

В.К. Казимирко
И.А. Демковец

Национальная медицинская
академия последипломного
образования
им. П.Л. Шупика, Киев

РОЛЬ УГЛЕВОДОРОДНОЙ СТРУКТУРЫ СТЕРИНОВ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДРУГИХ ПОРАЖЕНИЙ

Ключевые слова: атеросклероз, стерины, холестерин, растительные стерины, структура циклопентанпергидрофенантрена.

Приведенная информация показывает, что атерогенность холестерина, холестерина, витамина D и растительных стерин (β-ситостерина, кампестерина, стигмастерина) обуславливает их прочная, неразрушимая в лизосомах макрофагов углеводородная структура.

Стерины (или стеролы) представляют собой односторонние вторичные спирты, производные циклопентанпергидрофенантрена (ЦППГФ) [4, 6, 8]. ЦППГФ еще называют «стеран», поэтому его многочисленные производные называются стероидами. Стерины широко распространены в живой природе и делятся на животные (зоостерины) и растительные (фитостерины). В составе тканей стерины находятся чаще в виде свободных соединений или их сложных эфиров, то есть стеридов. Наибольшее значение в организме человека и животных играет холестерин (ХС). В некоторых тканях, кроме ХС, содержатся в небольших количествах 7-оксихолестерин, дигидрохолестерин (холестанол — ХСТ) и 7-дегидрохолестерин (7-ДГХС). Последний при действии ультрафиолетового облучения (УФО) в коже превращается в витамин D₃. Отдельную группу составляют стерины грибов — микостерины, представителем которых является эргостерин, из которого под влиянием УФО образуется витамин D₂. Кроме грибов, эргостерин содержится в дрожжах, спорынье, ростках пшеницы, а также в яичном желтке. В дрожжах на долю эргостерина приходится 98–99% всех стерин.

1. ХОЛЕСТЕРИН

1.1. Свойства его молекулы

ХС нерастворим в воде, твердый при обычной температуре, скелет молекулы включает 27 атомов углерода и состоит из 4 конденсированных колец. Четвертое кольцо имеет длинную боковую цепь [4, 6, 8]. ХС является спиртом, поэтому более правильно его называть «холестерол», в организме он находится в свободной форме или в форме эфира. Является обязательным структурным компонентом всех клеток, предшественником желчных кислот, кортикостероидов, половых гормонов, витамина D₃. Особенно высоко содержание ХС в плазматических мембранах и в мембранах митохондрий. Для ядерных мембран характерно высокое содержание эфиров ХС (ЭХС). Молекула ХС отличается уникальным сочетанием ряда структурных особенностей: 1) имеет жесткий углеводородный скелет, который не разрушается ферментными системами организма, в том числе гидролитическими ферментами лизосом ма-

крофагов; 2) в структуре в целом гидрофобной молекулы имеется гидроксильная спиртовая группа, благодаря чему молекула ХС очень легко проникает в мембраны; 3) обладает способностью образовывать многочисленные молекулярные соединения с белками, аминами, глюкозой, другими углеводами, желчными и жирными кислотами, неорганическими солями — CaCl₂, MgCl₂, ZnCl₂ и др. [3–6, 8]. ХС является общим предшественником стероидных гормонов (СГ) и для их синтеза поступает из разных источников в гормонсинтезирующие клетки желез в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или синтезируется в клетках из ацетил-КоА. Избыток ХС откладывается в жировых каплях в виде эфиров жирных кислот и при необходимости вновь быстро мобилизуется за счет гидролиза. Отдельные стадии биосинтеза СГ катализируются высокоспецифичными ферментами. Биосинтез каждого гормона состоит из множества последовательных ферментативных реакций. Процесс ферментативной инактивации СГ происходит в печени [8].

1.2. ХС как структурный компонент мембран

Существует пространственное соответствие между жестким циклическим скелетом ХС и углеводородной частью ненасыщенных жирных кислот [5, 8, 14, 15]. ХС, включаясь в мембраны, стабилизирует их, уменьшая подвижность жирнокислотных остатков фосфолипидов (ФЛ). В присутствии ХС снижается проницаемость ФЛ-мембран для воды, катионов, глицерина, глюкозы, мочевины. ХС оказывает влияние на форму клеток. Добавление его к мембранным препаратам, выделенным из клеток, вызывает торможение активности мембраносвязанных ферментов, прежде всего Na⁺, K⁺-АТФазы, Mg²⁺-АТФазы, а также аденилатциклазы и ацетилхолинэстеразы, что объясняется как присутствием стерина, так и изменением микровязкости мембраны. ХС подавляет активирующий эффект ФЛ на препараты Na⁺, K⁺-АТФазы, из которых удалены липиды, а сам реактивирует его. Угнетающее влияние ХС на мембранный транспорт и подавление мембраносвязанных ферментов могут быть одним из механизмов такого клинического проявления атеросклероза (АТ), как энцефалопатия. При гиперхолестеринемии (ГХС) активность АТФазы, связанной с мембранами эритро-

цитов, снижается, а ацетилхолинэстеразы — повышается. При этом уменьшается транспортирование аминокислот и глюкозы. Избыток ХС меняет свойства мембраны, что приводит к затруднению работы Са-насосов, росту концентрации свободного цитоплазматического Са, что опасно для клетки. При перегрузке плазматической мембраны ХС клетка вступает в деление, чтобы увеличить площадь мембран и нормализовать содержание мембранного ХС [5]. Этот механизм, возможно, играет роль при стимуляции пролиферативного ответа ряда клеток на накопление ХС-содержащего материала при АТ и ксантоматозе.

