

О ВЕРОЯТНОМ МЕХАНИЗМЕ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОМ ЭФФЕКТЕ ГИПОЛИПОДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС

(обзор литературы с привлечением собственных данных)

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А., Сенаторов Ю.Н., Мальцева И.А.

Тюменский кардиологический центр – филиал Томского НИИ кардиологии СО РАМН

Резюме

В настоящей работе анализируются возможные пути развития гиперхолестеринемии. Обсуждается роль функции клеточной мембраны в обеспечении холестеринового гомеостаза. С позиций структурно-функциональной стабилизации биомембран анализируются гипополипдемический и плейотропные эффекты статинов. Рассматривается связь уровня холестерина крови и прогноз ишемической болезни сердца, которая, по-видимому, в определенной мере носит опосредованный характер.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия, гипополипдемическая терапия, атеросклероз.

В 1913 г. 27-летний Н.Н. Аничков, скармливая кроликам холестерин (ХС), обнаружил развитие у них жировой дистрофии печени, костного мозга и отложение ХС в интима аорты [1]. На этом основании автор разработал холестериновую модель атеросклероза у кроликов. Эксперименты Н.Н. Аничкова положили начало многолетнему биохимическому этапу изучения атеросклероза, итогом которого стало создание липопротеидной теории атеросклероза. Данная концепция развития атеросклероза в настоящее время признана большинством исследователей. За 90-летний период всестороннего изучения атерогенеза наши представления об этом сложном процессе значительно обогатились. На современном уровне наших знаний инфильтрационная теория патогенеза атеросклероза представляется более сложной, чем теория липидной инфильтрации Н.Н. Аничкова. Однако и сегодня кажется вполне правомерной формула: «без холестерина нет атеросклероза». Многочисленные исследования давно продемонстрировали тесную связь уровня ХС крови с заболеваемостью ИБС и смертностью от нее [2]. Это нашло отражение в тезисе: «Снижение концентрации холестерина сыворотки в популяции – крайне важный фактор уменьшения смертности от ишемической болезни сердца».

Каков же механизм повышения ХС в крови? Понятно, что уровень этого стероида в организме определяется сбалансированностью двух полярных по своей физиологической сущности процессов: скорости поступления и интенсивности выведения. Происхождение ХС в организме обусловлено поступлением его с пищей и синтезом, прежде всего, в печени (до 80% всего образующегося в организме) из активной формы уксусной кислоты – ацетилкоэнзима А. Соотношение пищевого и эндогенного ХС составляет примерно 1:3.

Ежедневно с пищей поступает от 200 до 500 мг ХС, в среднем – 300-400 мг. Причем в кишечнике усваи-

вается 30-40% этого липида. Нужно отметить, что пищевой ХС угнетает синтез ХС в печени, т.е. синтез ХС регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Предполагается, что ХС может угнетать синтез редуктазы или индуцировать синтез ферментов, участвующих в ее деградации. В этом случае тормозится восстановление β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту, что незамедлительно сказывается на синтезе ХС в целом [3, 4]. Наличие этих конкурентных взаимоотношений уменьшает вероятность избыточного накопления данного стероида в организме. Этот факт подтверждается результатами пробы с жировой нагрузкой, предложенной в 1983г. J.Patsch [5] и заключающейся в приеме натошак в течение 5 минут 20% сливок из расчета 6,5 г жира на 1м² поверхности тела. За короткое время испытуемый принимает, в среднем, 130 г жира, из них насыщенных – 84 г; ХС – 510 мг. Потребление ХС в этой пробе существенно превосходит среднесуточное количество. Однако при этом не обнаруживается изменение уровня ХС в крови больных ИБС через 3 часа; у части пациентов выявляется тенденция к его увеличению через 6 часов [6,7]. У здоровых людей аналогичная жировая нагрузка сопровождалась снижением концентрации в крови общего ХС и ЛПНП через 3 часа [8]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что поддержание холестеринового гомеостаза обеспечивается тонко регулируемые механизмами его обмена.

Это обстоятельство, очевидно, обусловлено чрезвычайно важной ролью холестерина в жизнедеятельности организма. Прежде всего, необходимо отметить, что холестерин является основным структурно-функциональным компонентом плазматических мембран [9, 10, 11]. Его накопление в биомембранах сопровождается уменьшением процессов диффузии, нарушением электролитного баланса, ферментативной активности, рецепторной чувствительности и

т.д., что, в конечном итоге, определяет уровень функциональной активности клеток, тканей и органов. Изменение липидной структуры имеет чрезвычайно важное значение как в краткосрочных приспособительных реакциях в ответ на постоянно меняющиеся условия существования организма, так и в результате закономерных сдвигов в процессе жизнедеятельности. На этом основании Ю.М. Лопухин с соавт. [12] обосновал и предложил холестериновую гипотезу старения и смерти. Следует также напомнить, что ХС является основным предшественником всех стероидных гормонов в надпочечниках, яичниках, семенниках и плаценте [3].

