МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ВЫВЕДЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ ТКАНЕЙ. ВОЗМОЖНОСТЬ АКТИВАЦИИ ЕЕ КЛЮЧЕВЫХ ЗВЕНЬЕВ

Н.В. Перова, И.Н. Озерова, В.А. Метельская

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Метаболическая система выведения холестерина из тканей. Возможность активации ее ключевых звеньев

Н.В. Перова, И.Н. Озерова, В.А. Метельская

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Рассматриваются вопросы метаболизма липидов. Подробно представлены пути трансформации холестерина, описаны белки, регулирующие его транспорт. Особое внимание уделено роли липопротеидов высокой плотности, осуществляющих обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей. Обсуждаются возможности фармакологической активации этой системы с целью предупреждения и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: липопротеиды высокой плотности, ацил-КоА:холестерин ацилтрансфераза, лецитин-холестерин ацилтрансфераза, белки-переносчики, скавенджер-рецептор, аторвастатин.

РФК 2006; 2: 49-56

Metabolic system of cholesterol elimination from tissues. Possibility of activation its key parts.

N.V. Perova, I.N. Ozerova, V.A. Metelskaya

State Research Center of Preventive Medicine, Roszdrav, Moscow

Lipid metabolism issues are reviewed. Ways of cholesterol transformation are represented thoroughly; proteins regulating its transportation are described. Important place takes the role of high density lipoproteins in backward transportation of cholesterol from peripheral tissues. Possibilities of pharmacological activation of this system, aimed at prevention and treatment of atherosclerosis are discussed.

Key words: high density lipoproteins, acyl-KoA: cholesterol acyltransferase, lecithin-cholesterol acyltransferase, proteins-carriers, scavenger-receptor, atorvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 2: 49-56

В обширных международных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых длительных клинических исследованиях гиполипидемических препаратов было доказано снижение частоты появления первых острых коронарных эпизодов и смертности, как от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и общей смертности. Это достигается снижением уровня в плазме крови холестерина (ХС), преимущественно за счёт ХС, входящего в состав липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Частицы ЛПНП являются продуктом метаболических превращений липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), которые синтезируются в печени и секретируются в кровоток (см. рисунок). Здесь под действием липолитических ферментов (периферическая липопротеидлипаза, печеночная липаза) ЛОНП теряют большую часть триглицеридов (ТГ), превращаются в липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) и ЛПНП. В состав частиц всех этих классов липопротеидов входит один и тот же структурный белок

– аполипопротеин (апо) В-100. С участием белка-переносчика эфиров ХС (БПЭХС) апо В-содержащие и первоначально несущие ТГ липопротеидные частицы обогащаются эфирами ХС, становясь в кровотоке основными транспортёрами ХС в периферические ткани, в том числе в интиму артериальной стенки. В связи с этой способностью ЛПНП транспортирующие около 75% всего ХС плазмы крови, часто называют основным атерогенным классом липопротеидов плазмы крови человека. Избыток в крови ЛПНП и/или наличие их физико-химически модифицированных форм способствует захвату этих липопротеидов клетками, прежде всего макрофагами, накоплению в последних эфиров ХС и развитию атеросклеротического повреждения артериальной стенки.

Другая атерогенная система транспорта в ткани ХС, абсорбированного эпителиальными клетками кишечника из его просвета, представлена липопротеидами, основным апобелком которых является апо В-48 (см. рис.). В энтероцитах тонкого кишечника синтезируются самые крупные и богатые триглицеридами липопротеиды – хиломикроны. В их состав входит ХС, преимущественно в виде эфиров, который поступил в кишечник в пищей и с желчью из печени. Хиломикроны из энтероцитов попадают сначала в лимфатическую, а потом в кровеносную систему. Здесь в капиллярах они подвергаются липопротеидлиполизу, в процессе которого часть ТГ распадается, а частицы липопротеидов становятся меньше; они называются остатками, или ремнантами хиломикронов. Эти частицы, с одной стороны, могут взаимодействовать с рецепторными структурами печени и захватываться ею, а с другой - проникать в артериальную стенку и способствовать накоплению в ней ХС и его эфиров как компонентов атероматозной бляшки.

