

# Клиническая биохимия гиполипидемической терапии и механизмы действия статинов

Титов В.Н.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ. Москва

*В печени статины ингибируют синтез специфического пула холестерина (ХС), который гепатоциты образуют de novo для монослоя полярных липидов на поверхности формируемых липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Уменьшая содержания неэтерифицированного ХС в монослое, статины активируют гидролиз триглицеридов в ЛПОНП, формирование липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и поглощение их клетками через apoB-100 рецепторы. Активируя поглощение ЛПНП, статины восстанавливают функциональное действие эссенциальных полиеновых жирных кислот (поли-ЖК). Поли-ЖК, фибраты и глитазоны формируют в клетках эффективный олеиновый вариант метаболизма, при котором митохондрии окисляют преимущественно олеиновую ЖК. Статины, не активируя окисление в пероксисомах и ингибируя активность стеарил-КоА-десатуразы, формируют в клетках менее эффективный пальмитиновый вариант метаболизма ЖК при окислении в митохондриях пальмитиновой ЖК. Для синтеза оптимального количества АТФ недостаточно ЖК при гидролизе экзогенных триглицеридов; необходимо использовать ЖК, запасенные в адипоцитах. Это и является причиной формирования статинами резистентности к инсулину. Функционально ЛПОНП и ЛПНП филогенетически разные; первые переносятся к клеткам — ЖК в форме триглицеридов; вторые — в форме эфиров со спиртом ХС. Статины, нормализуют поглощение клетками эссенциальных поли-ЖК, которые и проявляют физиологическое действие, называемое плеотропным.*

**Ключевые слова:** статины, холестерин, липопротеины очень низкой плотности, липолиз, инсулин, резистентность к инсулину

## Введение

Последние годы лечение статинами (ингибиторы β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктазы) при ишемической болезни сердца, атероматозе интимы коронарных артерий стало настолько распространенным [1], что можно слышать советы назначать статины чуть ли не всем пациентам и даже в целях профилактики [2]. Нельзя сказать, что статины не понижают содержание в плазме крови холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), не уменьшают ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [3], не улучшают тест эндотелий (поток) зависимой вазодилатации [4] и не влияют на выраженность атероматоза интимы артерий [5]. Однако роль ХС в патогенезе атеросклероза уже перестала быть однозначной [6] и надо время разобраться в механизмах действия статинов. В холестеринной теории атеросклероза рационально то, что причиной его является экзогенная гиперхолестеринемия, нарушение биологической функции трофологии (функции питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). Рационально, мы полагаем, соразмерить позитивное действие статинов и побочное действие, которые оказывают статины на процессы метаболизма [7]. Что же в наших представлениях о статинах соответствует общей биологии, физической химии и что им противоречит?

## 1. Формирование ЛПОНП в гепатоцитах и синтез холестерина

Статины ингибируют синтез ХС в печени; это действительно так. Однако представление о том, что гепатоциты синтезируют пул ХС, который липопротеины (ЛП) переносят ко всем клеткам, не соответствует биологии. Спирт ХС достоин всякого уважения; его синтезирует каждая животная клетка quantum sates и это отличает их от клеток растений, которые ХС не синтезируют. Все попытки ис-

кусственно синтезировать что-либо подобное ХС по физико-химическим и биологическим свойствам, успеха не имели. Каждая клетка начала синтез ХС на самых ранних ступенях филогенеза, еще на аутокринном (клеточном) уровне [8]; и этот ХС от каждой клетки надо отвозить наравне с мочевиной, креатинином и CO<sub>2</sub>. Поэтому на ранних ступенях развития (филогенеза), сформировались apoA-I липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [9]. Они отвозят ХС, который синтезируют клетки и который становится «катаболитом». Метаболизм ЖК, как и ХС, регулирован на уровне клеток и изменить это в ранних многоклеточных, паракринно регулируемых сообществах клеток или на уровне организма невозможно. На ступенях филогенеза система ЛП — переноса к клеткам и поглощение ими ЖК, претерпела три качественных этапа.

Первым в филогенезе доставлять к клеткам ЖК стали липопротеины высокой плотности (ЛПВП), которые переносили их в форме только полярных фосфолипидов (ФЛ) рис.1. Пул apoA-I ЛПВП, для переноса к клеткам ЖК, синтезируют клетки тонкого кишечника (энтероциты); пул же apoA-I + apoA-II ЛПВП для отвоза от клеток ХС синтезируют гепатоциты. Липидами являются ЖК и все соединения, в состав которых они входят. Глицерин и ХС это спирты и служат для образования неполярной формы ЖК; после этерификации спиртов с ЖК они становятся неполярными липидами. Из ЛПВП клетки поглощают ненасыщенные ЖК с 2—3 ДС — (ННЖК) и полиеновые ЖК с 4—6 ДС (ПНЖК). Клетки поглощают ЖК пассивно — путем переэтерификации между ФЛ ЛПВП и ФЛ плазматической мембраны клеток. По мере развития, такого поглощения ЖК клеткам стало явно недостаточно. Уже у ранних многоклеточных (на уровне паракринно регулируемых сообществ клеток (СК) в филогенезе сфор-

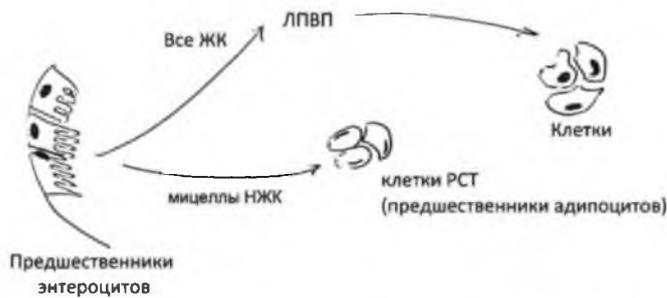


Рис. 1. Ранний в филогенезе перенос всех ЖК в форме полярных липидов, в ЛПВП и в лимфе в форме мицелл при пассивном поглощении их клетками. РСТ — рыхлая соединительная ткань

мировалось активное, рецепторное поглощение клетками ЖК и отработаны иные способы доставки.

В СК на ступенях филогенеза иной апо — апоВ-100 сформировал второй этап переноса к клеткам ЛП; произошло формирование ЛП низкой плотности (ЛПНП), рис.2. В отличие от апоА-I, ЛПВП:

- а) апоВ-100 связывает в десятки раз больше липидов;
- б) это уже не полярные ФЛ, а неполярные ННЖК и ЭС ПНЖК этерифицированные со спиртами глицерина в форму ТГ и эфиров ХС и в) поглощают их клетки уже путем активного, апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. При этом функция спиртов глицерина и ХС является сходной; они преобразуют ЖК из полярной формы в неполярную форму липидов. Только в форме эфиров клетки могут поглощать ЖК путем эндоцитоза в составе ЛПНП. На ранних ступенях филогенеза, в ЛПНП содержание НЖК+МЖК, ННЖК + ПНЖК соотносятся? как равные части. Примерно в таком соотношении ЖК содержала и пища при жизни в мировом океане.

На более поздних ступенях филогенеза, при формировании биологической функции локомоции (функция движения за счет сокращения поперечнополосатых миоцитов) существенно возросла потребность скелетных миоцитов в н-ЖК+ моно-ЖК как субстрате для окисления в митохондриях и синтеза АТФ. Она во много раз превысила возможности ЛПНП; это обусловили на последующих ступенях филогенеза формирование третьего этапа пере-

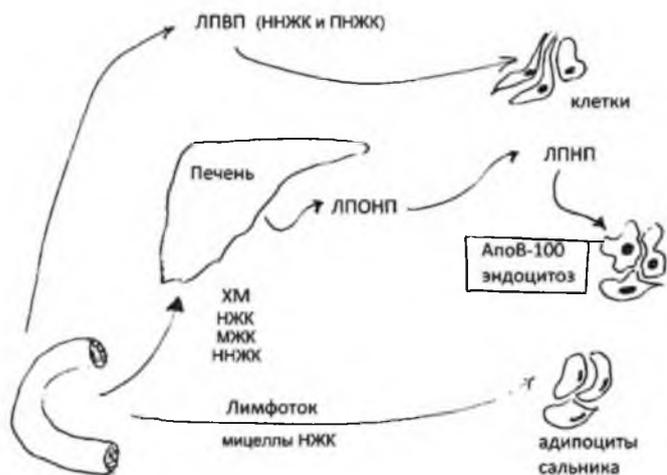


Рис. 2. Второй этап переноса к клеткам НЖК+ МНЖК и ННЖК+ПНЖК в форме эфиров с глицерином и ХС в ЛПНП; клетки активно поглощали путем апоВ-100 эндоцитоза.

