

УДК: 616.13-004.4+577.161.2.017.22

Г.В. Мельничук

### **ХОЛЕСТЕРИН І АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Кафедра госпітальної терапії №2 ЛФК (науковий керівник – д.мед.н., проф. В.К. Ташук)

Буковинської державної медичної академії

G. V. Melnychuk

### **CHOLESTEROL AND ATHEROSCLEROSIS**

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

---

*Холестерин відіграє основну роль у виникненні та розвитку атеросклерозу. Серед багатьох теорій, що пояснюють розвиток атеросклерозу, холестерин є невід'ємним компонентом, якщо не основним фактором. Рекомендований засіб захисту від атеросклерозу – обмеження у вживанні продуктів тваринного походження.*

**Ключові слова:** атеросклероз, холестерин, ліпопротеїди низької щільності, окиснений холестерин, тригліцериди, вегетаріанство.

---

**Вступ.** Атеросклероз є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Велика кількість літературних даних застерігає про шкідливість вживання холестерину як ініціатора атеросклерозу. Водночас, з'явилося багато наукових даних відносно нових теорій розвитку атеросклерозу. Суть їх полягає в тому, що холестерин можливо не є основним фактором у розвитку атеросклерозу.

**Мета дослідження.** Узагальнити дані літератури щодо провідної ролі холестерину у розвитку атеросклерозу.

Існує чимало теорій, що пояснюють механізм виникнення атеросклерозу. За найбільш розповсюдженою теорією причиною виникнення атеросклерозу є гіперхолестеринемія, обумовлена надлишком ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Гіперліпопротеїдемії – важливі фактори розвитку коронарних хвороб серця. Гіперхолестеринемія та гіперліпідемія – найбільш часті форми гіперліпопротеїдемії і є основним фактором ризику при атеросклерозі [1]. Доведено, що не всі фракції ліпопротеїдів є атерогенними, а саме фракція ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ – містять мало білка і велику кількість холестерину). Відомо, що атерогенність різних дисліпопротеїдемії, а саме підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності і зменшення ліпопротеїдів високої щільності корелює зі ступенем та важкістю атеросклерозу [18]. Зростаючі знання про важливість частинок ліпопротеїдів низької щільності у розвитку атеросклерозу та коронарних хвороб серця, підтверджують необхідність цільової терапії при специфічних ліпідних аномаліях. Саме холестерин, який міститься у

великій кількості у ЛПНЩ, призводить до атеросклеротичних змін [3]. Плазмовий рівень холестерину ЛПНЩ – “золотий стандарт” для оцінки ризику виникнення ускладнень, пов’язаних з ліпопротеїдами при атеросклерозі [4].

Яким же чином холестерин сприяє виникненню та розвитку атеросклеротичних змін? Дані, [2] отримані при дослідженні гладенько-м’язових клітин артерій та ендотелію збігаються з теорією, яка пояснює ранні зміни, що сприяють початку клітинного атерогенного перетворення. Суть цієї теорії полягає в тому, що відбувається збагачення клітинної мембрани холестерином. Експерименти на гладких м’язових клітинах *in vitro* (клітинна культура) та *in vivo* (харчування холестерином) демонструють, що збагачення мембрани холестерином гладких м’язових клітин відбувається швидко й призводить до збільшення товщини біліпідного шару мембрани, підвищення проникнення іонів кальцію та швидкої проліферації клітин.

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ – високий вміст білка та мала кількість холестерину) діють антиатеросклеротично. Встановлено, що при наявності атеросклеротичного процесу рівень ЛПВЩ підвищується [5]. Проведено дослідження з метою встановити взаємозв’язок між концентрацією ЛПВЩ у плазмі крові та важкістю коронарного атеросклерозу. Із 224 пацієнтів, відібрано 24, яким була зроблена коронарна вазографія. Надалі їх розділили на дві групи: з концентрацією ЛПВЩ, що дорівнює або вище 30 мг/дл (група 1, n=9) та з концентрацією ЛПВЩ нижче 30 мг/дл (група 2, n=15). Ангіограми були розділені на групи залежно від кількості пошкоджених судин у загальному обсязі. Результати дослідження свідчать, що показники стенозу та пошкодження артерій у першій групі обидва значно вищі, ніж у другій. Рівень ЛПВЩ помітно виріс залежно від збільшення кількості пошкоджених судин. Таким чином, у пацієнтів з незміненою концентрацією холестерину та тригліцеридів високий рівень ЛПВЩ, пов’язаний із значним коронарним атеросклерозом. Отже, підвищення рівня ЛПВЩ при атеросклерозі відіграє роль компенсуючого фактору. Оскільки, основна роль ЛПВЩ полягає у зворотному транспорті холестерину (із клітин, а також із клітин судин, у печінку з подальшим виділенням у формі жовчних кислот). ЛПВЩ мають безсумнівно антиатерогенну дію [6].