1.3. Триггерная роль ХС в развитии воспаления

1.3.1. Воспаление при АТ

Доминирующее значение ХС в развитии АТ объясняется особенностями молекулярной структуры и его обмена в организме. Как отмечают А. Поликар и М. Бесси [11]: «Роль ХС в патологии определяется его стойкостью, неспособностью разрушаться и тенденцией к накоплению в клетке». Следует еще раз подчеркнуть, что ЦППГФ-ядро, являющееся основой молекулы ХС, устойчиво к действию ферментов и в организме человека почти не расщепляется: главные превращения ХС связаны преимущественно с окислением боковой цепи. Развитие АТ определяет нарушение баланса между синтезом ХС в печени и его поступлением с пищей — с одной стороны, и выведением печенью в кишечник — с другой. Печень — единственный орган, осуществляющий выведение ХС из организма (выделение его салными железами и стенкой кишечника незначительно). Превышение количества ХС, необходимого для синтеза мембран, СГ, витамина D₃, желчных кислот, будет сопровождаться его усиленным поступлением в интиму артерий (и в другие ткани), отложением там депозитов внеклеточного ХС с развитием вокруг них продуктивного гранулематозного воспаления. (Накапливающиеся в интиме в результате распада частиц ЛПНП и пенистых клеток депозиты внеклеточного ХС представляют собой инородные тела для этой ткани). Весьма затруднительно говорить о нормальном уровне ХС в организме вообще [5], ибо любое превышение необходимого для индивидуального организма его количества может иметь патологические последствия в виде АТ, поскольку не подвергаясь разрушению, утилизации в организме ХС будет накапливаться в гемодинамически уязвимых местах интимы сосудов. Меньшее биологическое значение имеет снижение уровня ХС при ряде заболеваний и состояний: гипертиреозе, кахексии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), острых инфекционных заболеваниях, острых заболеваниях печени, остром панкреатите, легочном туберкулезе, пернициозной анемии, гемолитической желтухе. Мнение, что гипохолестеринемия приводит к развитию злокачественных опухолей, убедительных подтверждений не получило. Плохим прогностическим знаком служит быстрое падение концентрации эфирсвязанного ХС при острой патологии печени.

Подчеркнем, что наиболее важной относительно патологии является триггерная роль ХС в развитии АТ. Инициация АТ начинается с «повреждения» эндотелия — его повышенной проницаемости в гемодинамически уязвимых участках артериального русла. В таких местах интиму инфильтрируют компоненты плазмы крови, в том числе белки, углеводы, липиды. И все они, за исключением ХС (проникающего в интиму артерии преимущественно в составе ЛПНП), подвергаются гидролитическому действию ферментов, резорбции. Незавершенный фагоцитоз внеклеточного ХС макрофагов приводит к активации этих клеток и инициации продуктивного воспаления в стенках сосудов в виде гранулематоза вокруг депозитов ХС как эндогенных инородных тел [12, 16, 21].

1.4. Индукция ХС межуточного продуктивного и полипоидного воспаления в различных органах

ХС, кроме гранулематоза вокруг его депозитов в интиме сосудов, вызывает и два других вида продуктивного (пролиферативного) воспаления — межуточного (интерстициального) и полипоидного. Межуточное продуктивное воспаление развивается в строме различных внутренних органов при экспериментальном АТ в случае высокой пищевой нагрузки животных ХС и в меньшей степени — при выраженном АТ у людей. Отложение ХС в строме легких, печени, селезенки, почек, надпочечников, эндокринных органов экспериментальных животных приводит к развитию в ней соединительной ткани [13]. Воспаление с образованием полипов развивается в желчном пузыре при холестерозе. В стенках желчного пузыря, общего желчного протока (в эпителиальных клетках, макрофагах собственной оболочки) откладываются ЭХС. На поверхности слизистой оболочки образуются пятна и желтоватые комочки. При больших скоплениях ХС на слизистой оболочке желчного пузыря нередко формируются холестериновые полипы. При холестерозе в порции В желчи выявляют кристаллы ХС. По секционным данным холестероз желчного пузыря определяют в 2,5–38,5% случаев. Он имеется у 9–20% лиц с операцией на желчном пузыре.