Фрагменты поверхностного слоя липопротеидов, обогащенных ТГ и содержащих апоВ-100 и апоВ-48, состоят преимущественно из молекул фосфолипидов (ФЛ); с участием белка, переносящего ФЛ, они отделяются и вместе с апобелками группы А (апо AI, апо AII) образуют дискообразные частицы пре-бета липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Избыток XC, синтезированного в периферических тканях или доставленного сюда апо В-содержащими липопротеидами, удаляется из тканей системой так называемого обратного транспорта XC, которая переносит его в печень, где XC или реутилизируется на построение липопротеидных частиц, или используется для синтеза желчных кислот, которые выводятся с желчью в кишечник [1].

Обратно пропорциональная зависимость между риском ССЗ и уровнем ХС, входящего в состав ЛПВП, которые осуществляют транспорт ХС из периферических тканей, в том числе из артериальной стенки в

печень, позволила называть ЛПВП антиатерогенным классом липопротеидов. К настоящему времени накопились экспериментальные и клинические данные, которые составляют фундаментальный метаболический базис способности ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС. Более того, наряду с широким применением гиполипидемической терапии для коррекции повышенного уровня липопротеидов атерогенных классов в последние годы резко возрос интерес исследователей к изучению способности известных гиполипидемических лекарственных препаратов влиять на отдельные звенья метаболических процессов обратного транспорта ХС, а также к поиску и созданию новых препаратов, селективно активирующих ключевые этапы процесса выведения ХС из организма.

Система обратного транспорта холестерина

Организм человека, как и любого млекопитающего, не имеет ферментов, катаболизирующих XC во внепеченочных тканях. Синтезированный во внепеченочных тканях или принесенный сюда апо B-содержащими липопротеидами XC, удаляется из тканей в печень многокомпонентной системой обратного транспорта XC, активность которой зависит от слаженной работы ее отдельных этапов. Ниже кратко рассмотрены ключевые звенья этой системы.

Ацил-КоА: холестерин ацилтрансфераза (АХАТ)

Избыток XC в клетке «запасается» в виде эфиров ХС, образование которых катализируется ферментом АХАТ. При сниженной активности АХАТ абсорбция XC, например, эпителиальными клетками кишечника, и его эстерификация в клетках, в частности в печени, нарушаются [2]. Экспериментально было показано, что накопление эфиров ХС в макрофагах значительно меньше у животных с дефектом гена АХАТ и более низкой активностью этого фермента, чем в контроле. Инкубация ингибитора АХАТ Авасимиба с культивируемыми макрофагами человека приводила к уменьшению связывания ЛПНП с их рецепторами, уменьшению образования эфиров ХС и увеличению выхода свободного ХС из клеток в среду [3]. Поскольку АХАТ является ключевым ферментом, который катализирует внутриклеточную эстерификацию ХС, можно ожидать, что его ингибирование должно вести к замедлению атерогенеза [2]. У кроликов с помощью атерогенной диеты индуцировали экспериментальный атеросклероз и изучали потенциальный эффект Авасимиба на его регрессию. Одну группу животных лечили Авасимибом (10мг/кг), другую – симвастатином (2.5 мг/кг), третью – обоими препаратами, а четвертая группа была контрольной [4]. Симвастатин снизил содержание XC в аорте кроликов на 32%, Авасимиб – на 26%. Комбинация препаратов привела к снижению XC в грудной аорте на 50%. При этом количество макрофагов в аорте снизилось на 73% [4].

При направленном поиске ингибиторов АХАТ с целью их использования для коррекции активности этого фермента было показано, что лекарственный препарат Тамоксифен, используемый в профилактике и лечении рака молочной железы, снижает уровень ХС плазмы крови и изменяет содержание ЛПВП [5]. Механизм атеропротективного действия Тамоксифена был исследован на экспериментальных животных и методами молекулярного моделирования. Последний подход позволил выявить, что структура этого препарата гомологична структуре ингибитора АХАТ - вещества 58-035 [2]. Тамоксифен вызывает образование тканевого фактора роста-бета (TGF-β), а тот, в свою очередь, активирует так называемый АТФ-зависимый кассетный транспортёр (АВСА1), ответственный за выход ХС из клетки.