Вероятный риск развития атеросклероза при потреблении жиров объясняют вовлечением в атерогенез хиломикронов и продуктов их гидролиза – ремнантов («осколков» хиломикронов) [13, 14, 15]. Постпрандиальная гиперлипидемия обусловлена, преимущественно, нарушением обмена триглицеридов, увеличение которых имеет независимое атерогенное значение [16, 17, 18].

Таким образом, наличие очень тонкого механизма поддержания холестеринового гомеостаза ставит под сомнение, по крайней мере, ведущую роль пищевого ХС в развитии гиперхолестеринемии. Этот тезис подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями, свидетельствующими о весьма невысокой гипохолестеринемической эффективности антиатеросклеротической диеты. Так, метаанализ 19 рандомизированных исследований эффективности диетических вмешательств у представителей неорганизованных групп населения показал, что диетические вмешательства, продолжающиеся не менее 6 месяцев, позволяют снизить уровень ХС, в среднем, на 5,3% [19]. На основании изучения у больных ИБС диетических мероприятий за период от 6 месяцев до 6 лет, L.E. Ramsey et al. [20] пришли к следующему заключению: «Результаты использования гипохолестеринемической диеты как первоначального лечебного мероприятия слишком незначительны, чтобы иметь какое либо значение в ведении больных с концентрациями холестерина сыворотки крови более 6,5 ммоль/л...». Убедительные данные, представленные авторами, не оставляют сомнения в достоверности вывода, однако, справедливости ради, слово «лечебного» в данной цитате следует заменить на слово «гипохолестеринемического». Дело в том, что между уровнем ХС в крови и клинической картиной ИБС нельзя выявить четкую связь. В ряде работ показано, что при коронарной болезни сердца обнаруживается как гипер-, так и нормо-, и гипохолестеринемия. Последняя прогностически неблагоприятнее, чем гиперхолестеринемия [21, 22, 23, 24].

Кроме того, анализ крупных контролируемых исследований по оценке эффективности влияния ди-

етических мероприятий на прогноз ИБС продемонстрировал, на первый взгляд, парадоксальные результаты (DART, Lyon Heart Study et al.) [19]. На большом количестве исследуемых было показано, что ограничение в пищевом рационе животных жиров (прежде всего, их насыщенных фракций), холестерина и увеличение употребления жирных сортов рыбы приводило к достоверному снижению, по сравнению с контрольной группой, общей летальности, в среднем на 20-29%, коронарной смерти – на 30%. При этом содержание ХС в крови снижалось не более, чем на 3,5% или оставалось на прежнем уровне. Результаты представленных исследований свидетельствуют о положительном влиянии омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на летальность от коронарных причин без изменения общего ХС плазмы. То есть, было продемонстрировано, что наиболее эффективным, в плане вторичной профилактики ИБС, является не снижение потребления насыщенных жиров и холестерина, а повышение потребления полиненасыщенных жирных кислот [25, 26]. Этот факт нашел отражение в клинических рекомендациях по диете Американской ассоциации сердца, которая содержит советы по употреблению не менее двух порций рыбы в неделю, особенно жирных сортов [27].

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать заключение, что уровень ХС крови мало зависит от поступления его в организм с пищей.

Вполне логично предположить активацию биосинтетических процессов ХС в печени как вероятный механизм развития гиперхолестеринемии. Но этот тезис расходится с привычным и вполне закономерным представлением об угасании биологических процессов с возрастом. Подтверждением этому служат результаты экспериментальных работ, свидетельствующие о снижении активности выработки ХС печенью у стареющих животных [28]. Отсутствие четких представлений о механизмах активации холестерин-синтетических процессов и убедительных его доказательств у человека в период атерогенеза ставят под сомнение вероятность данного фактора как основополагающего в развитии гиперхолестеринемии.

В определенной мере подтверждением сказанному может служить цитата, принадлежащая очень авторитетным ученым – Ю.М. Лопухину, А.И. Арчакову, Ю.А. Владимирову, Э.М. Когану из их капитального труда «Холестериноз» [12]: «Период увлечения ингибиторами биосинтеза холестерина с целью лечения гиперхолестеринемии сменился периодом разочарования. Бесперспективность использования фармакологических воздействий на этот процесс в клинике становится все более очевидной». Вместе с тем, в настоящее время широкое распространение получили гиполипидемические препараты – статины, действие которых основано на ингибировании клю-

