*, 2012, no. 33, pp. 436–443.
28. Warensjo E., Rosell M., Hellenius M. et al. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance. *Lipids. Health. Dis.*, 2009, no. 8, pp. 37–43.
29. Rizos E.C., Elisaf M.S. Current evidence and future perspectives of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of cardiovascular disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, vol. 706, no. 1–3, pp. 1–3.
30. Huang Z., Inazu A., Nohara A. et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. *Clin. Sci. (Lond)*, 2002, vol. 103, no. 6, pp. 587–594.
31. Morton R.E., Greene D.J. The surface cholesteryl ester content of donor and acceptor particles regulates CETP: a liposome-based approach to assess the substrate properties of lipoproteins. *J. Lipid. Res.*, 2003, vol. 44, no. 7, pp. 1364–1372.
32. Hu X., Dietz J.D., Xia C. et al. Torcetrapib induces aldosterone and cortisol production by an intracellular calcium-mediated mechanism independently of cholesteryl ester transfer protein inhibition. *Endocrinology*, 2009, vol. 150, no. 5, pp. 2211–2219.
33. Harder C., Lau P., Meng A. et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) expression protects against diet induced atherosclerosis in SR-BI deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, vol. 27, no. 4, pp. 858–864.
34. Truhacheva E.P., Egov M.V. Nicotinic acid value of modern cardiology. *Razionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 365–370 (in Russian).
35. Wang W., Basinger A., Neese R.A. et al. Effects of nicotinic acid on fatty acid kinetics, fuel selection, and pathways of glucose production in women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 279, no. 1, pp. 50–59.
36. Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T. et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, vol. 69, no. 6, pp. 1135–1143.
37. Ramsden C.E., Zamora D., Leelarthaepin B. et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*, 2013, vol. 346: e8707–8714.
38. Stachowska E., Baskiewicz M., Marchlewicz M. et al. Conjugated linoleic acids regulate triacylglycerol and cholesterol concentrations in macrophages/foam cells by the modulation of CD36 expression. *Acta Biochim Pol.*, 2010, vol. 57, no. 3, pp. 379–384.
39. Rozhkova T.A., Titov V.N., Amelushkina V.A. et al. Diagnosis of moderate and high hypertriglyceridemia in patients in outpatient practice: primary and secondary lipid disorders. *Terapevticheskiy arhiv – Therapeutic Archive*, 2010, no. 4, pp. 10–17 (in Russian).

Titov Vladimir N., Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow, Russian Federation.

Kotlovskiy Mihail Yu., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kurdoyak Yevgeniya V. (✉), Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Yakimenko Anna V., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Yakimovich Inessa Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Aksyutina Nataliya V., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kotlovskiy Yuriy V., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Dygai Aleksandr M., Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kurdoyak Yevgeniya V.**, Ph. +7-908-023-1142; e-mail: bolshakova_e_v@mail.ru