Таким образом, замедление развития атеросклероза под действием Тамоксифена может быть обусловлено угнетением активности внутриклеточного фермента АХАТ и усилением удаления избытка ХС из клеток. Недавно был обнаружен еще один ингибитор АХАТ — вещество МСС-147, который также увеличивает экспрессию транспортёра АВСА1 и, таким образом, способствует выходу молекул ФЛ и ХС из макрофагов и других клеток [6].

Механизмы перехода XC из клеток в состав ЛПВП

Первым этапом на пути молекул XC из периферических тканей в печень является переход их с клеточных мембран на внеклеточный акцептор - частицы ЛПВП. В составе частицы ЛПВП этот переход XC опосредуется основными её компонентами: ФЛ и апо Al.

Известны два различных механизма удаления XC из клеток к ЛПВП [7]. Фосфолипиды и апо AI в частице ЛПВП действуют как акцепторы молекул XC, которые спонтанно отделяются от особых «плавающих» в мембране липидных участков (рафтов) и диффундируют через водную среду. Этот процесс протекает пассивно, а его скорость определяется градиентом концентрации XC между плазматическими мембранами клеток и поверхностным слоем частиц ЛПВП [8]. В то же время это взаимодействие индуцирует второй механизм — взаимодействие апо AI непосредственно с мембраной клетки для обеспечения оттока XC через процесс «микросолюбилизиции», который является энергозависимым и включает

участие транспортёра АВСА1 [9, 10]. Этот процесс более медленный, но он обеспечивает отток большей массы ХС, включая и тот ХС, который образовался в клетке за счет гидролиза его эфиров при участии АХАТ. Дисфункция транспортёра АВСА1 блокирует апо АІ-зависимый процесс удаления ФЛ и ХС, что проявляется в низком уровне ЛПВП, например, при Танжерской болезни. Способность стимулировать выход ХС и ФЛ из клеток опосредуется рядом аполипопротеинов (АІ, АІІ, АІV, Е, С); при этом апопротеины непосредственно взаимодействуют с мембранными липидами, а не связываются пердварительно со специфическими аполипопротеиновыми рецепторами.

Лецитин-холестерин ацилтрансфераза (ЛХАТ)

Эстерификация вышедших из клеток молекул XC в плазме катализируется ферментом ЛХАТ. В ЛХАТ-реакции остатки жирных кислот из sn-2 позиции фосфатидилхолина (лецитина) переносятся к 3-бета-гидроксильной группе молекулы XC. В результате образуются лизофосфатидилхолин и эфир XC. Как предположил J. Glomset, ЛХАТ реакция играет важную роль в ЛПВП-зависимом транспорте XC из периферических тканей в печень [11]. Генетические дефекты белков — активаторов ЛХАТ, прежде всего апо AI, приводят к дефициту ЛПВП и таким клиническим проявлениям, как помутнение роговицы, ксантомы, преждевременное развитие атеросклероза артерий [12].

Описан ряд мутаций гена фермента ЛХАТ, сопряжённых с низким уровнем ХС ЛПВП и наличием ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Снижение активности ЛХАТ и антиоксидантного фермента параоксоназы, транспортируемого в составе ЛПВП, может быть несомненным следствием накопления окисленных ФЛ и обогащения частиц ЛПВП сфингомиелином, что ведёт к ускоренному развитию атеросклеротических повреждений артерий у мышей [13].

Повышенная экспрессия гена ЛХАТ человека у трансгенных мышей приводит к образованию у них частиц ЛПВП с нарушенной функцией и к ускоренному развитию алиментарного экспериментального атеросклероза. Однако действие белка, переносящего эфиры ХС, корригирует проатерогенный эффект повышенной экспрессии ЛХАТ [14].