носа к клеткам ЖК. Сформировался новый класс ЛП — ЛПОНП, которые стали переносить к клеткам в основном НЖК + МЖК. Инициировали функцию ЛПОНП: а) становление биологической функции локомоции (миграции и перелеты в поисках пищи); б) действие системы инсулина (ИНС), которого биология призвала отвечать за обеспечение энергией биологической функции локомоции и в) синтез нового, филогенетически позднего апо — апоЕ.

Новая система переноса к клеткам только НЖК+МЖК в десятки раз превысила производительность ЛПНП. Ко времени становления биологической функции локомоции соотношение НЖК+МЖК : ННЖК : ПНЖК, которые к клеткам переносили ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП стало соотносится как 100:10:1, рис.3. АпоЕ/В-100 ЛПОНП — это третий филогенетически наиболее поздний этап совершенствования системы ЛП. При этом, начальные этапы переноса ЖК, которые происходят в гепатоцитах, являются для ЛПНП и ЛПОНП общими. Что же это за пул ХС, синтез которого только в гепатоцитах ингибируют статины?

В микросомах гепатоциты синтезируют два отдельных пула ХС: а) филогенетически ранний пул, сформированный еще на клеточной уровне — пул проницаемости мембраны клеток, жизнеобеспечения гепатоцита; б) второй, филогенетически поздний пул ХС предназначен для формирования гепатоцитами ЛПОНП. Этот специфичный для гепатоцитов пул синтеза ХС, мы полагаем, и ингибируют статины. Синтез двух пулов ХС: а) сформирован на разных ступенях филогенеза; б) происходит в разных компартментах (структурах гепатоцитов); в) регулированы они разными механизмами. Если: а) первый пул выражено постоянно, то б) синтез второго пула зависит от количества принятых с пищей НЖК+МНЖК и содержания в ней углеводов [10]. Третьего пула ХС, который ЛП призваны переносить к клеткам, в гепатоцитах нет; ЛП от печени к клеткам ХС не переносят. Какова же стать необходимая функция ХС в ЛПОНП, что для нее гепатоциты формируют отдельный пул *ex tempore* синтеза ХС?

После того как апоВ-100 связал НЖК+МНЖК в форме ТГ в ЛПОНП, перед выходом в гидрофильную среду кровотока, поверхность ТГ надо покрыть монослоем по-

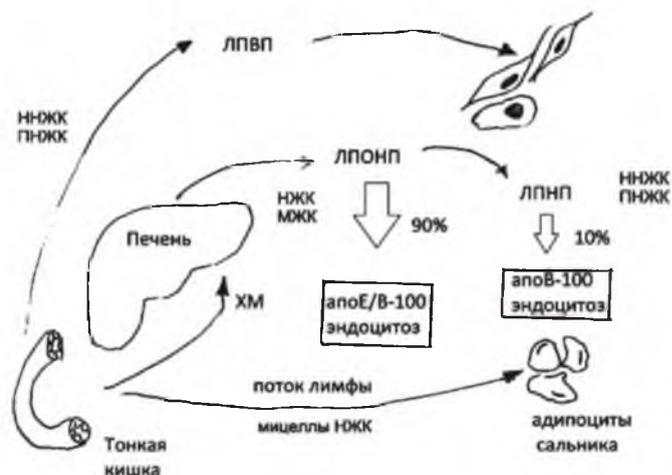


Рис. 3. Третий в филогенезе этап переноса НЖК+МЖК в неполярных ТГ в составе ЛПОНП и поглощение их скелетными миоцитами путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза

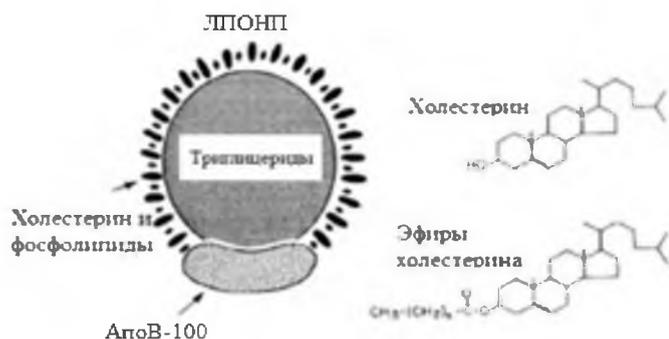


Рис. 4. Монослой полярных молекул (фосфатидилхолинов и а ХС) на поверхности гидрофобной массы ТГ в составе ЛПОНП. Структура полярного ХС и неполярного эфира ХС с ЖК

лярных молекул — ФЛ и ХС. Полярный монослой в ЛПОНП сходен с наружным монослоем бислоемной мембраны клеток, рис. 4. В нем отношение ФЛ/ХС в монослое может быть от 10:4 до 10:8. Количество ЛПОНП, которые образуют на сутки гепатоциты в физиологических условиях может достигать 100 и более г; для этого клетки печени синтезируют  $\approx 1$  г ХС. Количество ХС, которое после еды требуется синтезировать их в гепатоцитах, определяет: а) содержанием в пище НЖК+МЖК, которые гепатоциты, ресинтезируют в ТГ и б) содержанием в пище углеводов, которые *in vivo* депонировать негде.

В цитозоле миоцитов и гепатоцитов можно депонировать не более 500 г глюкозы (ГЛЮ) в форме гликогена. Все остальное количество ГЛЮ принятых с пищей углеводов, гепатоциты используют: а) в синтезе *in situ de novo* пальмитиновой НЖК (Пальм НЖК); б) превращают Пальм НЖК в олеиновую МНЖК и в) этерифицируют с глицерином в состав пальмитиновых и олеиновых ТГ и далее г) структурируют в состав пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. Количество в пище НЖК+МЖК + углеводов определяет сколько ХС надо синтезировать для формирования ЛПОНП. Образование монослоя полярных липидов на поверхности неполярной массы ТГ в ЛПОНП, является обязательным. Если кормить крыс только ГЛЮ, из которой гепатоциты синтезируют Пальм НЖК, далее олеиновую МЖК, синтез ХС все равно будет происходить.

В зависимости от того: а) какие экзогенные ЖК энтероциты поглотили в форме 2-моноацилглицеридов; б) сколь велик пул экзогенных НЖК и МНЖК; в) сколь много НЖК и МЖК синтезировано *de novo* из ГЛЮ, гепатоциты синтезируют пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ТГ. Это определено тем, какая ЖК находится во второй (sn-2) позиции трехатомного спирта глицерина. Далее, можно полагать, апоВ-100 разделяет структурирует эти ТГ в состав пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП. Уже в кровотоке с пальмитиновыми и олеиновыми ЛПОНП связывается апоЕ; его, как белок-вектор, синтезируют скелетные миоциты. АпоВ-100 в ЛПОНП взаимодействует с апоЕ; вместе они формируют кооперативный апоЕ/В-100 лиганд. Далее преимущественно скелетные миоциты, поглощают пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Таким образом, на поздних ступенях филогенеза, при становлении биологической функции локомоции, сформировался направленный, векторный перенос НЖК + МЖК к скелетным, поперечно-

полосатым миоцитам. Линолевые и линоленовые ЛПОНП, после гидролиза в них части ТГ и выставления на мембрану апоВ-100 лиганда, поглощают клетки в форме ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза ТГ [11]. В филогенезе более ранние ЛПНП и более поздние ЛПОНП — два последовательных способа переноса к клеткам ЖК; ЛПНП — перенос и активное поглощение клетками ННЖК + ПНЖК, ЛПОНП — НЖК + МЖК.

## 2. Функциональное различие ЛПНП и ЛПОНП и поглощение их клетками

В физиологических условиях гепатоциты секретируют в кровотоке пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП в неактивной форме: а) все они физиологично перегружены ТГ; б) апоВ-100 в них не имеет активной конформации (пространственной, стерической формы молекулы); поэтому в) на поверхности ЛПОНП нет домена-лиганда для апоЕ/В-100 рецепторов скелетных миоцитов. Для формирования апоЕ/апоВ-100 лиганда необходимо, чтобы в связи с апоВ-100 осталось оптимальное количество ТГ; физиологично избыточное количество ТГ из ЛПОНП и ЛПНП надо удалить. Гидролиз пальмитиновых и олеиновых ТГ в ЛПОНП катализирует постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и ее кофактор апоС-II. Гидролиз линолевых и линоленовых ТГ в ЛПНП активирует иной фермент — печеночная липаза и ее кофактор апоС-III. Действие гепарина заключается в том, что он освобождает ЛПЛ, которая связана с гликокаликсом на мембране клеток эндотелия [12].