чевого фермента синтеза ХС – β -гидрокси, β -метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Чтобы разобраться, насколько слабы позиции цитируемых ученых и так ли далеки они от истины, необходимо напомнить основные этапы механизма гиполипидемического действия статинов. В результате подавления синтеза ХС происходит снижение его содержания в гепатоцитах. Это сопровождается образованием дополнительного количества апо В, Е-рецепторов на плазматических мембранах и увеличение захвата гепатоцитами ЛПНП для обеспечения клеток холестерином, необходимым для образования желчных кислот. В результате происходит снижение уровня ЛПНП и общего ХС крови [3, 29]. Следует отметить, что увеличенный захват ЛПНП из крови гепатоцитами происходит на фоне неполного подавления синтеза ХС в печени. Указанное обстоятельство создает условия для переполнения клеток печени ХС, развития жировой дистрофии печени и печеночной недостаточности. Но, поскольку статины не вызывают подобного отравления, логичны поиски какого-то дополнительного их свойства, обеспечивающего удаление ХС из гепатоцитов. Основным путем утилизации ХС – окисление его в желчные кислоты. Ключевой фермент, лимитирующий эту биохимическую реакцию – 7-альфа-гидроксилаза – является типичным мембранотропным ферментом. Это значит, что он локализуется в липидной фазе плазматической мембраны и активность его зависит от липидного окружения и микровязкости мембраны, ее текучести [12, 30, 31]. Следовательно, эффективная холестериновая разгрузка гепатоцитов возможна лишь при одновременной активации процессов желчегенеза, которая связана с позитивной структурной модификацией мембраны. Поэтому мы вправе ожидать от статинов мембраностабилизирующих свойств.

Сотрудником нашего института А.А. Козловым [32] было показано, что прием больными ИБС ловастатина и симвастатина сопровождается снижением активности перекисного окисления липидов, изменением структурной организации липидного бислоя тромбоцитов, увеличением ее текучести и ростом функционального состояния. Полученные данные в определенной мере подтверждают концепцию мембраностабилизирующего эффекта статинов в механизме холестеринснижающего действия и не только его.

Важной особенностью статинов является тот факт, что многие их эффекты невозможно объяснить только влиянием на липидный обмен. Эти эффекты названы плеiotропными. В ряде обзорных работ [33, 34, 35] проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие нормализующее действие статинов на эндотелиальную дисфункцию за счет экспрессии эндотелиальной NO-синтетазы. Практически у всех статинов выявлено антиишемическое действие,

характеризующееся уменьшением величины депрессии сегмента ST у больных ИБС при физических нагрузках, не сопровождающееся изменением состояния венечных артерий. Показано антитромбогенное действие симвастатина, установлено также улучшение под влиянием данного препарата реологии крови, микроциркуляции. К числу важных плеiotропных свойств ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует отнести противовоспалительные и иммунокорригирующие. Обнаружено также их положительное действие при остеохондрозах, деменции, желчнокаменной болезни, способность стимулировать ангиогенез в ишемизированных тканях и т. д.

Таким образом, статины нельзя рассматривать как исключительно гиполипидемические препараты. Их спектр фармакологического действия гораздо шире и охватывает различные системы организма. Это многообразие клинических эффектов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в ряде случаев, по-видимому, можно объяснить вовлечением в физиологические процессы группы белков семейства Ras/Rho, подвергшихся посттрансляционной модификации продуктами метаболизма мевалоната [36]. Не исключается, однако, что полипотентность статинов реализуется через универсальный акцептор – биологические мембраны, в частности – их липидный бислой, контролируемые жизненно-важные функции клеток и, следовательно, организма в целом. Изложенное дает основание предполагать, что ядром холестеринснижающей функции статинов является сочетание подавления активности ключевого фермента синтеза ХС со способностью активно удалять ХС из организма вследствие структурной стабилизации биомембран. В то же время, имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие о гепатотоксическом действии статинов, дают основание полагать, что полной нормализации холестеринового метаболизма печени не происходит, и определенные условия для развития жировой дистрофии печени сохраняются [53].

Здесь уместно напомнить, что в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге в 70-х годах было синтезировано около 20 химических соединений – производных дезоксимевалоновой кислоты, угнетающих биосинтез ХС. Одно из них под названием пенфенон (натриевая соль 2-фенил-3-гидрокси-3-метилпентановой кислоты) было даже направлено на клиническое испытание. Однако, эти исследования были свернуты [37]. По-видимому, изолированное ингибирование синтеза ХС без одновременной активации процессов его эвакуации из гепатоцитов представляется малоэффективным или даже токсичным. Следовательно, цитируемое выше высказывание не является абсолютным противоречием истине.