В спектре частиц ЛПВП наибольшей способностью удалять XC из периферических клеток обладают частицы, имеющие пре-бета-подвижность при двухмерном электрофорезе [15]. Такие пре-бета ЛПВП представляют собой дискообразные частицы - вновь синтезированные ЛПВП, которые секретируются печенью и тонким кишечником или образуются в кровотоке

при липопротеидлиполизе ТГ-обогащённых частиц (хиломикронов или ЛОНП) в результате отделения от них фрагментов поверхностного слоя при участии белка-переносчика эфиров ХС и белка- переносчика ФЛ (см. рисунок).

Белок-переносчик эфиров холестерина (БПЭХС)

Белок-переносчик эфиров ХС является ключевым фактором, регулирующим распределение плазменного ХС между ЛПВП и апо В-содержащими липопротеидами. Основной функцией БПЭХС является перенос эфиров ХС из ЛПВП к липопротеидам, обогащенным триглицеридами, в обмен на их ТГ, переходящие на частицы ЛПВП и делающие их субстратом для печёночной липазы. Генетические дефекты БПЭХС, сопряжённые с дефицитом этого белка, проявляются увеличением ХС ЛПВП, апо АІ и отношения подфракций ЛПВП2/ЛПВП3. Данные литературы о влиянии мутаций БПЭХС на риск ИБС весьма противоречивы (см. обзор [2]).

При лечении статинами больных ИБС с гиперлипидемиями выявляется определённый процент больных, резистентных к такой терапии; обычно у них отмечают низкий уровень ХС ЛПВП. Если уровень ХС ЛПВП не повышается при лечении статинами более чем на 10%, может быть применён новый подход. Поскольку показано, что дефицит БПЭХС приводит к значительному увеличению уровня ХС ЛПВП, то фармакологическое ингибирование БПЭХС может стать новой мишенью для нормализации обратного транспорта ХС и торможения развития атеросклероза. Пока только в экспериментах на животных и в исследованиях на небольших группах добровольцев с гиперхолестеринемией показано, что введение ингибитора БПЭХС JTT-705 и снижение активности БПЭХС приводило к повышению ХС ЛПВП на 34% [16]. Механизмом такого снижения активности БПЭХС является увеличение содержания ФЛ и апо АІ в ЛПВП и скорости синтеза ЛПВП.

Недавно был исследован новый ингибитор БПЭХС Торсетрапиб. Показано, что введение Торситрапиба здоровым людям приводит к снижению активности БПЭХС наряду со снижением массы этого белка. Из этих результатов сделан вывод, что под влиянием Торсетрапиба свободный БПЭХС переходит в связанную с ЛПВП форму. При этом уровень ХС ЛПВП увеличивается на 91%, апо AI - на 27%, апо E - на 66 % [17].

В другом исследовании на группе людей со сниженным уровнем ХС ЛПВП (≤41 мг/дл) одна из подгрупп получала комбинацию Торсетрапиба с аторвастатином [18]. И в этой подгруппе увеличение ХС ЛПВП достигло 61%, тогда как монотерапия Торсет-

рапибом (120 мг/день, 4 нед) привела к увеличению ХС ЛПВП лишь на 46%.

Белок-переносчик фосфолипидов (БПФЛ)

Белок-переносчик ФЛ — это многофункциональный связанный с ЛПВП липид-переносящий белок. Его основная функция заключается в переносе поверхностных ремнантов, образующихся при липолизе богатых ТГ липопротеидов, на ЛПВП; тем самым он участвует в детерминации уровня ЛПВП. Кроме того, БПФЛ модулирует размер и состав частиц ЛПВП, генерирует образование пре-бета ЛПВП и стимулирует выход ХС и ФЛ из клеточных мембран.