Как только в связи с апоВ-100 остается оптимальное количество ТГ: а) молекула апоВ-100 быстро изменяет конформацию (пространственную форму) и на поверхности ЛПОНП оказывается апоВ-100 домен-лиганд; б) с ним связывается циркулирующий динамичный апоЕ; в) они вместе в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП формируют кооперативный апоЕ/В-100 лиганд; г) его быстро связывают апоЕ/В-100 рецепторами скелетные миоциты и д) поглощают все пальмитиновые и олеиновые лигандные ЛПОНП. И чем быстрее в ЛПОНП произойдет гидролиз ТГ, тем скорее скелетные миоциты поглотят все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП.

В физиологических условиях параметры гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП в крови определяют три фактора а) активность постгепариновой ЛПЛ и кофактора апоС-II; б) количество полярного ХС в монослое ЛПОНП и в) соотношение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП [13]. При врожденных дефектах в первичной структуре постгепариновой ЛПЛ и ее кофактора апоС-II, формируется гиперлипидемия (ГЛП) фенотипа I. Параметры гидролиза ТГ в ЛПОНП определяет и количество полярного спирта ХС в монослое липидов на поверхности ТГ. Липолиз (гидролиз ТГ) в ЛПОНП происходит в условиях, при которой постгепариновая ЛПЛ располагается в гидрофильной межклеточной среде, а ТГ — субстрат гидролиза находится в гидрофобной массе ТГ в ЛПОНП. Разделяет их монослой из ФЛ и полярного ХС.

И чем в полярном монослое содержание ХС меньше, чем более проницаем монослой из ФЛ, тем: а) гидролиз ТГ в ЛПОНП проходит быстрее; б) скорее ЛПОНП формируют кооперативный апоЕ/В-100 лиганд; в) более быстро пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП поглощают миоциты путем апоЕ/В-100 эндоцитоза; г) короче и менее

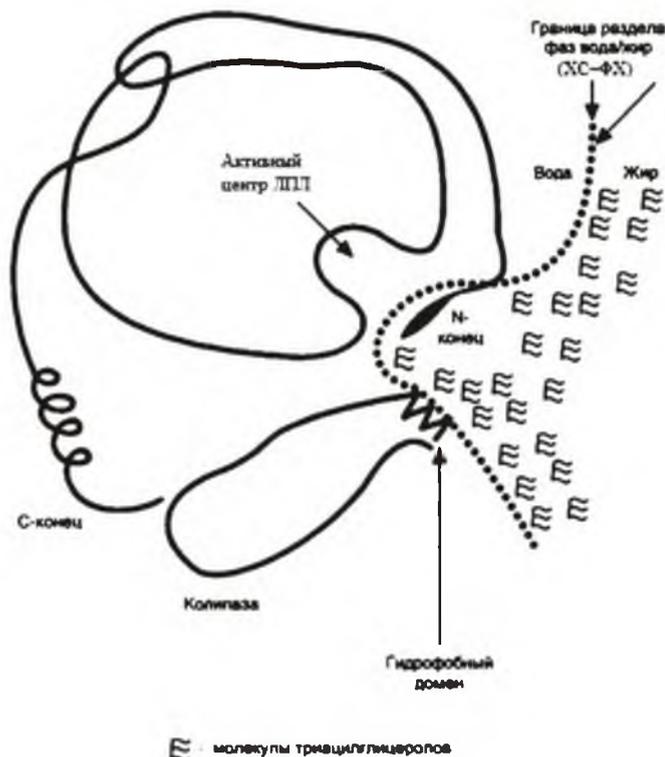


Рис. 5. Схема взаимодействия активного центра постгепариновой ЛПЛ и апоС-II с гидрофобным субстратом — ТГ в составе ЛПОНП при наличии между ними монослоя из ФЛ+ХС

выражена постпрандиальная гиперлипидемия; и д) ниже в плазме крови уровень ХС-ЛПНП и выше ХС-ЛПВП.

Гиполипидемическое действие статинов состоит в том, что они: а) ингибируя синтез в гепатоцитах специфичного пула ХС; б) понижая содержание стерола в полярном монослое ЛПОНП; в) активируя липолиз в ЛПОНП и выставляя на поверхность ЛПОНП апоЕ/В-100 лиганда ускоряют д) рецепторное поглощение их скелетными миоцитами. Изолированно мы не измеряем содержание ХС-ЛПОНП. Напомним, что в период постпрандиальной гиперлипидемии после приема пищи, гепатоциты секретируют в кровотоки в 10 раз больше ЛПОНП, чем их в крови содержится натощак. Большую часть ЛПОНП поглощают миоциты путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза через несколько часов после еды. Все превращения ЛПОНП, в том числе и при действии статинов, происходят, во время постпрандиальной гиперлипидемии, несколько часов после еды.

Напомним, что после еды содержание в кровотоке пальмитиновых + олеиновых ЛПОНП более чем в 10 раз выше, чем линолевых + линоленовых и действие на них статинов одинаково. Миоциты при действии статинов ускоряют поглощают только пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП; в крови же остаются преимущественно линолевые и линоленовые ЛПОНП, которые при гидролизе приобретают гидратированную плотность ЛПНП. В то время как ЛПОНП содержат преимущественно Пальм НЖК и олеиновую МЖК, то образованные в крови ЛПНП содержат главным образом линолевою и линоленовую ННЖК и ПНЖК. В равной мере статины активируют гидролиз ТГ в линолевых и линоленовых ЛПОНП, превращают их в ЛПНП и ускоряя поглощение клетками ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. Активация статинами поглощения миоцитами ЛПОНП и ЛПНП является причиной выражен-

ного понижения уровня ТГ, а усиление поглощения клетками ЛПНП обуславливает понижение ХС.

Действие статинов, наиболее выражено у пациентов с ГЛП II б фенотипа; препарат ускоряет поглощение клетками ЛПОНП и ЛПНП. Менее эффективно применение статинов при семейной гиперхолестеринемии, при ГЛП фенотипа II а [14, 15]. У этих пациентов нет нарушений в биохимических превращениях в ЛПОНП, апоЕ/В-100 рецепторном эндоцитозе и содержание ТГ в плазме крови близко к нижней границе нормы или ниже.

### 3. Условия снижения эффективности действия статинов

Почему же у части пациентов статины слабо понижают в плазме крови концентрацию ТГ, ХС и ХС-ЛПНП. Это, мы полагаем, определено высоким содержанием в пище экзогенной Пальм НЖК, в печени — пальмитиновых ТГ и пальмитиновых ЛПОНП в межклеточной среде. Хотя статины и ингибируют синтез ХС в печени, этого оказывается недостаточно для активации гидролиза ТГ в ЛПОНП, формирования лиганда и поглощения ЛПОНП клетками. Недостаточная эффективность действия статинов определено не ими, а низкой способностью постгепариновой ЛПЛ гидролизировать пальмитиновые ТГ в одноименных ЛПОНП.

Напомним, что в физиологических условиях параметры гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП в крови определяют три фактора: а) активность постгепариновой ЛПЛ и ее кофактора апоС-II; б) количество полярного ХС в монослое на поверхности ТГ в составе ЛПОНП и в) соотношение пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. Пальмитиновые ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП содержат три изоформы: пальмитоил-пальмитоил-пальмитат (ППП), пальмитоил-пальмитоил-олеат (ППО) и олеил-пальмитоил-олеат (ОПО). Олеиновые ТГ представлены также тремя изоформами: олеил-олеил-олеат (ООО), олеил-олеил-пальмитат (ООП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП).