Таким образом, мы подошли к последнему звену,

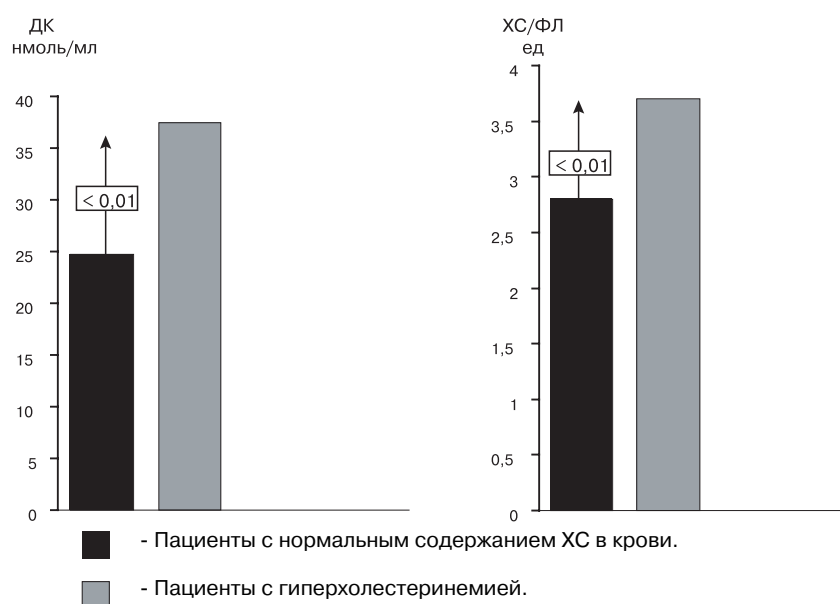


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в крови и величина отношения ХС/ФЛ в эритроцитарной мембране у больных ИБС с различным уровнем холестерина сыворотки.

обеспечивающему холестериновой гомеостаз – утилизации холестерина. По-видимому, имеется достаточно оснований рассматривать его как лабильный, тонко регулируемый и действенный фактор контроля холестеринowego обмена. Так, в экспериментальной работе С.Д.Кlaassen показана хорошая корреляция между высокой скоростью окисления ХС в желчные кислоты и низким его содержанием в крови крыс. А.Г.Nicolan et al. установили снижение у больных атеросклерозом скорости окисления ХС в печени [12].

В определенной мере подтверждением сказанному являются результаты проведенных нами исследований, продемонстрировавших достоверно более высокий уровень в крови у больных ИБС с гиперхолестеринемией диеновых конъюгатов – промежуточных продуктов перекисного окисления липидов. Эти данные согласуются с установленным фактом тесной связи активизации процессов свободнорадикального окисления с атеросклерозом [38]. Как известно, перекисное окисление липидов является мощным фактором дезорганизации клеточной мембраны [30, 39, 40]. О деструктивных процессах в липидном бислое мембраны дает представление величина отношения содержания в ней свободного холестерина к сумме фосфолипидов. Как показано на рис. 1, у больных ИБС с гиперхолестеринемией этот показатель в эритроцитарной мембране существенно выше, что свидетельствует об увеличении микровязкости мембраны и снижении ее функционального потенциала [12, 41].

Представленные факты позволяют выстроить следующую гипотетическую последовательность собы-

тий: активация свободно-радикального окисления и других факторов, оказывающих дезорганизующее влияние на клеточные мембраны, ведут к дестабилизации ее липидного бислоя, что, в свою очередь, вызывает затруднение эвакуации ХС из печени в результате уменьшения его окисления в желчные кислоты. Перегрузка гепатоцитов холестерином сопровождается уменьшением числа рецепторов к липопротеидам, ограничению их захвата из крови и развитием гиперхолестеринемии. Последняя является причиной усиленного поступления ХС в гладкомышечные клетки сосудистой стенки. В соответствии с гипотезой R.Jackson и A.Gotto [41], накопление ХС в биомембране понижает ее жидкость, что резко отражается на всей метаболической активности клетки.

Поддержание оптимальной жидкости мембраны обеспечивается эстерификацией ХС. При исчерпании способности компенсаторного синтеза жирных кислот и эстерификации ХС, активизируется пролиферация гладкомышечных клеток, чтобы утилизировать избыток ХС на построение мембран вновь образующихся клеток. То есть, в процессе атерогенеза еще более нарушается функция клеточных мембран, что сопровождается формированием дополнительных патогенетических факторов развития атеросклероза.