1.5. Изменения, вызываемые стеринами при различной генетической патологии

При этой патологии ХС, ЭХС имеют отношение к воспалению не только в сосудистой стенке, но и к патологическим изменениям в других тканях [3, 6, 9]. Так, при *первичной (генетически обусловленной) недостаточности лизосомальной липазы (эстеразы)* в тканях повышается концентрация ЭХС с их максимумом в печени, селезенке, лимфатических узлах, развитием обызвествления надпочечников. В костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, вилочковой железе, надпочечниках определяют пенистые клетки, перегруженные ЭХС и триглицеридами. Избыточное содержание ЭХС в ткани печени (их количество достигает 18% массы печени) приводит к развитию продуктивного воспаления, формированию цирроза печени. Подобные процессы наблюдаются и при *болезни накопления ЭХС*: развивается фиброз и цирроз

печени с явлениями портальной гипертензии, ранний АТ и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В крови отмечается повышение содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПНП, снижение — липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Результаты исследования ферментов свидетельствуют о почти полном отсутствии лизосомной холестеринэстеразы [3, 6, 9]. ГХС, отложение липоидов в фасциях, серозных оболочках с развитием продуктивного воспаления, грануляционной ткани наблюдается при синдроме Тойчлендера. В сумках суставов, мышцах образуются очаги кальциноза; развивается остеопороз, мышечная дистрофия. Отложение ХС, ЭХС в клетках и тканях внутренних и других органов, развитие продуктивного воспаления, грануляционной ткани наблюдается при синдроме Хенда — Шюллера — Крисчена. При этой патологии ХС откладывается в печени, селезенке, легких, плевре, лимфоузлах, мозге, мозговых оболочках, в железах внутренней секреции. Наблюдается поражение костно-суставной системы: разрастание в костях грануляционной ткани, появление очагов деструкции в костях черепа, бедренных костях, позвонках, задержка роста, выпадение зубов.

1.6. Роль стерина в развитии ксантоматоза

Ксантомы — одно из основных и характерных проявлений гиперлипидемии (ГЛП). Они рассматриваются как аналоги внутреннего отложения ХС при АТ [3, 9]. Предполагается, что клетки кожи и сухожилий поглощают ЛПНП и ЛПОНП так же, как они поглощаются из плазмы крови, образуя АТ-бляшку. Появление и выраженность ксантом непосредственно связаны с продолжительностью и интенсивностью ГХС. Поражения интимы сосудов и ксантоматоз сопутствуют друг другу. Поэтому при наличии ксантом (ксантелазм) следует учитывать возможность у пациента латентного АТ. Ксантоматозные поражения являются результатом инфильтрации кожи и сухожилий частицами ЛПНП с высоким содержанием ХС, ЭХС. В коже откладываются липоиды, в основном ХС в виде узелков-гранул и желтоватых так называемых бляшек (ксантелазм). Как и в сосудистой стенке, отложения липидов (ХС) вызывают в ксантомах развитие продуктивного гранулематозного воспаления с накоплением соединительной ткани, коллагена. Подобно АТ-бляшкам ксантомы состоят в основном из пенистых клеток, переполненных ЭХС. Но в отличие от бляшек/гранул, в стенках сосудов в воспалительной грануляционной ткани ксантом присутствуют гигантские клетки [3, 9]. Часто воспаление развивается в пораженных сухожилиях пяточной кости с появлением боли и болезненности при надавливании. У больных с ксантоматозом в крови повышено содержание ХС ЛПНП и ЛПОНП (оно может быть слегка повышено). Сухожильные и бугорчатые ксантомы представляют собой отложения стерина в виде эфиров [3], а в высыпаниях на коже присутствуют также триглицериды из хиломикронов. Такие ксантоматозные высыпания отмечают при выраженной гипертриглицеридемии у больных сахарным диабетом. У гомозиготных носителей семейной ГХС ксантомы появляются в пер-

вые годы жизни, но могут присутствовать и при рождении. Ксантоматоз наблюдается не только при ГЛП, АТ, он имеет место при церебросухожильном ксантоматозе и β -ситостеринемии. При этих заболеваниях развитию ксантом, особенно сухожильных, способствуют соответственно ХСТ и растительные стерины (РС). Ксантомы служат диагностическим признаком. Так, ксантомные высыпания указывают на ГЛП I или V типа с высоким содержанием хиломикронов в плазме крови; бугорчатые ксантомы — на семейную ГХС II типа или ГЛП III типа. Ксантелазмы чаще сочетаются с ГХС. Проявлением семейной ГХС может быть роговичная дуга, развивающаяся в возрасте до 35 лет. У пациентов с семейной ГХС нередко развиваются ксантоматозные поражения аортального и митрального клапанов, может развиться стеноз аорты и недостаточность митрального клапана. Все ксантомы потенциально обратимы при снижении концентрации липидов в плазме крови. Ксантомные высыпания могут исчезнуть через несколько месяцев, ксантелазмы и бугорчатые ксантомы требуют снижения уровня липидов в течение нескольких лет. С наибольшим трудом поддаются обратному развитию сухожильные ксантомы [3].

II. АТЕРОГЕННОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ХС

Имеется большое количество производных ХС, выделенных из биологических объектов и полученных путем модификации молекулы ХС. Но с точки зрения практической медицины имеет смысл рассматривать только основные его производные.