Якщо надлишок холестерину, що накопичується у товщі мембрани призводить до атеросклеротичних змін, то зменшення надлишку холестерину повинно б призводити до зворотного ефекту. Експериментально доведено, що

зменшення надлишку холестерину мембрани за допомогою ліпопротеїдів високої щільності відновлює ці зміни (атеросклеротичні) [2].

За іншою теорією, виникнення атеросклерозу пояснюється наявністю ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна дисфункція визнається початковою сходинкою у процесі атеросклерозу [7]. Так що ж є початковим фактором: холестерин чи клітинна дисфункція? Достовірно, на даний час, відповісти важко. Цілеспрямовані втручання, особливо на ендотелій, залишаються теоретичними, так як точні механізми артеріальної клітинної дисфункції все ще з'ясовуються [7]. Однак багато вже з'ясовано. Експерименти на гладких м'язових клітинах *in vitro* (клітинна культура) та *in vivo* (харчування холестерином) демонструють, що збагачення холестерином мембрани гладенько-м'язових клітин, відбувається швидко і призводить до збільшення товщини біліпідного шару мембрани, збільшення проникнення її для іонів кальцію та швидкої проліферації клітин. Це наводить на думку про структурний дефект мембрани, який є пов'язаним фактором у зміні клітинних функцій [2]. З вищенаведеного можна зробити висновок, що під дією холестерину перш за все виникає дефект мембрани, а пізніше, як наслідок, виникають розлади клітинних функцій. Отже, при відсутності холестерину, клітинна дисфункція не призводить б до атеросклерозу.

Існує теорія, що пояснює виникнення атеросклерозу дією тригліцеридів. Даний висновок зроблено не безпідставно. Було проведено кілька досліджень з метою продемонструвати зв'язок між ліпопротеїдами багатих тригліцеридами і прогресуванням атеросклерозу. У результаті прийшли до висновку [9], що специфічні ліпопротеїди багаті тригліцеридами, відповідають за розвиток атеросклерозу незалежно від рівня холестерину ЛПВЩ. Зменшення тригліцеридів може дати безпосередній ефект при захворюванні вільцевих судин [10]. Численні клінічні експерименти при дисліпідеміях включали втручання з незначним впливом на тригліцериди. Клінічні чи ангіографічні переваги (позитивні результати) при цьому, пов'язували зі змінами у різних ліпопротеїдних компонентах. У трьох із п'яти клінічних експериментах отримані позитивні результати при різноманітних коронарних захворюваннях, які більше пов'язували із зменшенням тригліцеридів, ніж зі змінами з боку інших ліпопротеїдів. У шостому експерименті спостерігалось зменшення прогресування захворювання вільцевих судин при його лікуванні, незважаючи на те, що не було ніяких змін у рівні холестерину ЛПНЩ [11].

Отже, під дією фармакологічних речовин, які впливали на тригліцериди, спостерігалось зменшення прогресування атеросклерозу, тоді як не спостерігалось змін у рівні холестерину ЛПНЩ. На основі цих даних зроблено висновок, що на прогрес атеросклерозу впливають тригліцериди. Однак інше, більш масштабне експериментальне дослідження, де після дії на тригліцериди впливали на холестерин, дає зовсім інший результат. Для визначення зв'язку між рівнем тригліцеридів у плазмі крові та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, застосовували напівкількісну методику метааналізу у 17 популяціях. У 16 із цих досліджень були представлені 2445 випадків (їх становили 46413 чоловіків), за якими спостерігали впродовж 8,4 років, і п'ять досліджень з 439 випадками (їх становили 10864 жінок), за якими спостерігали впродовж 11,4 року. Однобічний показник відносного ризику розвитку ССЗ, пов'язаних з підвищенням тригліцеридів, становив 32% у чоловіків та 76% у жінок. Після корекції холестерину ЛПНЩ, ризик знизився у чоловіків до 14% (з 32%), а у жінок до 37% (з 76 %) [12].