Атерогенная роль рецепторного клеточного аппарата, функция которого также тесно связана со структурно-функциональной организацией липидного бислоя плазматической мембраны, чрезвычайно велика [42]. Так, нарушение липидного обмена может быть обусловлено неэффективным рецептор-опосредованным механизмом метаболизма ремнантов хиломикроннов. В результате активизируется нерепторный эндоцитозный их захват моноцитами-макрофагами с образованием пенных клеток и формированием атером [13]. Вместе с тем, быстрое исчезновение липопротеидов, богатых триглицеридами, из кровотока после жировой нагрузки под влиянием ловастатина является, по мнению M.S.Weintraub et al. [43], результатом увеличения числа рецепторов к ЛПНП, что может быть связано со стабилизацией клеточной мембраны под влиянием ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Исходя из вышеизложенного, логично предположить, что улучшение липидной структуры клеточной мембраны может способствовать нормализации липидного обмена, в частности, снижению уровня ХС

Таблица

Изменение исследуемых показателей под влиянием мембраностабилизирующей терапии

Показатель	Лазеротерапия		р	Лечение мембранопротекторами		р	Имитация лазеротерапии		р
	ХС< 5,2 Моль/л	ХС> 5,22 ммоль/л		ХС <5,2ммоль/л	ХС >5,22ммоль/л		ХС< 5,2 ммоль/л	ХС> 5,22 ммоль/л	
ДК	24,5±2,5	37,1±3,9	<0.001	25,8±4,9	40,5±7,1	<0.001	31,2±6,1	33,6±7,8	нд
	18,7±1,1	18,6±1,3***	нд	29,5±7,3	20,8±1,6***	нд	31,9±9,4	35,8±14,8	нд
ХС/ФЛ	2,66±0,2	3,75±0,3	<0.001	2,46±0,3	3,44±0,3	<0.001	2,5±0,5	2,3±0,6	нд
	2,40±0,2	2,46±0,2***	нд	2,57±0,4	2,43±0,2**	нд	2,33±0,5	2,0±0,6	нд
ХС крови	4,57±0,1	6,24±0,2	<0.001	4,42±0,2	6,52±0,2	<0.001	4,57±0,1	6,34±0,2	<0.001
	5,02±0,1	4,99±0,2***	нд	4,05±0,3	5,1±0,2***	<0.001	4,83±0,3	5,98±0,3	<0.001
ХСЛПНП	2,65±0,1	4,84±0,1	<0.001	3,11±0,2	4,74±0,1	<0.001	2,70±0,1	4,66±0,2	<0.001
	3,14±0,3	3,60±0,1***	нд	2,78±0,2	3,67±0,2***	<0.001	2,94±0,1	4,33±0,3	<0.001
ИА	3,15±0,3	7,21±0,4	<0.001	5,06±0,4	7,66±0,9	<0.001	3,48±0,3	8,94±1,1	<0.001
	4,71±0,8	4,80±0,4***	нд	5,33±0,6	5,39±0,7*	нд	5,1±0,7	7,75±0,8	<0.001
Толерантность к физической нагрузке	65,0±5,1	56,0±4,5	нд	66,6±9,6	70,0±9,2	нд	85,1±11	60,0±12	нд
	81,7±6,3*	69,0±5,1*	нд	75,0±10	87,5±9,8	нд	80,2±13	62,5±18	нд

Примечание: ДК-диеновые конъюгаты, ИА – индекс атерогенности.

крови в результате повышения активности ферментативных систем, обеспечивающих окисление данного стероида в желчные кислоты, и росту чувствительности рецепторов к апо-белкам и «захвату» гепатоцитами липопротеидов низкой плотности из крови.

С целью оценки значения структурной стабилизации клеточной мембраны в нормализации уровня холестерина крови нами были использованы антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства лазерного облучения [44, 45, 46, 47] и комбинации медикаментозных мембранопротекторов, продемонстрированные в ранее проведенных исследованиях [48, 49]. Комбинация медикаментозных мембранопротекторов (ММП) включала лекарственные препараты, действие которых направлено на основные факторы, повреждающие мембрану: антиоксиданты (витамин Е, эмоксипин), ингибитор фосфолипаз (делагил), ингибитор липаз (никотиновая кислота), донатор полиеновых фосфолипаз (эссенциале). Исследовали больных ИБС с нормальным (<5,2 ммоль/л) и повышенным (>5,2 ммоль/л) содержанием ХС в крови.

Лазерное облучение и прием медикаментозных мембранопротекторов сопровождалось падением активности ПОЛ, более выраженным в группе больных с исходно повышенным уровнем ХС. В этой же группе пациентов наблюдалось улучшение физико-химических свойств мембраны эритроцитов, о чем свидетельствует достоверное снижение отношения свободного ХС мембраны к сумме фосфолипидов. В группе больных, где произошли позитивные структурные изменения в строении мембраны наблюдалось достоверное и довольно выраженное снижение уровня общего ХС крови, ХС ЛПНП, индекса атерогенности (табл.). На наш взгляд, весьма наглядно демонстрирует связь содержания ХС в крови с модификацией

клеточной мембраны рис. 2, где показана динамика уровня ХС крови и отношения ФЭА/СФМ в эритроцитарной мембране под влиянием лазерного облучения. Обращает внимание почти зеркальное отражение представленных кривых – изменения носят разнонаправленный характер. Связь между рассматриваемыми параметрами подтверждается наличием тесных корреляционных взаимоотношений. Так, коэффициент корреляции между уровнем ХС в крови и отношением ФЭА/СФМ в эритроцитарной мембране после лазеротерапии составил 0,83.