2.1. ХСТ (или ДГХС)

Он образуется в реакциях гидрирования 5,6 двойной связи ХС микросомальными НАДН-зависимыми ферментами, которые имеются в надпочечниках, семенниках, крови, кишечнике, печени [6, 8, 9]. В норме ХСТ присутствует в тканях и плазме крови в небольшом количестве и определяется как в свободной форме, так и в виде эфиров. Он выводится с желчью в следовых количествах. Обладая неразрушимым макрофагами ядром ЦППГФ, ХСТ вызывает те же биологические эффекты, что и ХС, в том числе развитие АТ. При нормальном содержании ХСТ в организме эти эффекты отсутствуют, но они ярко представлены у больных с церебросухожильным ксантоматозом (болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу), когда уровень ХС в плазме крови находится в пределах нормы, а ХСТ повышается до 4% (в норме — 0,6%). ХСТ накапливается в крови и тканях (в том числе белом веществе головного мозга, мозжечка, в ксантомах). К клиническим проявлениям относятся двухсторонняя ювенильная катаракта, прогрессирующая мозжечковая атаксия, снижение интеллекта, деменция, спинномозговые парезы. У пациентов возникает гипогенитализм; отмечается раннее развитие ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), несмотря на нормальные или низкие показатели ХС. Развиваются ксантелазмы, ксантомы на коже, ксантомы сухожилий, легких и мозга, остеопороз, кифосколиоз, выпадение зубов. Часто образуются ксантомы пяточного сухожилия, сухожилий трехглавой мышцы плеча, разгибателей пальцев рук, на буграх

большеберцовой кости. Эти ксантомы подобны таковым при семейной ГХС. Определяются также бугорчатые ксантомы и ксантелазмы. Значительные количества ХСТ могут быть выявлены в любой ткани, включая кожу, легкие, печень, селезенку, жировую ткань, мышцы. Крупные ксантомы, развивающиеся во внутренних органах (чаще в легких и головном мозге), богаты ХСТ. Экскреция его с желчью резко увеличивается: ХСТ составляет 4–11% всех стериннов. Увеличивается секреция аллохоловой кислоты, которая образуется из ХСТ. Нарушается синтез хенодесоксихолевой кислоты. Поражается сердечно-сосудистая система: развивается АТ, 40% пациентов умирают от острого ИМ в возрасте 40–60 лет (хотя у большинства больных уровень ХС в крови нормальный). Возникают ксантомы в пяточных сухожилиях, сухожилиях трехглавой мышцы плеча, разгибателей пальцев рук, на буграх большеберцовой кости. В сухожильных ксантомах содержание ХСТ достигает 11% (их основным компонентом остается ХС). Наблюдаются ксантелазмы век, крупные ксантомы в легких и в других внутренних органах, они богаты ХСТ. Поражается нервная система: ХСТ накапливается в миелине мозга в виде ксантом, в белом веществе мозга и мозжечка. Его доля в тканях нервной системы составляет до 25% всех стериннов. Развивается мозжечковая атаксия, снижение психического развития, деменция, затрудненная речь, системное поражение спинного мозга, теряется болевая и вибрационная чувствительность, возникает псевдобульбарный паралич. Страдают дистальные мышцы, нарастает их спастичность, атрофия. Может развиваться двусторонний симптом Бабинского. Заболевание прогрессирует, причиной смерти становится ИМ, неврологические нарушения, в частности псевдобульбарный паралич.

2.2. Копростерин

Это производное ХС находится в составе кала: гидрогенная система микробной флоры кишечника превращает ХС в копростерин [8]. Является пространственным изомером ХСТ, оба они образуются при гидрировании ХС. Копростерин отличается от ХСТ тем, что водород в положении 5 имеет не 5 α -, а 5 β -ориентацию, а сочленение колец А/В имеет не транс-, а цис-конфигурацию. Этот метаболит существенной роли в атерогенезе не играет, поскольку плохо всасывается и в тканях человека определяется в следовых количествах.

2.3. 7-ДГХС и витамин D

7-ДГХС является биологическим предшественником витамина D₃ и образуется в результате реакции дегидрирования ХС в положениях 7, 8 [4, 6, 8]. Соответствующая ферментная система имеется в печени, коже и слизистой оболочке кишечника. В коже под действием УФО происходит фотохимическая активация 7-ДГХС, сопровождающаяся разрывом кольца В, образованием витамина D₃ (холекальциферола). Витамин D — групповое обозначение нескольких веществ, относящихся по своей химической природе к стеринам. Среди нескольких витаминов D наиболее активны эргокальциферол (D₂), холекальциферол и дигидроэр-