В експерименті показано, що ризик захворюваності на ССЗ після корекції концентрації холестерину знизився більше, ніж у два рази. Можна зробити висновок, що холестерин є більш атерогенним, ніж тригліцериди. На доказ цього наводимо ще декілька наукових даних. Важливо, що існує диференціальний ефект ліпопротеїдів багатих на тригліцериди та ліпопротеїдів багатих на холестерин, на розвиток слабких, помірних та складних коронарних пошкоджень відповідно. Отже, холестерин призводить до більш важких уражень судин [9]. Що було доведено в експериментах на свинях [13], яких годували їжею, збагаченою холестерином. У результаті, тривале харчування холестерином значно збільшує площу бляшок та некротичного ядра.

Вивчаючи роль холестерину та тригліцеридів у розвитку атеросклерозу, можна передбачити, як будуть вести себе тригліцериди (чи будуть вони викликати атеросклероз), якщо у нашому харчуванні буде повністю відсутній холестерин. Цікавим є фактор, що в абсолютних вегетаріанців, у харчуванні яких повністю відсутній холестерин, атеросклероз майже не виникає, незважаючи на присутність тригліцеридів, що поступають з рослинними жирами. В експерименті на людиноподібних приматах [14] з'ясовано, що при відсутності харчового холестерину, атеросклероз не виникав у людиноподібних приматів. В експерименті павіанів годували впродовж двох років їжею, яка містила насичені жири,

але не містила холестерину. Пошкодження судин не було виявлено. Тільки коли в їжу додавали холестерин, з'явилися судинні пошкодження. З чого можна зробити висновок, що тригліцериди, можливо, беруть участь у прогресуванні атеросклерозу, але дія холестерину є основною. З впевненістю можна сказати, що при відсутності холестерину, тригліцериди не викликають атеросклероз.

На підставі деяких наукових досліджень [15] стверджується, що окиснення ЛПНЩ – ключове явище у розвитку атеросклерозу тому, що в результаті цього виробляються молекулярні епітопи (ділянка молекули антигену, яка з'єднується з антитілом), що є більш атерогенними, ніж їх попередники ЛПНЩ. В експерименті досліджено 94 пацієнти (68♂ і 26♀, віком  $67 \pm 8$  років), яким була проведена каротидна ендартеректомія. З'ясували, що пацієнти з каротидним атеросклерозом мають значно вищий титр автоантитіл проти змінених під дією окиснення ЛПНЩ, ніж у людей без цього захворювання, а також, що ступінь каротидного стенозу та наявності бляшок покритих виразками, корелює з рівнем автоантитіл (IgG) проти окиснено змінених ЛПНЩ.

Що ж піддається окисненню у ЛПНЩ? Зрозуміло, що саме на окиснений компонент ЛПНЩ (автоантиген) виробляються автоантитіла. Щоб з'ясувати це, було проведено експериментальне дослідження [10]. В експерименті вивчався взаємозв'язок між рівнем холестерину, що утримується у циркулюючих імунних комплексах та інтенсивністю хемілюмінесценції ліпідів у сироватці крові. Для цього досліджено 53 пацієнти, із 10 – без коронарних захворювань. У результаті дослідження з'ясовано, що порівняно з людьми без коронарних захворювань пацієнти мали значне підвищення концентрації холестерину, що утримується у циркулюючих імунних комплексах і збільшену інтенсивність хемілюмінесценції сироватки. Також у пацієнтів з коронарними захворюваннями концентрація холестерину, що утримується в циркулюючих імунних комплексах, позитивно корелювала з величиною сироваткової люмінесценції і від'ємно корелювала з рівнем ЛПВЩ.