Изучение роли БПФЛ в удалении ХС из клеток было проведено, в основном, на клеточных культурах. Инкубация фибробластов, нагруженных меченым тритием ХС, с БПФЛ усиливала выход ХС из клеток на ЛПВП. Этот процесс осуществляется с участием транспортёра АВСА1, с которым связываются БПФЛ и апо AI [19]. БПФЛ может способствовать выходу клеточного ХС и непрямым механизмом, увеличивая концентрацию в плазме крови пре-бета ЛПВП. Так, плазма крови лиц с резистентностью тканей к инсулину имеет нормальную способность индуцировать выход ХС из клеток благодаря высокой активности БПФЛ и повышенному образованию пре-бета-ЛПВП [20]. Интересно, что избыточная экспрессия гена БПФЛ у мышей, получавших атерогенную диету, была сопряжена с высоким уровнем в плазме крови ХС ЛОНП, ХС ЛПНП и сниженным уровнем ХС ЛПВП; однако несмотря на это, риск развития атеросклероза не возрастал [21]. Генетически обусловленный дефицит БПФЛ влияет на ХС ЛПВП различно в зависимости от генетических особенностей других белков, вовлечённых в транспорт ХС, особенно апо В и апо Е.

SR-B1-скавенджер-рецептор

В последние годы появилось много работ о значении так называемого скавенджер-рецептора (рецептора-уборщика "мусора") класса В типа 1 в метаболизме ЛПВП. Скавенджер-рецептор В1 (SR-B1) опосредует селективный захват эфиров ХС из частиц ЛПВП в клетки печени и других органов, где нужен ХС. Печеночная липаза участвует в захвате эфиров ХС из апо АІ-содержащих частиц ЛПВП посредством SR-B1 печени [22].

SR-B1 очень активен, например, в надпочечниках [23], где XC используется для синтеза стероидных гормонов. У мышей с неэкспрессированным – «выбитым» геном апо Al резко снижен уровень XC ЛПВП, уменьшены запасы XC в надпочечниках и нарушен синтез кортикостероидов [23].

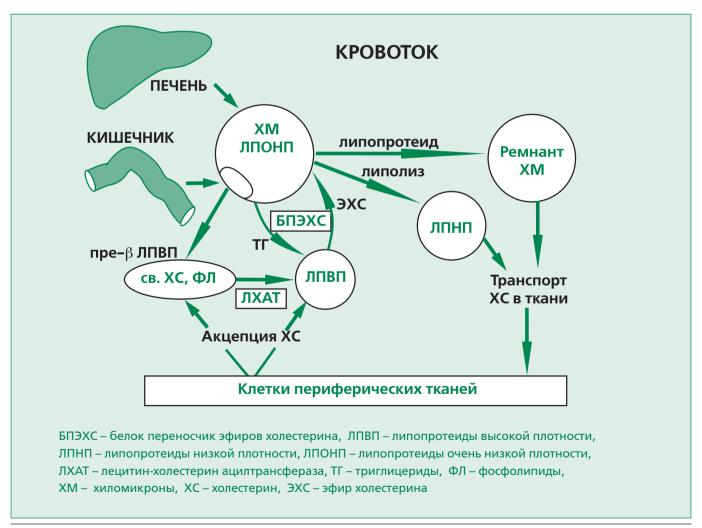
Пути транспорта ХС в печень

После акцепции с мембран свободного XC дисковидными частицами пре-бета ЛПВП и его эстерификации с участием фермента ЛХАТ образуются эфиры XC, которые накапливаются в ядре частиц ЛПВП, вследствие чего частицы становятся сферическими. Эти частицы осуществляют обратный транспорт XC в печень разными путями.

- 1. Когда частицы ЛПВП достигают значительных размеров и в них располагается несколько молекул апо Е, то эти частицы могут удаляться из кровотока вследствие взаимодействия с печеночными ЛПНП (апо В, Е)-рецепторами.
- 2. ЛПВП могут присоединяться к поверхности печеночных клеток посредством рецептора, родственного скавенджер-рецепторам SR-BI с последующим селективным захватом молекул XC и эфиров XC без расщепления белков ЛПВП [22].
- 3. У человека эфиры XC могут переноситься из ЛПВП к обогащенным триглицеридами липопротеидам при участии БПЭХС в обмен на ТГ, после чего обогащённые эфирами XC остатки богатых ТГ липопротеидов захватываются клетками печени с участием ЛПНП (апоВ, Е)-рецепторов и/или белка, родственного ЛПНП-рецептору, в этом процессе участвуют и протеогликаны клеток печени.