гокальциферол (D₄). В природных продуктах (сливочном масле, желтке яиц, печени, жирах, рыбьем жире) содержатся преимущественно провитамины D₂ и D₃; соответственно эргостерин и ХС. Витамин D₂ образуется в результате разрыва связи между 9-м и 10-м углеродными атомами кольца В под действием УФ-лучей. В целом действие витамина D выражается в повышении содержания ионов Са и фосфатов в крови. Он участвует в регуляции: 1) транспорта ионов Са и фосфата через эпителий слизистой оболочки тонкого кишечника при их всасывании; 2) мобилизации Са из костной ткани; 3) реабсорбции Са и фосфора в почечных канальцах. При введении витамина D₂ в высоких дозах в мышечной оболочке сосудов могут развиваться некрозы, подобные тем, которые возникают при впрыскивании адреналина в высоких дозах [1, 7]. Эти изменения прямого отношения к АТ не имеют, но витамин D₂ может стимулировать развитие экспериментального холестерина АТ. Он «сильнейшим образом» (по выражению А.Л. Мясникова [7]) увеличивает АТ-изменения в аорте. Витамин D₂ оказывает проатерогенное действие: как в клинике, так и эксперименте он становится причиной выраженной тенденции к развитию ГХС. В эксперименте витамин D₂ увеличивает атеросклеротические изменения в аорте и других сосудах. Витамин в высоких дозах вызывает некрозы в мышечной оболочке аорты, сосудов с последующим развитием соединительной ткани и отложением извести. Это расценивалось как артериосклероз, а не АТ. Гипервитаминоз D, перенесенный в детстве, является фактором риска развития АТ в последующие годы [2]. При тяжелом отравлении у детей грудного возраста отмечен артериосклероз, надклапанный стеноз аорты. Витамин D вызывает кальциноз в печени, легких, сердце. Витамин D в высоких дозах тератогенный. А тяжелый острый гипервитаминоз D может привести к смертельному исходу в результате почечной недостаточности, сдавления мозга, ацидоза, гиперкальциемической аритмии. При избытке витамина D увеличивается отложение гидроксиапатита в костях и некоторых внутренних органах. Эти симптомы исчезают после прекращения приема витамина. Следует отметить, что активированные макрофаги синтезируют кальцитриол. Поэтому при саркоидозе и некоторых других гранулематозах наблюдается усиленная конверсия витамина D в его активную форму, поскольку макрофаги продуцируют ее в каждой гранулеме.

При недостатке витамина D наступают изменения фосфорно-кальциевого обмена, нарушается отложение в костной ткани фосфата Са, нормальный процесс остеогенеза, развивается остеомалиция, искривление костей [6, 8, 15]. На костнохрящевой границе ребер возникают утолщения — рахитические «четки», нарушается развитие зубов, формирование дентина. Наступает деформация конечностей, черепа, грудной клетки. У взрослых при авитаминозе D развивается остеопороз, кости становятся хрупкими, часто происходят переломы. Относительная недостаточность витамина D про-

является при заболеваниях печени и почек — органов, участвующих в образовании активных форм витамина.

III. РАСТИТЕЛЬНЫЕ СТЕРИНЫ

По химической структуре РС отличаются от ХС только некоторыми особенностями боковых цепей (в них имеется один или несколько дополнительных атомов углерода и двойная связь). Обладая неразрушимой в организме человека циклической углеводородной структурой молекулы, в случае поступления в организм в повышенных количествах они вызывают проявления, подобные тем, которые вызывает ХС. Полагают, что биосинтез РС идет не через стадию образования ХС, а через циклоартенол, который является аналогом ланостерола животных тканей [3, 5, 8]. К наиболее распространенным стероидам растительного происхождения относятся β -ситостерин, кампестерин, стигмастерин. Эти три стерина определяются в липидах растений — в растительных маслах, орехах, богатых жиром овощах и фруктах. И.В. Давыдовский [1] считал, что вегетарианское питание в результате потребления фитостеринов может вызывать развитие АТ. Однако в норме у здорового человека РС всасываются в минимальных количествах, их концентрация в плазме крови низкая (3–17,3 мг/л) и поэтому вызвать развитие АТ они не могут. В настоящее время типичная диета жителей США содержит до 250 мг РС в сутки, 75% которых составляет β -ситостерин. В кишечнике человека в норме всасывается не более 5% присутствующих в диете РС. В детстве в период вскармливания овощными смесями, богатыми маслом, содержание β -ситостерина в крови может составлять до 90 мг/л. 20% всосавшегося β -ситостерина превращается в желчные кислоты, остальное количество выводится в виде свободного стерина. Совершенно другая ситуация наблюдается при *семейной β -ситостеринемии*, которая сопровождается резким увеличением всасывания пищевого β -ситостерина и других РС в кишечнике, накоплением их в крови и тканях, возникновением патологических поражений [3]. У таких пациентов концентрация в плазме крови β -ситостерина достигает 12–27 мг%, кампестерина — 6–10 мг%, стигмастерина — 1 мг%. 60% β -ситостерина и кампестерина содержится в виде эфиров, которые распределяются между ЛПНП (70% общего содержания) и ЛПВП. В ЛПОНП содержатся их следы. Неэстерифицированные РС определяются в эритроцитах. Отношение ХС/ β -ситостерин в них сходно с таковым в плазме крови и отражает свободный обмен обоих стерина между двумя пространствами. У этих пациентов в детстве развиваются ксантомы, они располагаются на сухожилиях разгибателей рук, в области коленного сустава, стоп, пяточного сухожилия. В ксантомах содержатся как фитостерины (12–27%), так и ХС (73–88%). Гистологически такие ксантомы не отличаются от ксантом при ГХС и церебросухожильном ксантомагозе. РС накапливаются в тканях других органов (прежде всего они выявлены в подкожной жировой ткани и коже), особенно β -ситостерин. Несмотря на вы-