Если попытаться расставить изоформы ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их в ЛПОНП

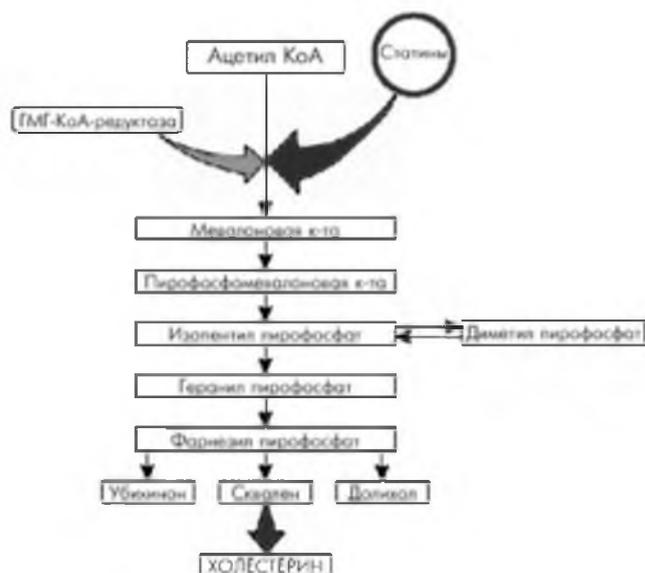


Рис. 6. Схема ингибирования статином пула спирта ХС в печени, пула необходимого для секреции гепатоцитами ЛПОНП в кровотоки

при действии постгепариновой ЛПЛ, получим, можно полагать, следующую последовательность субстратов:

ППП — ППО — ОПП — ПОО — ООП — ООО.

При этом низкая способность постгепариновой ЛПЛ является основной причиной медленного гидролиза ТГ в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и поглощения миоцитами ЛПОНП. И чем больше гепатоциты секретируют в кровотоке пальмитиновых ЛПОНП, тем формирование лиганда становится более длительным. При медленном гидролизе ТГ и длительном пребывании ЛПОНП в кровотоке, в них из ЛПВП, при действии белка переносящего эфиры холестерина, переходить ЭС ПНЖК этерифицированные спиртом ХС. Физиологично ПНЖК спонтанно, постоянно переходят в состав только ЛПНП, поскольку в физиологичных условиях ЛПОНП пребывают в крови только в период постпрандиальной гиперлипидемии. При этом пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП медленно связывая холестерин эфиром ПНЖК увеличивают гидратированную плотность, которая становится равной ЛПНП.

ЛПОНП, которые не сформировали лиганд и их не могут поглотить клетки, становятся в крови, по сути, биологическим «мусором». В итоге, ЛПОНП и ЛПНП после физиологичного окисления активными формами  $O_2$ , при действии миелопероксидазы нейтрофилов и разных способов модификации, становятся компонентами атероматозных масс в интима артерий. [16]. После активированного поглощения ЛПОНП при действии статинов, все клетки *in vivo* медленно метаболизируют пальмитиновые ТГ как ППП, ППО и ОПП. К примеру, температура плавления изоформ ТГ — ППП равна  $48^\circ C$ ; гидролиз в клетках такого ТГ практически невозможен. Если в липидных «каплях» цитозоля произошло накопление ППП, эти клетки погибают по типу апоптоза. При этом цитотоксичное действие *in vivo* проявляют как избыток неэтерифицированной Пальм НЖК, так и пальмитиновые ТГ, особенно изоформа ППП. Если действие статинов недостаточно эффективно, необходимо нормализовать:

а) биологическую функцию трофологии (питания), понизить содержание в пище Пальм н-ЖК до уровня 15% всех ЖК;

б) уменьшить синтез пальмитиновых ТГ из экзогенных углеводов и ГЛЮ и образование пальмитиновых ЛПОНП; в) физиологично нормализовать перенос и метаболизм ТГ и ЖК в клетках.

#### **4. Инсулин и олеиновый вариант метаболизма ЖК; статины и пальмитиновый метаболизм субстратов**

Наиболее часто причиной атеросклероза и атероматоза интимы артерий эластического типа является: а) нарушение биологической функции питания; б) патология превращения в крови пальмитиновых ЛПОНП и формирование пальмитиновых ЛПНП и в) афизиологичный метаболизм пальмитиновых ТГ в клетках [17]. Это блокирует поглощение клетками линолевых и линоленовых ЛПНП и формирует в клетках дефицит ЭС ПНЖК. ИНС регулирует только ЛПОНП — перенос ими НЖК+МЖК к миоцитам как субстрата для наработки клетками энергии. ИНС экспрессирует синтез апоЕ и усиливает поглощение скелетными миоцитами субстратов энергии.

Биологическое предназначение ИНС — обеспечение энергией биологической функции локомоции. Чем больше гепатоциты синтезируют олеиновой моно-ЖК и олеи-

новых ТГ, формируют олеиновых ЛПОНП, тем в большей мере клетки обеспечены энергией. Синтез АТФ более производителен если митохондрии окисляют преимущественно олеиновую МЖК. Напомним, что окисление в митохондриях клеток линолевой и линоленовой ННЖК физиологично не происходит. Какой же гуморальный медиатор *in vivo* отвечает за то, чтобы как можно большее ТГ в ЛПОНП были олеиновыми и меньше пальмитиновыми? Им в первую очередь, является ИНС. Получается, что статины оказывают влияние на биохимические процессы, которые физиологично регулирует ИНС [18]. Безусловно важно ускорить поглощение клетками ЛПОНП, но еще более важно, чтобы в них преобладали олеиновые ТГ.

Преобладание в ЛПОНП олеиновых ЖК и олеиновых ТГ обеспечивают: а) филогенетически ранняя стеарил-КоА-десатураза-1 (СКД-1); он в микросомах энтероцитов и гепатоцитов превращает часть экзогенной Пальм н-ЖК в олеиновую моно-ЖК [19]; однако экспрессия СКД-1 у приматов и человека низкая, а также б) натуральные лиганды — агонисты рецепторов активации пролиферации пероксисом; при этом оксидазы в пероксисомах гепатоцитов окисляют часть экзогенной Пальм н-ЖК до  $CO_2$  и воды без образования АТФ; и в) филогенетическая поздняя, инсулинзависимая СКД-2, которая в гепатоцитах и адипоцитах инициирует превращение всей синтезированной из ГЛЮ *de novo* Пальм НЖК в олеиновую МНЖК, этерификацию ее в олеиновые ТГ и включение в состав олеиновых ЛПОНП.

Экзогенным, эффективным индуктором ядерных рецепторов активации пролиферации пероксисом, является ЭС поли-ЖК. Аактивность СКД-1 у приматов и человека не экспрессирована, а экзогенных инициаторов рецепторов активации пролиферации пероксисом (ЭС ПНЖК) в пище мало. В силу этого вся экзогенная Пальм н-ЖК пищи оказывается в пальмитиновых ЛПОНП, формируя далее мало эффективный пальмитиновый вариант обеспечения клеток энергией. Статины усиливают поглощение клетками пальмитиновых ЛПОНП и ТГ, но они не могут ускорить метаболизм пальмитиновых ТГ в клетках [20].

На более поздних ступенях филогенеза ИНС стал активировать в гепатоцитах липогенез и запасть *in vivo* второй субстрат для наработки клетками энергии — ГЛЮ. Поскольку ГЛЮ в форме гликогена запасть *in vivo* негде, ИНС активировать липогенез — синтез *de novo* из ГЛЮ пальмитиновой н-ЖК. Каждая животная клетка из ГЛЮ, из ацетил-КоА синтезирует Пальм н-ЖК. Далее инсулинзависимая СДС-2 активировать превращение С 16:0 Пальм н-ЖК в С 18:1 олеиновую моно-ЖК [21]. Если этого не происходит, всю экзогенную Пальм н-ЖК гепатоциты этерифицируют в пальмитиновые ТГ и структурируют в одноименные ЛПОНП; эти филогенетически ранние реакции не регулирует филогенетически поздний ИНС. В физиологичных условиях действия ИНС, всю ГЛЮ пищи, которая:

- а) не окислена митохондриями в цикле Кребса;
- б) не запасена в клетках в форме гликогена;
- в) гепатоциты используют в синтезе Пальм НЖК и ее;
- г) ИНС, стимулируя активность СКД-2, превращает в олеиновую МЖК, олеиновые ТГ и одноименные ЛПОНП.

Повышенное содержание в пище углеводов является метаболически и энергетически меньшим «грехом», чем

избыток в пище животной пищи в которой содержание Пальм н-ЖК и пальмитиновых ТГ является высоким. Избыток *in vivo* экзогенной Пальм НЖК у человека можно уменьшить путем исключения ее из пищи. К тому же при дефиците *in vivo* синтеза ИНС или синдроме резистентности к ИНС, вся синтезированная из ГЛЮ Пальм НЖК может ею и остаться [22]. Как же соотносятся *in vivo* действие физиологического активатора липогенеза — ИНС, действие ЭС ПНЖК и статинов, которые, все, правда разными путями активируют, рецепторное поглощение клетками ЛПОНП и ЛПНП.