Таким образом, антиатерогенный эффект может быть обусловлен рядом свойств ЛПВП: опосредованием обратного транспорта ХС, антиоксидантным эффектом, способностью ингибировать агрегацию атерогенных липопротеидов. Нарушение ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС играет немаловажную роль в детерминации высокой атерогенности таких состояний, как инсулинорезистентность и метаболический синдром. Низкий уровень в крови ХС ЛПВП является одной из причин дисфункции эндоте-

Рис. Схема метаболических связей между липопротеидами низких плотностей, осуществляющих транспорт холестерина в ткани из кишечника (начиная с хиломикронов) и печени (начиная с липопротеидов очень низкой плотности) и обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей.



лия, приводящей к нарушенной релаксации сосудистой стенки. ЛПВП восстанавливают эндотелийзависимую вазодилатацию прямой стимуляцией эндотелиальной синтазы окиси азота (NO—синтазы) и увеличением продукции окиси азота. Более того, ЛПВП защищает клетки эндотелия от апоптотической гибели [1].

Таким образом, кроме клеточных рецепторов к апобелкам липопротеидов в организме человека активно функционирует система белков, регулирующих метаболизм и транспорт ХС (АХАТ, ЛХАТ, транспортёр АВСА1, БПЭХС, БПФЛ и скавенджер-рецептор SR-В1). Имеются веские основания полагать, что именно эти белки и являются теми мишенями, через активирование или ингибирование которых можно влиять на атерогенные свойства липопротеидов.

Действительно, было показано, что ингибирование AXAT снижает абсорбцию XC, уровень XC в плазме крови, эстерификацию ХС в аорте. При комбинации со статинами ингибирование АХАТ потенцирует их антиатерогенные свойства, препятствуя отложению эфиров ХС в клетках (макрофагах). В этом отношении большие надежды возлагаются на ингибитор АХАТ Тамоксифен, который стимулирует выход ХС из клеток, опосредованный транспортёром АВСА1. Важна универсальность этого транспортёра ХС из клеток как сосудистой стенки в кровоток (к ЛПВП), так и из энтероцитов в просвет кишечника. Ингибитор БПЭХС Торсетрапиб повышает уровень ХС ЛПВП на 50-100%. Возможность увеличивать скорость обратного транспорта ХС путём использования для лечения нового класса медикаментозных препаратов, регулирующих активность этого процесса, наряду с использованием гиполипидемических средств, может открыть новую эру в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Параметры ЛПВП-опосредованного обратного транспорта ХС при краткосрочном лечении больных ИБС с гиперлипидемией аторвастатином (Тулип, ЛЕК, Словения)

Во многих крупномасштабных клинических многоцентровых рандомизированных исследованиях было показано, что повышение уровня в плазме крови ХС ЛПВП при лечении различными гиполипидемическими препаратами сопряжено со снижением риска развития и острых осложнений ИБС и других атеросклеротических ССЗ. Это объясняется повышением ЛПВП-зависимого транспорта ХС из артериальной стенки вследствие увеличения количества частиц ЛПВП в плазме крови. Однако представленные в настоящем обзоре материалы о системе регуляторных белков и о разных путях обратного транспорта ХС в печень свидетельствуют о том, что уровень ХС ЛПВП

не является единственным показателем активности этого процесса, который может изменяться по-разному при лечении различными препаратами.

Так, хорошо известная высокая эффективность аторвастатина по снижению риска смертельных и несмертельных клинических эпизодов ИБС и других атеросклеротических ССЗ и невысокая его способность повышать ХС ЛПВП, показанная во многих исследованиях [24], не соответствует общепринятому представлению о том, что, чем выше поднимается уровень ХС ЛПВП под влиянием лечения, тем эффективнее противоатеросклеротическая активность препарата.