сокую концентрацию β -ситостерина в ксантомах, большее значение имеет накопление ХС. Предположительно включение РС в ЛП плазмы крови может изменять стабильность ЛП-комплексов и способствовать отложению всех стерина в тканях. В результате они способствуют отложению ХС в стенках сосудов и развитию АТ-повреждений. Подтверждением этому служит то, что у пациентов молодого возраста с этим заболеванием появляется шум над аортой. Случаи появления в детстве ксантом подозрительны на наличие у таких пациентов семейной ГХС или β -ситостеринемии. В подобных случаях проводят анализ стерина плазмы крови с помощью газожидкостной хроматографии. Лечение при этой патологии требует длительного использования диеты с низким содержанием или отсутствием РС. Исключают растительные жиры (семечки, шоколад, оливы, авокадо).

В 60–80 годах XX века РС уже использовали как препараты, усиливающие выведение ХС. Так, применяли β -ситостерин, который препятствует всасыванию эндогенного ХС в кишечнике, задерживает реабсорбцию эндогенного ХС, поступающего в кишечник с желчью [7]. Прием 5–6 г ситостерина в сутки в течение 22 нед приводил к снижению уровня ХС на 6–20%. Он оказывал гиполипидемическое действие при экспериментальной ГХС у кроликов. В последние годы с целью коррекции ГХС, профилактики АТ и ИБС начали использовать «функциональные продукты», обогащенные эфирами РС [10]. Как отмечено выше, обычно РС плохо всасываются в кишечнике: если абсорбция ХС составляет 20–80%, то ситостерина — 1,5–5% [27]. В норме при концентрации ХС в сыворотке крови около 200 мг/дл уровень β -ситостерина составляет 0,3–1,7 мг/дл. Потребление повышенных количеств РС приводит к снижению уровня алиментарной ГХС и проявлений экспериментального АТ [7, 32]. Было продемонстрировано ХС-снижающее действие РС в клиническом исследовании людей с ГХС [29], выявлено, что прием β -ситостерина в количестве 3 г/сут снижает уровень ХС на 10% [23, 24]. Уточнено, что РС конкурируют с ХС за «место» в мицеллах. Содержащие стерин мицеллы транспортируются из просвета кишечника внутрь клетки, где при участии ацетилхолестерин-ацилтрансферазы ХС эстерифицируется и включается в формирование хиломикронов с дальнейшей их секрецией в лимфу и кровь [25]. Абсорбция ХС и РС происходит с участием белка — Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NPCIL1) [17]. Не вошедшие в состав мицелл молекулы ЭХС и РС транспортируются обратно в просвет кишечника с участием «стеринового насоса», содержащего белки ABCG5 и ABCG8, и выводятся с кишечным содержимым [35]. Ингибируя всасывание экзогенного и эндогенного ХС, РС уменьшают его поступление в гепатоциты. Несмотря на ответное увеличение синтеза ХС и захвата частиц ЛПНП, в итоге общее содержание ХС и ХС ЛПНП снижается на 10–15%, что приводит к снижению риска возникновения ИБС на 20–50% [28]. Риск при исполь-

зовании «функциональных продуктов» заключается в том, что среди их потребителей могут быть лица с семейной β -ситостеринемией, то есть с генетическим дефектом белков — транспортеров стерина ABCG5 и ABCG8 [20], повышенной абсорбцией РС в кишечнике, их накоплением в крови и тканях и риском преждевременного развития АТ [33, 34]. При β -ситостеринемии угнетена активность изоформы CYP 7A цитохрома P450, ряда печеночных ферментов, что приводит к снижению синтеза желчных кислот из ХС и повышению уровня ХС в крови. Гиперабсорбция РС у гомозиготов может способствовать развитию АТ, ИБС, но у гетерозиготов такой опасности нет. Считают [19], что подозрение на генетически обусловленную фитостеринемию должно возникать в тех случаях, когда при лечении колестирамином уровень ХС снижается в меньшей степени, чем обычно. Отмечается ассоциация повышенного уровня суммарных стерина (ХС + РС) с клиническими проявлениями ИБС [22]. У пациентов с семейным анамнезом по ИБС, перенесенным аортокоронарным шунтированием выявлено [31] повышенное содержание в крови кампестерина и ситостерина, что авторы объясняли повышенной абсорбцией в кишечнике всех стерина. Показано, что повышение уровня β -ситостерина в плазме крови удваивает риск возникновения эпизодов ИБС [18]. РС определяют в атероматозных бляшках, что свидетельствует об их участии в атерогенезе [30], а также в сухожильных ксантомах, хотя там, как мы отметили, преобладает ХС [33, 34]. То, что РС обладают атерогенным потенциалом, не удивительно, поскольку они имеют прочную углеводородную молекулярную структуру ХС. Но реальную опасность они представляют только при высоком уровне всасывания в кишечнике, отложении в тканях, то есть при наличии семейной β -ситостеринемии. У пациентов с наследственной β -ситостеринемией рекомендуется проводить раннюю агрессивную профилактику и лечение АТ с помощью ионообменных смол, эзетимиба (он ингибирует абсорбцию в кишечнике всех стерина, в том числе РС), плазменного и ЛПНП-афереза, хирургического анастомоза тонкого кишечника. При отсутствии наследственной β -ситостеринемии потребление продуктов, обогащенных эфирами РС, безопасно относительно развития АТ-повреждений [26]. Считается [23], что для адекватного снижения абсорбции ХС в кишечнике и уровня ХС в сыворотке крови доза РС должна составлять в среднем 2 г/сут.