Различие действия ИНС, ПНЖК и статинов состоит в том, что: а) ИНС уменьшает в ЛПОНП содержание пальмитиновых ТГ иницируя далее эффективный, олеиновый вариант метаболизма субстратов энергии [23]; митохондрии при этом окисляют преимущественно олеиновую моно-ЖК и запасают в клетках ЖК в форме легко гидролизуемых олеиновых ТГ; в отличие от этого б) статины не уменьшают содержания в ЛПОНП пальмитиновых ТГ, не понижают доли пальмитиновых ЛПОНП, а просто активируют их поглощение клетками; это формирует низкий по эффективности пальмитиновый вариант метаболизма субстратов энергии. Митохондрии при этом окисляют больше Пальм н-ЖК, а клетки запасают ЖК в цитозоле в форме трудных для гидролиза липазами пальмитиновых ТГ.

Таблица Константы окисления озоном жирных кислот и антиоксидантов (л/моль с)

С 16:0	Пальмитиновая	$6,0 \times 10^{-2}$
С 18:1	Олеиновая	$1,0 \times 10^6$
С 18:2	Линолевая	$6,1 \times 10^4$
С 20:4	Арахидоновая	$2,4 \times 10^5$
	$\alpha$ -токоферол	$1,4 \times 10^3$
	$\beta$ -каротин	$4,0 \times 10^4$
	Аскорбиновая к-та	$3,3 \times 10^4$

Из таблицы, на основании наших данных, следует, что константа скорости окисления олеиновой моно-ЖК в экспериментах с автоматическим титрованием озоном ( $O_3$ ) на несколько порядков выше, чем окисление Пальм н-ЖК. Все липазы *in vivo* гидролизуют пальмитиновые ТГ существенно медленнее, чем олеиновые ТГ. Это относится как к постгепариновой ЛПН в крови, так и к гормонзависимой липазе в цитозоле клеток. Различия параметров: а) гидролиза пальмитиновых ТГ, по сравнению с олеиновыми ТГ; б) константы скорости окисления Пальм н-ЖК, по сравнению с олеиновой моно-ЖК, определяют два варианта метаболизма субстратов энергии — эффективный, быстрый олеиновый и малоэффективный, медленный пальмитиновый. ИНС инициирует реализацию эффективного олеинового варианта метаболизма ЖК; статины же активируют мало эффективный пальмитиновый вариант. Представление о двух вариантах (пальмитиновом и олеиновом) метаболизма *in vivo* н-ЖК + моно-ЖК — субстратов для наработки клетками энергии и синтеза АТФ, изложено впервые. Если функция ИНС *in vivo* физиологична, пациент соблюдает низкожировую диету при достаточном (или выше) содержании ЭС ПНЖК, действие статинов может быть минимальным, или излишним.

Гидролиз запасенных пальмитиновых ТГ и освобождение ЖК в миоцитах в периоды отсутствия пищи может стать столь медленным, что не обеспечит синтез достаточного количества АТФ. Дефицит в клетках энергии, АТФ является пусковым моментом локального синтеза в сообществах клеток гуморальных медиаторов (адреналина), активации биологической функции адаптации, биологической реакции компенсации. Это приводит к:

а) активации гликогенолиза в цитозоле миоцитов и централизовано в перипортальных гепатоцитах с целью повышения концентрации ГЛЮ (второго субстрата для образования ацетил-КоА);

б) усилению секреции ИНС  $\beta$ -клетками островков с целью выставления на плазматическую мембрану дополнительного количества инсулинзависимых глюкозных транспортеров (ГЛЮТ4), усиления поглощения клетками ГЛЮ и наработки ацетил-КоА;

в) активации гормонзависимой липазы в цитозоле клеток РСТ паракринных сообществ, адипоцитов и освобождение в межклеточную среду олеиновой моно-ЖК в форме незатерифицированных ЖК (НЭЖК).

НЭЖК быстро поглощают клетки по градиенту концентрации межклеточная среда  $\rightarrow$  цитозоль при использовании CD36 рецепторов и метаболизируют с образованием ацетил-КоА. Однако как только инсулинзависимые миоциты начинают поглощать НЭЖК из межклеточной среды, они сразу останавливают окисление в митохондриях ГЛЮ с развитием гипергликемии и синдрома резистентности к ИНС (ИР) [24].

## 5. Статины при диабете, гиперлипидемия, гипергликемия и ИНС

Функционально статины являются конкурентными ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы [25, 26]. Японские микробиологи выделили прародителей статинов из плесени *Aspergillus terreus*, которая в период дождей в Индии превращала белый рис в розовый; ученые искали новые антибиотики. Розовый рис индусы употребляли в пищу, без последствий; биохимия и физиология прародителей статинов насчитывает, вероятно, миллионы лет. Новые, эффективные антибиотики найдены не были; однако позже американские авторы показали, что выделенные из плесени вещества способны понижать синтез ХС в печени и проявлять гиполлипидемическое действие [27, 28]. С кем же конкурируют статины *in vivo* в цитозоле гепатоцитов?

Большинство экспериментов *in vivo* и *in vitro* проведено с тканью печени, с гепатоцитами и при перфузии органа. При активации биологической реакции трофологии, увеличении в межклеточной среде концентрации гуморального медиатора ИНС, происходит повышение активности фермента. Наиболее высок синтез ХС в печени в биологической реакции экзотрофии, при постпрандиальной гиперлипидемии и гиперинсулинемии, когда с пищей поступает много ЖК и ГЛЮ и требуется формировать ЛПОНП. После постпрандиального периода, при уменьшении секреции ИНС  $\beta$ -клетками островков и увеличении секреции глюкогона  $\alpha$ -клетками, синтез ХС снижается. Не кажется ли странным, что синтез ХС увеличивается в то время, когда усилено пассивное поглощение ХС энтероцитами.

На пул ХС только в печени, который предназначен для формирования ЛПОНП, мы обратили внимание впервые. Отношение ФЛ:ХС в полярном монослое олеиновых ЛПОНП составляет физиологично 10:2, в пальмитиновых ЛПОНП отношение достигает 10:6. Ингибирование этого пула ХС в гепатоцитах и осуществляют статины. Когда же они начинают ингибировать синтез ХС пула жизнеобеспечения клеток, тогда-то и начинаются осложнения. У крыс ловастатин ингибирует стимулированную ГЛЮ секрецию  $\beta$ -клетками ИНС [31]. Высокие концентрации ГЛЮ на фоне симвастатина вызывают менее выраженное повышение секреции ИНС, по сравнению с контролем [32]. Нарушение секреции ИНС свойственно и производным мевалоновой кислоты как коэнзиму Q10 и изопреноидам [33]. Снижение концентрации коэнзима Q10 и нарушение синтеза АТФ) рассматривают как причину инициированной статинами миопатии [34 Не является ли нарушение толерантности к ГЛЮ «платой» за гипополипидемическое действие статинов [35]. Проведение сигнала и функцию ГЛЮТ4 также нарушают статины [36]. Морфологически статины при диабете уменьшают объем  $\beta$ -клеток, инициируя гибель их по типу апоптоза. В экспериментах ЛПОНП способствуют функции  $\beta$ -клеток островков [37]. Избыточное содержание *in vivo* н-ЖК, особенно Пальм н-ЖК, как в форме НЭЖК, так и в форме пальмитиновых ТГ, проявляет токсичное действие и гибелью клеток по типу апоптоза [38]. Олеиновая моно-ЖК противостоит цитотоксичному действию Пальм н-ЖК и пальмитиновых ТГ как ППП и ППО [10].

#### **6. Статины формирование резистентности к инсулину и диабет**

В исследовании по профилактике ИБС (WOSCOPS) , который провели в западной Шотландии выясняли частоту новых случаев сахарного диабета у мужчин (45-64 года) при лечении правастатином [39]. Диагностика проведена на основе критериев Американской ассоциации диабета. Терапия правастатином снизила риск развития диабета на 30%. При выраженном снижении содержания в плазме крови ТГ, терапия правастатином уменьшила частоту новых случаев диабета. Это сопровождалось понижением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и позитивным изменением теста эндотелий зависимой вазодилатации. Объяснения всему этому, однако, не дано [40]. В иных работах выяснено сколь часто статины нарушают метаболизм углеводов, толерантности к ГЛЮ и вызывают ИР [41]. В профилактическом исследовании JUPITER, при существенном снижении частоты сердечно-сосудистых событий на фоне терапии розувастатином, достоверно чаще наблюдали новые случаи диабета [42]. Возникает парадоксальная ситуация: с одной стороны, статины назначают пациентам с диабетом с положительным результатом. С другой — назначение статинов у части пациентов без диабета нарушает толерантность к углеводам; статины проявляют противовоспалительное, плейотропное действие [43]. Небольшие по числу пациентов работы, подтвердили способность статинов формировать синдром ИР и ингибировать активность СКД-1 [44]. Объяснения что же происходит не дано [45].