Таким образом, по предложенной концепции гипохолестеринемический эффект в значительной мере обусловлен структурной стабилизацией биомембран

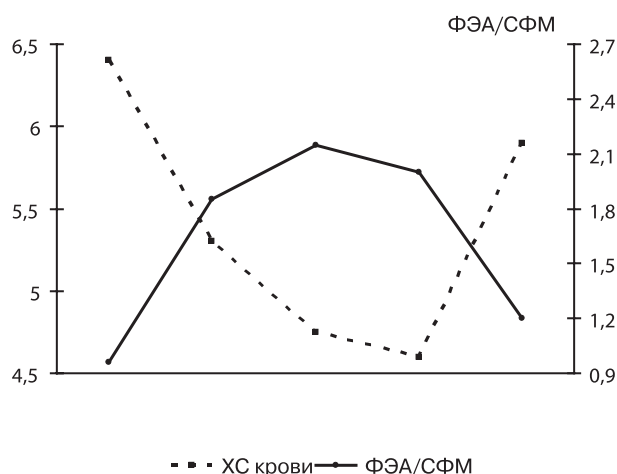


Рис. 2. Динамика уровня ХС крови и величины показателя ФЭА/СФМ эритроцитарной мембраны под влиянием лазерного облучения.

Примечание. И – исходно; К – после окончания 10-дневного курса лазеротерапии. Звездочками обозначены показатели, достоверно отличающиеся от исходных.

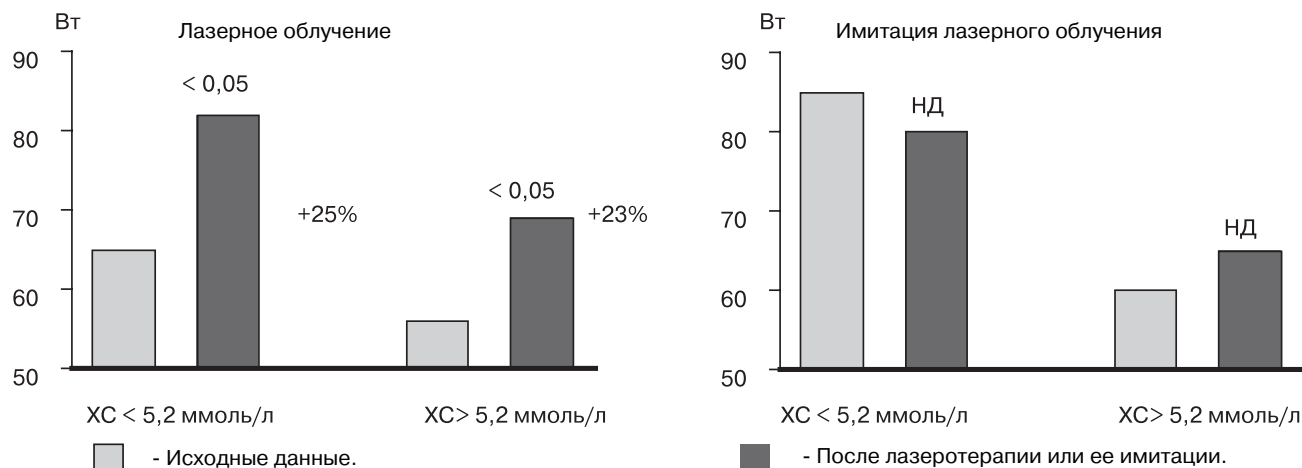


Рис.3. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных ИБС с различным уровнем ХС крови под влиянием лазеротерапии.

и нормализацией холестерина гомеостаза за счет активизации его утилизации – окисления в желчные кислоты.

Хотелось бы обратить внимание еще на один факт. На рис. 3 видно, что мембраностабилизирующая терапия с использованием лазерного облучения сопровождается увеличением толерантности к физической нагрузке как у больных с исходно высоким уровнем ХС в крови и хорошим гипохолестеринемическим эффектом, так и в группе пациентов с нормальным содержанием ХС в крови и отсутствием его изменений в процессе лечения. Подобные результаты, как известно, получены и при изучении статинов, показавших хороший клинико-прогностический эффект при их применении у больных ИБС с исходно нор-

мальным уровнем ХС в крови [50]. Заслуживает внимание также то обстоятельство, что эффективная гипохолестеринемическая терапия с применением клофибрата и ниацина не уменьшала общую смертность у больных с коронарной недостаточностью [51, 52]. Эти факты наводят на мысль о том, что механизм реализации клинического и, вероятно, прогностического эффекта лежит вне холестеринснижающего действия и обусловлен иными причинами, тесно связанными с позитивными сдвигами в структурно-функциональной организации биологических мембран. Другими словами, гипохолестеринемический и клинико-прогностический эффекты в данном случае идут параллельно, опосредованные единым биологическим процессом.