ВЫВОДЫ

Определяющее значение для развития воспаления — гранулематоза вокруг депозитов ХС как эндогенных инородных тел, имеет присущая ХС, ХСТ, витамину D, РС (β -ситостерину, кампестерину, стигмастерину) прочная циклическая углеводородная структура ЦППГФ, не расщепляющаяся в лизосомах макрофагов. РС у здорового человека не вызывают АТ, поскольку всасываются в минимальных количествах, но они проявляют свою атерогенность

у пациентов с семейной β -ситостеринемией, когда всасываются и откладываются в тканях в повышенных количествах. Если среди людей, получающих «функциональное питание», включающее эфиры РС, окажутся пациенты с этой генетической патологией, у них будет ускоренно прогрессировать АТ. Атерогенное действие оказывают витамины D₂ и D₃ — производные соответственно эргостерина и 7-ДГХС. Кроме этого действия, они вызывают некрозы мышц сосудистой стенки, ее кальциноз. Выраженное воздействие на сосудистую стенку оказывает эргостерин.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Давыдовский И.В.** (1958) Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 2. Медгиз, Москва, 689 с.
2. **Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.** (2001) Основы патохимии. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 688 с.
3. **Иллиорт Д.Р., Коннор У.И.** (1985) Нарушения липидного обмена. В кн.: Эндокринология и метаболизм: Пер. с англ. Под ред. Ф. Фелинга, Д.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. Медицина, Москва, с. 309.
4. **Кольман Я., Рем К.Г.** (2000) Наглядная биохимия: Пер. с англ. Мир, Москва, 419 с.
5. **Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.** (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
6. **Марри Р. и др.** (2004) Биохимия человека. Т. 1. Мир, Москва, 381 с.
7. **Мясников А.Л.** (1965) Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Медгиз, Москва, 640 с.
8. **Николаев А.Я.** (2007) Биологическая химия. Медицинское информационное агентство, Москва, 568 с.
9. **Ожирение и нарушения липидного обмена** (2010) Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен; пер. с англ. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Рид Элсивер, Москва, 264 с.
10. **Перова Н.В., Хучиева М.А.** (2011) Растительные стерин и станола в профилактике болезней системы кровообращения. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология, 1: 64–69.
11. **Поликар А., Бесси М.** (1970) Элементы патологии клетки. Мир, Москва, 348 с.
12. **Струков А.И., Кауфман О.Я.** (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.
13. **Хмельницкий О.К., Ступина А.С.** (1989) Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. Медицина, Москва, 248 с.
14. **Холодова Ю.Д., Чаяло П.П.** (1990) Липопротеины крови. Наукова думка, Киев, 208 с.
15. **Фаллер Д.М., Шилде Д.** (2006) Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей. Пер. с англ. Издательство БИНОМ, Москва, С.40.
16. **Adams D.O.** (1983) The Biology of the granuloma. Pathology of granuloma. Ed. H. Joachim. New York, p. 1–20.
17. **Altmann S.W., Davis J.H.R., Zhu L.J. et al.** (2004) Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science, 303: 881–888.
18. **Assman G., Gullen P.** (2003) Elevation of plasma sitosterol concentration is associated with an increased risk for coronary events in the PROCAM study. Suppl. IV. Circ., 108: 730.
19. **Belamarich P.F., Deckelbaum R.J., Starc C.J. et al.** (1990) Response to diet and cholestyramine in patient with sitosterolemia. Pediatrics, 86: 977–981.
20. **Berge K.E., von Bergmann K., Lutjohann D. et al.** (2002) Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. J. Lipid Res., 43: 486–494.

РОЛЬ ВУГЛЕВОДНЕВОЇ СТРУКТУРИ СТЕРИНІВ У РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ІНШИХ УРАЖЕНЬ

В.К. Казимирко, І.О. Демковець

Резюме. Наведена інформація свідчить, що атерогенність холестерину, холестеранолу, вітаміну D і рослинних стеринів (β -ситостерину, кампестерину, стигмастерину) зумовлює їх міцна, незруйнована в лізосомах макрофагів вуглеводнева структура.