Можно предложить несколько механизмов действия аторвастатина на ЛПВП-зависимый обратный транспорт ХС на примере детального исследования состава частиц ЛПВП и их способности в условиях in vitro на модели периферических клеток акцептировать меченый тритием ХС из предварительно нагруженных им клеток в клеточной культуре.

В недавнем 6-недельном исследовании по изучению эффективности и безопасности генерика аторвастатина Тулипа (ЛЕК, Словения), в подгруппе из 45 человек, подобранных по полу, возрасту и уровень ХС ЛПНП, был проведен анализ не только уровня атерогенных и неатерогенных липопротеидов по количеству входящего в них ХС, но и ряда параметров состава частиц ЛПВП и их способности акцептировать ХС из клеток в культуре.

Было обнаружено, что при значительном снижении в сыворотке крови уровня общего ХС и ХС ЛПНП

Таблица. Динамика показателей спектра липопротеидов и ЛПВП-зависимого обратного транспорта холестерина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией Тулипом (М±m)

Показатель,	Тулип (n=45) T ₀	Тулип (n=45) T ₂
мг/дл	исходно	через 6 нед
XC	274 ± 5.8	189 ± 4.3**
хс лнп	193 ± 5.6	115 ± 3.8**
TF	146 ± 14.0	110 ± 8.2**
ХС ЛВП	51.4 ± 1.38	52.3 ± 1.31
ФЛ ЛВП	135 ± 2.9	132 ± 2.7
Aпо Al	141 ± 2.9	140 ± 3.2
ХС ЛВП/ФЛ ЛВП	0.381 ± 0.009	0.399 ± 0.012*
ХС ЛВП/Апо АІ	0.363 ± 0.009	0.376 ± 0.009
ХС-акцепция, %	23.0 ± 0.79	24.6 ± 0.72#

*p<0.05; **p<0.001; # 0.05<p<0.1 по сравнению с исходным значением (T_0)

на 31% и 40%, соответственно, а также ТГ на 25% содержание ХС ЛПВП не изменилось. Более того, не изменилось и содержание ФЛ и апо АІ, входящих в состав ЛПВП (см. таблицу). Означает ли это, что Тулип действует только на прямой транспорт ХС, снижая его синтез в печени и повышая захват ЛПНП печёночными клетками?

Анализ полученных данных показал, что это предположение неверно, поскольку в опытах с культурой клеток преформированной гепатомы линии Нер G2, моделирующей взаимодействие липопротеидов с периферическими клетками, была обнаружена тенденция к увеличению XC-акцепторной способности ЛПВП плазмы крови пациентов, получавших лечение Тулипом. Это было сопряжено с повышением показателя загруженности частиц ЛПВП холестерином в расчёте на ФЛ.

В литературе имеются данные о том, что аторвастатин стимулирует экспрессию SR-B1 mRNA [24]. В

таком случае XC, захваченный из периферических клеток преимущественно пре-бета-ЛПВП и эстерифицированный в ЛХАТ-реакции, покидает частицы ЛПВП селективно, поэтому повышения XC ЛПВП под влиянием Тулипа не наблюдается. Поскольку при лечении аторвастатином активность ЛПНП-рецепторов в печёночных клетках резко возрастает как следствие длительного (14-17 часов) ингибирования ключевого фермента синтеза XC – ГМГ-КоА-редуктазы, то обогащенные эфирами XC липопротеиды низких плотностей активно удаляют их из кровотока в печень, осуществляя финальный этап обратного транспорта XC.

Таким образом, под влиянием аторвастатина молекулы XC попадают в печень ускоренно и, хотя уровень XC ЛПВП в плазме крови не повышается, физиологический многоступенчатый процесс выведения избытка XC из тканей, в том числе из артериальной стенки, активен.