Литература

1. Аничков Н.Н. О патологических процессах, связанных с отложением в органах двоякопреломляющихся жиров / Труды обва русских врачей в С-Петербурге, 1912-1913.
2. Превентивная кардиология. Под ред. Г.И. Косицкого – М., 1987.
3. Климов А.Н., Никуличев Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб, 1995.
4. Tomkins G.M., Sheppard H., Chaikoff J.L. Cholesterol synthesis by liver. III. Its regulation by ingested cholesterol // J. Biol. Chem. - 1953. – vol. 201. – P. 137-141.
5. Patsch JR, Karlin JB, Skolt LW, et al. Inverse relationship between levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipidemia // Proc Nat Acad Sci USA. - 1983. - Vol. 80. - P. 1449-53.
6. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и др. Влияние ловастатина на концентрацию липидов и аполипопротеинов сыворотки крови после алиментарной жировой нагрузки у больных ИБС // Кардиология. - 1993. - №4. - С. 8-10.
7. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Олферьев А.М. и др. Правастатин в коррекции атерогенной экзогенно-индуцированной постпрандиальной гиперлипидемии // Кардиология. - 2002. - №1. - С. 27-32.
8. Оганов Р.Г., Бубнова М.Г. Роль постпрандиальной гиперлипидемии в атерогенезе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №2. - С. 4-10.
9. Сим Э. Биохимия мембран. – М., 1985.
10. Кагава Я. Биомембраны. – М., 1985.
11. Болдырев А.А. Биохимия мембран. – М., 1986. - 111 С.
12. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. и др. Холестериноз. – М., 1983.
13. Zilversmit D.B. Atherogenesis: a postprandial phenomenon // Circulation - 1979. – Vol. 60. – P. 473-484.
14. Slyper A.H. A fresh look at the atherogenic remnant hypothesis // Lancet 1992; - Vol. 340. – P. 289-91.
15. Fielding BA, Callow J, Owen RM, et al. Postprandial lipemia: The origin oia: The origin ostudied by specific dietary fatty intake during sequential meals // Am. J. Clin. Nutr., - 1996. - Vol. 63. - P. 36-41.
16. Carlson L., Bottiger L., Ahfeldt P. Risk factors for myocardial infarction in Stockholm prospective study // Acta med. Scand. - 1997. - vol. 206. - P. 351-360.
17. Mamo JCL. Atherosclerosis as a postprandial disease // Endocr. Metab. - 1995. P. 229-244.
18. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hipercholesterolemia // N. Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 1301-1307.
19. Гиляревский С.Р. Парадоксы диетических подходов к профилактике ишемической болезни сердца // Сердце. - 2002. - №3. - С. 128-134.
20. Ramsay L.E. Br. Med. J. - 1991. - Vol. 303. - P. 953-957.
21. Кухарчук В.В., Тарарек Э.М., Брюхановский В.И. Основные результаты научно-исследовательских работ по направлению «атеросклероз» // Вест. РАМН – 1998. - №2. - С. 19-23.
22. Аронов Д.М., Жидко Н.И., Перова Н.В. и др. Взаимосвязь показателей холестеринтранспортной системы крови с клини-