Ключові слова: атеросклероз, стерини, холестерин, рослинні стерини, структура циклопентанпергідрофенантрени.

THE ROLE HYDROCARBON STRUCTURE OF STERINES IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND OTHER DEFEATS

V.K. Kazymyrko, I.A. Demkovets

Summary. The above information shows that the atherogenicity of cholesterol, cholestanol, vitamin D and plant sterols (β -sitosterol, campesterol, stigmasterol) causes them to be a strong hydrocarbon structure that is indestructible in lysosomes of macrophages.

Key words: atherosclerosis, sterols, cholesterol, plant sterols, structure of cyclopentanperhydrophenanthrene.

Адрес для переписки:

Казимирко Віталій Казимирович
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

21. Epstein W.L. (1980) Foreign body granulomas. In: Basic and clinical aspects of granulomatous diseases. Ed. D.L. Boros, T. Yochida. New York, p. 133–148.

22. Glueck C.J., Speirs J., Tracy T. et al. (1991) Relationships of serum plant sterols (phytosterols and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature CHD in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism*, 40: 842–848.

23. Grundy S.M. (2005) Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am. J. Cardiol.*, 96(1A): 47D–50D.

24. Grundy S.M., Mok H.Y. (1976) Effect of low dose phytosterols on cholesterol absorption in man. In: Greten H (Ed.). *Lipoprotein Metabolism*. Springer-Verlag. Berlin, p. 112–118.

25. Igel M., Giesa U., Lutjohann D., von Bergmann K. (2003) Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *J. Lipid Res.*, 44(3): 533–538.

26. Katan M.B., Grundy S.M., Jones P. et al. (2003) Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin. Proc.*, 78: 965–978.

27. Kritchevsky D. (1997) Phytosterols. In: D. Kritchevsky, Bonfield C. (eds). *Dietary Fiber in Health and Disease*. Plenum Press New York, NY, p. 235–243.

28. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. (1994) By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*, 308: 367–372.

29. Lees A.M., Mok H.Y., Lees R.S. et al. (1977) Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis*, 28: 325–328.

30. Mellies M.J., Ishikawa T.T., Glueck C.J. (1976) Phytosterols in aortic Tissue in adults and infants. *J. Lab. Clin. Med.*, 88: 914–921.

31. Patel M.D., Thompson P.D. (2006) Phytosterols and vascular disease. *Review. Atherosclerosis*, 186: 12–19.

32. Sugano M.F., Kamo I., Ikeda I. et al. (1976) Lipid-lowering activity of fitostanols in rats. *Atherosclerosis*, 24: 301–309.

33. Salen G., Horak I., Rothkopf M. et al. (1985) Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis. *J. Lipid Res.*, 26: 1126–1133.

34. Salen G., Shefer S., Nguyen L. et al. (1992) Sitosterolemia. *J. Lipid Res.*, 33: 945–955.

35. Von Bergmann K., Sudhop T., Lutjohann D. (2005) Cholesterol and plant sterols absorption: recent insights. *Am. J. Cardiol.*, 96(1A): 10D.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Выявлена новая опасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

По материалам www.sciencedaily.com

Специалисты Клиники Майо (Mayo clinic), США, выяснили, что НПВП могут привести к сердечно-мускульному приступу или инсульту. В исследовании ученые опирались на данные 56 тыс. взрослых людей с повышенным артериальным давлением, в течение длительного времени принимавших лекарственные средства данной группы. У 1 из 330 человек, применявших ибупрофен, в течение 4 нед отмечен сердечный приступ или инсульт. В свою очередь, у целекоксиба зафиксирована самая высокая частота тяжелых побочных реакций — инфаркт у 1 из 105 пациентов. Полный отчет об их работе опубликован в журнале «British Journal of Clinical Pharmacology».

Удивительно, но чем более новым был НПВП, тем чаще фиксировали данные о тяжелых побочных реакциях. Так, целекоксиб является селективным ингибитором фермента циклооксигеназы-2, участву-

ющего в синтезе простагландинов. Считалось, что данное лекарственное средство обладает минимальным количеством возможных побочных явлений и не повышает риск развития язвы желудка. В свою очередь, более старые неселективные ингибиторы циклооксигеназы (диклофенак, ибупрофен, мефенаминовая кислота) серьезно снижают защитные функции слизистой оболочки желудка, что при длительном применении может привести к возникновению язв.

Сердечный приступ или инсульт произошел у 1 из 245, применявших диклофенак. А самым безопасным оказался наиболее старый препарат из представленных в выборке — мефенаминовая кислота: инсульт или сердечный приступ случился у 1 из 394 пациентов.

Ранее было известно, что вследствие применения ибупрофена у мужчин возможно бесплодие, также он негативно влияет на фертильность плода женского пола при его применении в I триместр беременности.