Литература

- 1. Tall AK. An overview of reverse cholesterol transport. Eur Heart J 1998; 19:A31-A35.
- Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. Atherosclerosis 2005; 178: 217-230.
- Rodriguez A, Usher DC. Anti-atherogenic effects of the acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor, avasimibe (CI-1011), in cultured primary human macrophages. Atherosclerosis 2002; 161(1): 45-54.
- Bocan TM, Krause BR, Rosebury WS, et al. The combined effect of inhibition both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression. Atherosclerosis 2001; 157 (1): 97-105.
- de Medina P, Payre BL, Bernard J, et al. Tamoxifen is a potent inhibitor of cholesterol esterification and prevents the formation of foam cells. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 3008 (3): 1165-1173.
- Sugimoto K, Tsujita M, Wu CA, et al. An inhibitor of acyltransferase increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 and thereby enhances the Apo-A1-mediated release of cholesterol from macrophages. Biochim Biophys Acta 2004; 1636 (1): 69-76.
- 7. Yancey PG, Bornick AE, Kellner-Weibel G, et al. Importance of different pathway of cellular cholesterol efflux. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 712-719.
- Mendez AJ. Cholesterol efflux mediated by apolipoproteins is an active cellular process distinct from efflux mediated by passive diffusion. J Lipid Res. 1997; 38: 1807-1821.
- Chambenoit O, Hamon Y, Marguet D, et al. Specific docking of apolipoprotein A1 at the cell surface requires a functional ABCA1 transporter. J Biol Chem. 2001; 276: 9955-9960.
- Drobnik W, Borsukova H, Bottcher A, et al. Apo A1/ABCA1dependent and HDL3-mediated lipid efflux from compositionally distinct cholesterol-based microdomains. Traffic 2002; 3: 268-278.
- 11. Glomset JA. The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. J Lipid Res. 1968; 9: 155-167.
- 12. Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, et al. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein AI gene, apo AI Shinbashi, associated with HDL deficiency, corneal opacities, planar xantomas, and premature coronary artery disease. Atherosclerosis 2004; 172: 39-45.
- Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, et al. Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonaze, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. J Lipid Res. 2002; 43: 477-485.

- Foger B, Chase M, Amar MJ, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional HDLs and reduces aortic atherosclerosis in LCAT transgenic mice. J Biol Chem. 1999; 274 (52): 36912-36920.
- 15. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. J Lipid Res. 1995; 36:211-228.
- Huang Z, Inazu A, Nohara A, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. Clin Sci (Lond) 2002; 103 (6): 587-594.
- 17. Clark RW, Sutfin TA, Ruggerri RB, et al. Raising HDL in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torsetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24: 1-9.
- Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. N Engl J Med. 2004; 350: 1505-1515.
- 19. Oram JF, Wolfbauer G, Vaughan AM, et al. Phospholipid transfer protein interacts with and stabilizes ATP-binding cassette transporter A1 and enhances cholesterol efflux from cells. J Biol Chem. 2003; 278 (52): 52379-52385.
- 20. Dullaart RP, van Tol A. Role of phospholipid transfer protein and prebeta HDL in maintaining cholesterol efflux from Fu5AH cells to plasma from insulin-resistant subjects. Scand J Clin Lab Invest. 2001; 61 (1): 69-74.
- 21. Lie J, De Crom R, van Gent T, et al. Elevation of plasma phospholipid transfer protein increases the risk of atherosclerosis in spite of lowering apolipoprotein B containing lipoproteins. J Lipid Res. 2004; 45 (5): 805-811.
- 22. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996; 271: 518-520.
- 23. Plump AS, Erickson SK, Weng W, et al. Apo AI is required for cholesterol ester accumulation in steriodogenic celles and for normal adrenal steroid production. J Clin Invest.1996; 97: 2660-2671.
- 24. Zhao SP, Wu ZH, Hong SC, et al. Effect of atorvastatin on SR-B1 expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. Clin Chim Acta 2006; 365 (1-2): 119-124.
- 25. Семенова Ю.Э., Марцевич С.Ю., Перова Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности дженерика аторвастатина у больных с гиперлипидемией. Рацион Фармакотерап в Кардиол. 2005; 3: 24-28.