Классический метод определения ИР — эугликемический, гиперинсулиновый тест (clamp test) применяют редко [46]. Менее специфичными (непрямыми) методами

диагностики ИР являются: а) модель НОМА (homeostasis model assessment);

б) биохимические маркеры, включая: уровень ГЛЮ и ИНС натощак, содержание адипонектина;

в) фактор некроза опухоли- $\alpha$ , иные интерлейкины и протеинкиназа С. Отмечена достоверная, негативная зависимость между содержанием в плазме крови гуморального медиатора жировой ткани адипонектина, метаболическим синдромом [47] и резистентностью к ИНС [46]. Повышение в плазме крови содержания СРБ, является достоверным тестом нарушения биологической функции эндоекологии, нарушения «чистоты» межклеточной среды, замусоривания ее эндогенными флогогенами (инициаторами воспаления) большой молекулярной массы [49, 50].

Мета-анализ 16 протоколов применения статинов у пациентов без диабета и использование не прямых (и прямых) методов оценки ИР, не выявил выраженных нарушений метаболизма ГЛЮ, по сравнению с плацебо [51]. В ином метаанализе, правастатин повышает чувствительность к ИНС и адипонектину у пациентов с гиперхолестеринемией без симптомов диабета [52]. Установлена достоверная, позитивная зависимость между дозой правастатина и содержанием в плазме крови ИНС, гликированного гемоглобина (Hb<sub>A1c</sub>) [53] и нарушением чувствительности тканей к ИНС [54]. Мета-анализ тех же протоколов, который провели другие авторы [55], выявил негативное действие статинов на развитие синдрома ИР. Статины понижают содержание в плазме крови СРБ, но ИНС часто оказывается повышен [56]. Это дает основание полагать, что причиной синдрома ИР у пациентов с ГЛП является не только, и не столько, активация биологической реакции воспаления, сколько действие иных факторов, на которые статины действия не оказывают. Определение в плазме крови уровня гликированного альбумина (фруктозамина) в течение 2-3 недель показало, что аторвастатин повышает, а розувастатин понижает чувствительность тканей к ИНС. Взвешивая все за и против, статины все-таки способствуют формированию ИР, понижают чувствительность скелетных миоцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и перипортальных гепатоцитов к ИНС. Безусловно, это зависит от правил включения в исследование пациентов и от особенностей препарата. При лечении статинами пациентов с ГЛП, при высоком содержании животной пищи и Пальм н-ЖК, в плазме крови возрастает концентрация НЭЖК, развивается умеренная гипергликемия, гиперинсулинемия и ИР [57]. Статины влияют, главным образом, на биохимические реакции в ЛПОНП, которые в филогенезе регулирует ИНС [58].

#### **7. Действие статинов — нормализация поглощения клетками ЭС полиеновых ЖК; оптимальный вариант использования статинов**

Резонно возникают три вопроса: а) почему за рубежом все большее число авторов рекомендуют заменить статины на ЭС ПНЖК; б) при эффективной нормализации ГЛП, в чем афизиологичность действия статинов в сравнении с ЭС ПНЖК и даже фибратами и в) каковы основы развития ИР при приеме статинов? Все большее число авторов рекомендуют заменить статины на ЭС поли-ЖК [59, 60]. ЭС поли-ЖК и их метаболиты оказывают *in vivo* действие подобное статинам и ангиотензинпревращающему ферменту в реализации, антигипертензивного, антиатеро-

склеротического, противовоспалительного, цито- и кардиопротективного действия [61]. А не наоборот ли?

С позиций биологии, гипополипидемическое действие статинов обусловлено ингибированием в гепатоцитах синтеза специфического, эндогенного пула ХС, который участвует в формировании ЛПОНП. И чем больше ЛПОНП содержат Пальм н-ЖК и пальмитиновых ТГ, тем доля ХС в монослое становится больше. Уменьшение содержания ХС в монослое ЛПОНП активирует гидролиз ТГ, нормализует поглощение клетками ЭС поли-ЖК. Это и есть основа многопланового позитивного действия статинов. Его оказывают не статины, а ЭС поли-ЖК в клетках в форме биологически активных эйкозаноидов — простаглиннов, тромбоксанов и лейкотриенов. Естественной, биологической альтернативой действию статинов являются ЭС поли-ЖК. Эффективность действия статинов определена тем, что они, в условиях ГЛП, нормализуют рецепторное поглощение клетками ЛПОНП и ЛПНП и всех переносимых ими ЭС поли-ЖК [62].

В течение миллионов лет жизни ранних многоклеточных в третьем мировом океане при низких температурах эйкозаноиды (производные  $\omega$ -3 С 20:5 эйкозапентаеновой поли-ЖК) были, остаются и у человека активными гуморальными медиаторами на уровне паракринно регулируемых СК.  $\Omega$ -3 простаглинны типа 3 (с тремя ДС в молекуле) регулировали локальный перистальтический насос и гидро- гемодинамику в сообществах.  $\Omega$ -3 тромбоксаны определяли все взаимодействия клеток, а  $\omega$ -3 лейкотриены регулировали биологическую функцию трофологии и эндоэкологии. При выходе животных на сушу, где более тепло и растения не синтезируют  $\omega$ -3 ЭС поли-ЖК, предшественником синтеза эйкозаноидов стала  $\omega$ -6 С 20:4 арахидоновая ЭС поли-ЖК [63]. Из нее клетки синтезировали функционально менее активные эйкозаноиды типа 2 (две ДС в молекуле). Если заблокировать поглощение  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ЭС поли-ЖК в составе ЛПНП, клетки начнут синтез эйкозаноидов типа 1 из эндогенной  $\omega$ -9 С 20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой нена-ЖК, которые имеют одну ДС в молекуле и практически лишены активности. Восстанавливая поглощение клетками ЭС поли-ЖК в составе ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза, статины и проявляют столь выраженное, разностороннее действие [64].

С позиций физиологии и биохимии, заменить действие статинов простым увеличением в пище дозы  $\omega$ -3 ЭС поли-ЖК не получится. Высокий уровень Пальм н-ЖК в животной пище (говядина и жирные молочные продукты), пальмитиновые ТГ и одноименные ЛПОНП блокируют рецепторное поглощение клетками ЛПНП и всех переносимых ими ЭС поли-ЖК. Физиологично заменить действие статинов можно путем увеличения в пище содержания  $\omega$ -3 ЭС поли-ЖК и максимального уменьшения содержания н-ЖК в пище, в первую очередь, Пальм н-ЖК. Прием умеренных доз статинов может способствовать более полному поглощению клетками ЭС поли-ЖК в составе ЛПНП; однако достаточно снизить содержание ХС-ЛПНП до нижней границы физиологичного уровня. Нет биологических оснований понижать уровень ХС-ЛПНП ниже; мы не проделываем это ни с одним иным биохимическим параметром *in vivo*; подобная терапия чревата осложнениями. Низкий уровень ХС в крови развивается при выраженном инфекционном воспале-

нии, синдроме недоедания, сепсисе. При инфекционной патологии низкие значения общего ХС в плазме крови сопровождается в десятки раз повышение содержания СРБ. При этом понижение в плазма крови ХС рассматривают как тест острой фазы биологической реакции воспаления, наряду с альбумином. По данным психиатров, величина 4,28 ммоль/л для общего ХС является пограничной величиной, за которой следует зона депрессии и суицидальных попыток [65]. Низкие цифры ХС характерны и для онкологической патологии [66]. Агрессивная, по-русски «злая» терапия — это, мягко говоря, лукавство. С позиций же биологии и медицины, афизиологично вначале нормализовать биологическую функцию эндоэкологии (лечить одну патологию), а далее агрессивно инициировать нарушение биологической функции гомеостаза — формировать иную патологию.

С позиций биологии, оптимальным в коррекции нарушения поглощения клетками ЭС поли-ЖК, мы полагаем, является:

а) повышение содержания в пище  $\omega$ -3 ЭС поли-ЖК выше оптимального;

б) максимальное снижение в пище доли н-ЖК (не более 15% общего количества ЖК); если уровень ХС-ЛПНП остается повышенным;

в) прием статинов до достижения нижней границы физиологичного уровня ХС-ЛПНП. Избытка ЭС поли-ЖК *in vivo* не бывает; все они будут:

а) депонированы во внутриклеточных мембранах;

б) частично окислены в пероксидах и окончательно — в митохондриях;

в) инициируя на мембране ядра рецепторы активации пролиферации пероксисом;

г) окисляя в органеллах экзогенную Пальм н-ЖК пищи [67].