- ческими проявлениями и выраженностью коронарного атеросклероза // Кардиология.-1995.-№1.-С.39-43.
23. Плавинская С.И., Шестов Д.Б., Плавинский С.Л. и др. Роль общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов высокой плотности в прогнозе ишемической болезни сердца. Анализ результатов проспективного популяционного исследования с использованием компьютерного моделирования // Кардиология.-1997.-№2.-С.55-59.
 24. Качалова Д.В., Грацианский Н.А., Деев А.Д., Нечаев А.С. Впервые возникшая стенокардия, роль липидов липо- и апопротеинов А1 и В для прогноза ишемической болезни сердца // Кардиология. -1990.-№9.-С.44-48.
 25. Cott J.A., Oliver M.F. The low fat/low cholesterol diet is ineffective // Eur. Heart J.- 1997.- vol 18.- P.18-22.
 26. Явелов И. Диета в лечении больных ишемической болезнью сердца: что предпочесть? // Русский мед. жур. – 2000.- №16.- С.1059-1060.
 27. Оганов Р.Г., Киселева Н.Г., Поздняков Ю.М. Десять шагов к здоровому питанию: методическое пособие для врачей семейной и общей практики // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.- 2002.-№1.- С.30-36.
 28. Takeuchi N., Yamamura Y., Katsyana Y. et al. Impairment of feed back control and induction of cholesterol synthesis in rats by ageing – Exp.Gerontol.- 1976.-Vol.11.-P.121-126.
 29. Reihner E., Rudling M., Stahlberg D. et al. Influence of pravastatin, a specific inhibitor of cholesterol // N.Engl J. Med.- 1990.-vol.26.-P.224-228.
 30. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца.- М., 1984.
 31. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран.-Л., 1981.
 32. Козлов А.А. Эффективность ловастатина и симвастатина в коррекции атерогенных дислипидов, нарушений структурно-метаболических свойств тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 1998.
 33. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов // Русский мед. журнал 2001.- №13-14.-С.578-582.
 34. Грацианский Н.А. Статины как противовоспалительные средства // Кардиология.-2001.-№12.-С.14-26.
 35. Добрджгиндзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // Русский мед. журнал.-2001.- №18.-С.758-763.
 36. Затеишиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровне холестерина? // Фарматека.-2003.-№6.-С.39-44.
 37. Рыженков В.Е., Полякова Э.Д., Петрова Л.А. и др. Гиполипидемическая активность и токсичность натриевой соли 2-фенил-3-метил-3-оксипентановой кислоты в условиях хронического эксперимента // Пат. Физиол.-1978.- №4.-С.50-53.
 38. Чепеленко Г.В. Этиология и патогенез атеросклероза: гипотеза образования атероматозной бляшки без общей гиперлипидемии // Международный . мед. ж.- 2001.-№1.-С.18-21.
 39. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Пат.физиол.- 1989.
 40. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда.- М., 1994.
 41. Jackson R.L., Gotto A.M. Hypothesis concerning membrane structure cholesterol and atherosclerosis // Atherosclerosis Rev.-1976.-Vol.1.-P.1-12.
 42. Singers S., Nicolson G. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes//Science.-1972.-Vol.175.-P.720-731.
 43. Weintraub M.S., Eisenberg S., Breslow J.L. Lovastatin reduces postprandial lipoprotein levels in hypercholesterolaemic patients with mild hipertriglyceridemia // Eur. J. Clin. -1989.-Vol.19.-P.480-485.
 44. Зубкова С.М., Сорокина Е.И., Кеневич Н.А. и др. Состояние антиоксидантной системы крови больных ишемической болезнью сердца при лазеротерапии // Вопр.курортол.- 1993.- №6.- С.4-7.
 45. Брискин Б.С., Полонский А.К., Алиев И.М., Носов А.А. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на метаболические и репаративные процессы в организме//Клин.мед.- 1996.- N1.- С.54-55.
 46. Васильев А.П. Клиническая эффективность и профилактические аспекты применения низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения у больных стенокардией при одно- и многократных курсах и его использование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Тюмень.- 1998.
 47. Вологовская А.В., Улащик В.С., Фалинович В.Н. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного излучения крови у больных ишемической болезнью сердца // Вопр. курортол.-2003.-№3.- С.22-25.
 48. Сенаторов Ю.Н. Клинико-функциональная эффективность медикамен- тозной и магнитолазерной мембранопротекторной терапии у больных стенокардией напряжения.- Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Тюмень.- 2002.
 49. Васильев А.П., Сенаторов Ю.Н., Стрельцова Н.Н. и др. Клинико-функциональная эффективность медикаментозной и квантовой стабилизации клеточной мембраны у больных стенокардией //Клин. мед.- №1.-С.24-27.
 50. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) //Lancet.-1994.-Vol.344.- P.1383-1389.
 51. Clofibrate and niacin in coronary heart disease// JAMA.-1985.-Vol.231.-P.360-381.
 52. Gordon D.J. Cholesterol lowering and total mortality //In: Rifkind V.M. ed. Contemporary Issues in cholesterol lowering: Clinical and Population Aspects.- New York, Marsel, Dekker, 1994.
 53. Звенигородская Л.А. Лекарственные гепатиты больных ИБС// Российский гастроэнтер. журнал.-1999.-№1.-С.58-68.

Abstract

In this article, possible ways of hypercholesterolemia development are analyzed. The authors discuss the role of cell membrane function in cholesterol homeostasis. Taking into account structural and functional stabilization of biomembranes, lipid-lowering and pleiotropic effects of statins are analyzed. Association between blood cholesterol level and coronary heart disease (CHD) prognosis, possibly of indirect nature, is discussed.

Keywords: Coronary heart disease, hypercholesterolemia, atherosclerosis.