Подобное же действие оказывают фибраты и глитазоны [68].

Эффективными источниками в пище  $\omega$ -3 ЭС поли-ЖК является рыба холодных морей и морепродукты, а также очищенные  $\omega$ -3 ЭС поли-ЖК при патологии печени и поджелудочной железы;  $\omega$ -6 арахидоновую ЭС поли-ЖК содержат яйца птиц и свиное сало. Пальм н-ЖК меньше в растительных (постных) маслах, но много в пальмовом масле и почти нет в оливковом. Говоря о физиологичном питании, рационально придерживаться условий, которые изложены выше. Основная причина формирования «метаболических пандемий» является, в первую очередь, нарушение биологической функции питания (трофологии), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). Кроме формирования практически значимой диетотерапии, мы впервые описали механизм действия статинов и физиологию того пула ХС, синтез которого в гепатоцитах ингибируют статины.

Каким же образом статины могут формировать синдром ИР и как этого избежать? Статины действуют так, что они одновременно усиливают поглощение клетками как ЛПОНП, так и ЛПНП. Поглощение клетками ЛПНП есть процесс физиологичный; усиление же поглощения клетками ЛПОНП может быть афизиологичным. Определено это тем, что перед формированием ЛПОНП как ЭС поли-ЖК, так и фибраты «делают все», чтобы ЛПОНП содержали как можно меньше пальмитиновых ТГ и не было сформировано пальмитиновых ЛПОНП.

Это обусловлено тем, что как ЭС ПНЖК, так и фибраты [69] (синтетические афизиологичные, циклические ЖК) выражено активируют в ядре клеток рецепторы активации пролиферации пероксисом [70], экспрессируют синтез семейства оксидаз и окисление в гепатоцитах части экзогенной Пальм н-ЖК. При высоком уровне Пальм н-ЖК в пище и в ЛПОНП, высоком содержании изоформ ТГ как ППП, ППО, ОПО, статины активируют поглощенные клетками афизиологичных ЛПОНП и афизиологичных ТГ, которые клетки с трудом могут метаболизировать.

При приеме статинов в течение постпрандиальной гиперлипидемии, клетки активно поглощают ЛПОНП, однако гидролиз в клетках пальмитиновых ТГ происходит столь медленно, что в цитозоле формируется дефицит экзогенных ЖК в форме НЭЖК, снижается образование ацетил-КоА и синтез АТФ. ИНС же в период после еды блокирует липолиз в инсулинзависимых адипоцитах. В условиях дефицита ацетил-КоА, образования АТФ, клетки паракринных сообществ инициируют синтез адреналина, которые активирует липолиз в клетках РСТ и повышает в крови содержание НЭЖК; их сразу поглощают клетки. Синдром ИР развивается в ситуации, когда в условиях гиперлипидемии, гипергликемии и активного поглощения ЛПОНП клеткам не хватает экзогенных ЖК для наработки ацетил-КоА и синтеза АТФ. При этом клеткам приходится мобилизовать ЖК из клеток РСТ в форме НЭЖК. Это происходит, при реализации пальмитинового варианта метаболизма субстратов наработки клетками энергии, синтеза АТФ.

Отличие действия статинов, от ЭС поли-ЖК и фибратов состоит в том, что:

- ЭС поли-ЖК, фибраты и глитазоны формируют в клетках эффективный олеиновый вариант метаболизма НЖК+ МЖК — субстратов для наработки энергии; митохондрии при этом в синтезе АТФ окисляют, в основном, олеиновую МЖК;

- статины же формируют в клетках низкоэффективный, пальмитиновый вариант метаболизма субстратов наработки энергии. Недостаток субстратов для наработки энергии (АТФ) вынуждает клетки использовать олеиновую моно-ЖК, которая запасена в клетках РСТ, но в адипоцитах, липолиз в которых блокирует ИНС. Афизиологичное повышение липолиза в клетках РСТ в паракринных сообществах, повышение уровня НЭЖК в межклеточной среде при гиперлипидемии и гипергликемии, всегда приведет к резистентности к ИНС.

Будущее статинов — применение в комплексной терапии гиперлипидемии при действии ЭС поли-ЖК и строгой диетотерапии — ограничении содержания в пище и в ЛПОНП пальмитиновой н-ЖК. При этом обоснованно снизить ХС-ЛПНП до нижней границы физиологичного уровня и не более. Не соответствует ни биологии, ни медицине формирование ятрогенной гипохолестеринемии и нарушение биологической функции гомеостаза.

#### Список литературы

1. Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. Тер. архив. 2009; 5: 14 — 20.
2. Mitchel A.P., Simpson R.J. Statin cost effectiveness in primary prevention a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. DMC Res. Notes. 2012; 5(1): 373 — 377.

3. Robinson J.G., Ballantyne C.M., Hsueh W. et al. Achievement of specified low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol apolipoprotein B, and high-sensitivity C-reactive protein levels with ezetimibe/simvastatin or atorvastatin in metabolic syndrome patients with and without atherosclerotic vascular disease (from the VYMET study). J. Clin. Lipidol. 2011; 5(6): 474 — 482.

4. Brunetti N.D., Maulucci G., Casavecchia G.P. et al. Improvement in endothelium dysfunction in diabetics treated with statins: a randomized comparison of atorvastatin 20 mg versus rosuvastatin 10 mg. J. Interv. Cardiol. 2007; 20(6): 481 — 487.

5. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. Circ. J. 2011; 75(2): 398 — 406.

6. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Рук-во для врачей. СПб.: Питер. 1999. 512 с.

7. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2007; 375(9716): 735 — 742.

8. Zager R.A. Plasma membrane cholesterol: a critical determinant of cellular energetics and tubular resistance to attack. Kidney Int. 2000; 58: 193 — 205.

9. Титов В.Н. Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и эндозкологии. Успехи совр. биологии. 2009; 129(2); 124 — 143.

10. Dirks A.J., Jones K.M. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2006; 291: 1208 — 1212.

11. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М. 2008. Изд. Триада. 344 стр.

12. Максименко А.В., Турашев А.Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 2: 4 — 17.

13. Qiu G., Hill J.S. Atorvastatin decreases lipoprotein lipase and endothelial lipase expression in human THP-1 macrophages. J. Lipid. Res. 2007; 48: 2112 — 2122.

14. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009; 49(1): 76 — 83.

15. Sinski M., Lewandowski J., Clark A. et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension. Kardiol. Pol. 2009; 67(6): 613 — 620.

16. Fraulob J.C., Souza-Mello V., Aguila M.B., Mandarim-Lacerda C.A. Beneficial effects of rosuvastatin on insulin resistance, adiposity, inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease in mice fed on a high-fat diet. Clin. Sci. 2012; 123(4): 259 — 270.

17. Moutzouri E., Liberopoulos E., Mikhailidis D.P. et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. Int. J. Clin. Pract. 2011; 65(11): 114 — 1148.

18. Head B.P., Patel H.H., Roth D.M. et al. Microtubules and actin microfilaments regulate lipid raft/caveolae localization of adenyl cyclase signaling components. J. Biol. Chem. 2006; 281(36): 26391 — 26399.

19. Martin-Fuentes P., Garcia-Otin A.L., Calvo L. et al. Atorvastatin decreases stearoyl-CoA desaturase gene expression in THP-1 macrophages incubated with oxidized LDL. Lipids. 2009; 44(2): 115 — 123.

20. Roglans N., Verd J.C., Peris C. et al. High doses of atorvastatin and simvastatin induce key enzymes involved in VLDL production. Lipids. 2002; 37(5): 445 — 454.

21. Collins J.M., Neville M.J., Hoppa M.B., Frayn K.N. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury. J. Biol. Chem. 2010; 285(9): 6044 — 6052.

22. Adeli K., Taghibiglou C., van Iderstine S.C., Lewis G.F. Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Trends. Cardiovasc. Med. 2001; 11(5): 170 — 176.

23. Han S., Liang C.P., Westerterp M. et al. Hepatic insulin signaling regulates VLDL secretion and atherogenesis in mice. J. Clin. Invest. 2009; 119(4): 1029 — 1041.

24. Титов В.Н. Становление в филогенезе биологической функции локомоции система инсулина. Биологические основы действия гормона. Успехи соврем. биологии. 2012; 132(1); 51 — 68.

25. Кухарчук В.В., Каминный А.И. Оценка гиполипидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина. Кардиология. 2007; 47(10): 51 — 53.
26. Fukushima Y., Hirayama S., Ueno T. et al. Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome. Clin. Chin. Ata. 2011; 412(15-16): 1423 — 1427.
27. Abbas A., Milles J., Ramachandran S. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia. Endocrinol. Diabetes. 2012; 5: 13 — 20.
28. Кухарчук В.В. Нарушения липидного обмена: подходы к профилактике и терапии. Вестник РАМН. 2003; 11: 61 — 64.
29. Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. Nature. 2008; 9: 125 — 138.
30. Machley R.W., Huang Y., Weisgraber K.H. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. J. Clin. Invest. 2006; 116(5): 1226 — 1229.
31. Metz S.A., Rabaglia M.E., Stock J.B., Kowluru A. Modulation of insulin secretion from normal rat islets by inhibitors of the post-translational modifications of GTP-binding proteins. Biochem. J. 1993; 295: 31 — 40.
32. Ishikawa M., Okajima F., Inoue N. et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells. J. Atheroscler. Thromb. 2006; 13: 329 — 335.
33. Berthold H.K., Naini A., Di Mauro S. et al. Effect of ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomised trial. Drug. Saf. 2006; 29: 703 — 712.
34. Khan A.H., Pessin J.E. Insulin regulation of glucose uptake: a complex interplay of intracellular signalling pathways. Diabetologia. 2002; 45: 1475 — 1483.
35. Rizzo M., Spinas G.A., Rini G.B., Berneis K. Is diabetes the cost to pay for a greater cardiovascular prevention? Int. J. Cardiol. 2010; 144: 309 — 310.
36. Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I. et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. Diabetologia. 2006; 49: 1881 — 1892.
37. Roehrich M.E., Mooser V., Lenain V. et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. J. Biol. Chem. 2003; 278: 18368 — 18375.
38. Maedler K., Spinas G.A., Dyntar D. et al. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. Diabetes. 2001; 50: 69 — 76.
39. Freeman D.J., Norrie J., Sattar N. et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001; 103: 357 — 362.
40. Sampson U.K., Linton M.F., Fazio S. Are statins diabetogenic? Curr. Opin. Cardiol. 2011; 26(4): 342 — 347.
41. Kawai Y., Sato-Ishida R., Motoyama A., Kajinami K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. Development. Therapy. 2011; 5: 283 — 297.
42. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2195 — 2207.
43. Kwak B.R., Mulhaupt M., Mach F. et al. Atherosclerosis: anti-inflammatory and immunomodulatory activities of statins. Autoimmun. Rev. 2003; 2: 332 — 338.
44. Paton C.M., Ntambi J.M. Loss of stearoyl-CoA desaturase activity leads to free cholesterol synthesis through increased Xbp-1 splicing. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2010; 299: 1066 — 1075.
45. Preiss D., Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. Curr. Opin. Lipidol. 2011; 22(6): 460 — 466.
46. Singh D., Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. World J. Diabetes. 2010; 1: 36 — 47.
47. Matsusawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24: 29 — 33.
48. Ziemke F., Mantzoros C.S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am. J. Clin. Nutr. 2010; 91: 259S — 261S.
49. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. М. 2008. Изд. Триада. 272 стр.
50. Miyazaki Y., Pipek R., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. Tumor necrosis factor alpha and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2003; 27: 88 — 94.
51. Rajpathak S., Kumbhani D.J., Crandall J., et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes. Care. 2009; 32(10): 1924 — 1929.
52. Takagi T., Matsuda M., Abe M. et al. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. Atherosclerosis. 2008; 196: 114 — 121.
53. Daida H., Takayama T., Hiro T. et al. High HbA1c levels correlate with reduced plaque regression during statin treatment in patients with stable coronary artery disease: Results of the coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). Cardiovasc. Diabetol. 2012; 11(1): 87 — 97.
54. Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J. Differential metabolic effects of distinct statins. Atherosclerosis. 2011; 215(1): 1 — 8.
55. Ding P.Y., Hsu P., Lu T. Statin therapy on insulin resistance and plasma level of adiponectin in non-diabetic, hypercholesterolemic patients. Acta. Cardiol. Sin. 2009; 25: 183 — 189.
56. Thongtang N., Ai M., Otokozawa S. et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. Am. J. Cardiol. 2011; 107: 387 — 392.
57. Betteridge B.J., Gibson J.M. Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. Diabet. Med. 2007; 24(5): 541 — 549.
58. van Fossen B.T., Watson G.S., Baker L.D. et al. Statin users without an apoE-4 allele have increased insulin resistance. J. Alzheimers. Dis. 2010; 19(4): 1149 — 1153.
59. Hamden K., Keskes H., Belhaj S. et al. Inhibitory potential of omega-3 fatty acid and fenugreek essential oil on key enzymes of carbohydrate-digestion and hypertension in diabetes rats. Lipids. Health. Dis. 2011; 10: 226 — 236.
60. Кухарчук В.В. Оценка гиполипидемической эффективности генерика аторвастатина Тулина. Результаты наблюдательного исследования «КОМПЛЕЕНС». Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 3: 22 — 30.
61. Das U.N. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. Lipids. Health. Dis. 2008; 7: 37 — 55.
62. Титов В.Н., Ариповский А.В., Каба С.И. и др. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев. Клини. лаб. диагностика. 2012; 7: 3 — 8.
63. Levine L. Statins stimulate arachidonic acid release and prostaglandin I2 production in rat liver cells. Lipids. Health. Dis. 2003; 2: 1 — 10.
64. Tang X., Li Z.-J., Xu J. et al. Short term effects of different omega-3 fatty acid formulation on lipid metabolism in mice fed high or low fat diet. Lipids. Health. Dis. 2012; 11: 70 — 79.
65. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1995; 19(1): 11 — 38.
66. Reiche E.M., Morimoto H.K., Nunes S.M. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. Int. Rev. Psychiatry. 2005; 17(6): 515 — 527.
67. Атрошенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Медицина. 2000; 1-2: 26 — 29.
68. Ma T., Chang M.H., Tien L. et al. The long-term effect of statins on the risk of new-onset diabetes mellitus in elderly Taiwanese patients with hypertension and dyslipidaemia: a retrospective longitudinal cohort study. Drugs. Aging. 2012; 29(1): 45 — 51.
69. Hirose A., Yamazaki T., Sakamoto T. et al. Clofibrate acid increases the formation of oleic acid in endoplasmic reticulum of the liver of rats. J. Pharmacol. Sci. 2011; 116(4): 362 — 372.
70. Титов В.Н., Ширяева Ю.К., Каба С.И. Субклеточные органеллы пероксисомы, реализация биологических функций трофологии, гомеостаза, эндоэкологии и функциональной связи с митохондриями. Клини. лаб. диагностика. 2012; 6: 32 — 42.
71. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012; 380(9841): 565 — 571.

---

***Statins-induced inhibition of the cholesterol synthesis  
in liver and very low density lipoproteins.  
Statins, fatty acids and insulin resistance***

Titov V.N.

FSBI Russian Cardiological Research and Production complex of Ministry of Health of RF Moscow

*In liver statins block synthesis of the specific cholesterol (CH) pool, which is produced de novo by hepatocytes for the monolayer of polar lipids located at the surface of the forming very low density lipoproteins (VLDL). By diminishing of unetherified CH content in the monolayer the statins activate hydrolysis of triglycerides into the VLDL, generation of low density lipoproteins (LDL), and their absorption by the cells through the apoB-100 receptors. Activation of the LDL absorption leads to recovery of functional activity of essential polyene fatty acids (poly-FA) by statins. Poly-FA, fibrates, and glitazones form an effective oleic-type metabolism in the cells, where the mitochondria oxidize oleic FA, primarily. Statins do not activate oxidation in peroxisomes, while inhibit stearyl-CoA-desaturase, by which they develop the less effective palmitic type of FA metabolism in the cells, when the mitochondria oxidize palmitic acid, mainly. To synthesize optimal ATP quantity the FA pool from the exogenic triglycerides hydrolysis is not enough; the FA stored in adipocytes have to be used, which is the reason of statins-induced development of insulin resistance. Phylogenetically, LDL and VLDL are different in function, i.e. VLDL transport the FA to the cells in the form of triglycerides, while LDL transport the FA in the form of the ethers with CH. Statins normalize absorption of essential poly-FA by the cells, which possess a physiological activity called pleotropic.*

**Key words:** *statins, cholesterol, very low density lipoproteins, lipolysis, insulin, insulin resistance*