Отже, можна вважати, що саме окиснений холестерин, відіграє роль автоантигена оскільки у пацієнтів з коронарними захворюваннями був встановлений високий рівень холестерину, циркулюючого з імунними комплексами. При іншому дослідженні, наведеному вище [15], у пацієнтів з атеросклерозом, встановлено високий титр автоантитіл проти окисненого холестерину ЛПНЩ. За цією теорією, саме ці імунні комплекси, що містять

окиснений холестерин, осідаючи на стінках ендотелію викликають пошкодження клітини. Найнесподіванішим за останній час доказом є той, що чистий холестерин не пошкоджує артерій, а головна патогенетична роль належить окисненій його формі [17]. Не можна не зважати на те, що холестерин, який ми вживаємо з продуктами тваринного походження, є уже в окисненому стані [14], тобто він спроможний зв'язуватися з антитілами, що синтезувались раніше. Та ж частина холестерину, яка не зв'язується з антитілами, накопичується у клітинах артерій руйнуючи їх шляхом окиснення. Роль окисненого холестерину ЛПНЩ, як фактору для подальшого клітинного окиснення, перекопливо обґрунтована. Але цей шлях навряд чи є єдиним у атерогенезі [2].

Розглянемо ще одну теорію, яка пояснює виникнення атеросклерозу. Нагромадження ліпідів та розпад клітин Ланганса в атеросклеротичній бляшці є не що інше, як прояв локального старіння міофібробластів, при досягненні ними межі Хейфліка (межа Хейфліка дорівнює 50-разовому поділу фібробластів) у місцях компенсаторної чи патологічної випереджаючої проліферації. Тобто, атеросклероз є не чим іншим, як фазою декомпенсації в адаптаційній еволюції судинної стінки [8]. Будь-які фактори, що погіршують умови існування та поновлення клітинних мембран, будуть зумовлювати передчасне старіння міофібробластів, руйнування їх структур та накопичення продуктів розпаду мембран – холестеролу та фосфоліпідів, а пізніше при їх відмиранні і позаклітинно. Деградація у бляшках міофібробластів, що відповідають за стан волокон та проміжної речовини навколишньої сполучної тканини, автоматично призведе до некробіозу та некрозу останніх. Ця концепція дає змогу вважати, що атеросклероз здебільшого є причиною смерті тих, хто зловживає їжею, багатою на жири. Остання, як відомо, різко знижує синтез рецепторів до ЛПНЩ на поверхні міофібробластів. У всіх випадках погіршується ресинтез мембран, у результаті дефіциту ліпоїдів [20].

Можна зробити висновок, що холестерин займає провідне місце у виникненні та прогресуванні атеросклерозу. Майже в усіх теоріях, що пояснюють розвиток атеросклерозу, холестерин є невід'ємним компонентом, а здебільшого і основним фактором. Холестерин також є одним із найголовніших факторів ризику захворіти на атеросклероз. Результати проведених досліджень [18] доводять необхідність значного зниження холестерину як втручання при гострих коронарних захворюваннях. За даними Європейських та Американських рад з

попередження коронарних серцевих хвороб перше місце займають пацієнти з коронарною атеросклеротичною хворобою. Такі пацієнти повинні мати професійну підтримку для того, щоб вживати більш здорову їжу (зменшити кількість жиру в їжі до 30%, до мінімуму зменшити кількість холестерину, збільшити кількість свіжих овочів та фруктів) [19].

Що робити, якщо вже виник атеросклероз? Розглядаючи роль холестерину як ініціатора атеросклерозу, в усіх вищезгаданих теоріях відповідь буде одна – нехайно обмежити вживання продуктів, що містять холестерин [14]. Одразу ж припиняється прогресування атеросклерозу і починаються відновні процеси у судинах. При зниженні рівня холестерину в харчуванні ризик інфаркту міокарда може бути знижений до 90% [14]. Харчовий холестерин не є життєво необхідною харчовою речовиною, оскільки організм у змозі сам синтезувати холестерин [16].

Користь від зниження рівня холестерину, у пацієнтів з коронарною хворобою, добре аргументована. Зниження рівня холестерину є позитивним навіть для пацієнтів із середнім його рівнем. Є також важливим досягнення рівня холестерину ЛПНЩ меншого чи рівного 100 мг/дл (за раніше запропонованими рекомендаціями до 300 мг/дл) [6]. Отримані дані, свідчать на користь досягнення оптимального рівня холестерину, для попередження атеросклерозу.

**Висновок.** Таким чином, можна вважати, що холестерин дійсно є провідним фактором у виникненні та розвитку атеросклерозу. Для того, щоб запобігти виникненню цієї хвороби або призупинити її розвиток, необхідно до розумного рівня зменшити продукти, що містять холестерин. Перевага у даному випадку, належить абсолютним вегетаріанцям, так як не вживаючи продукти тваринного походження, вони майже на 90% застраховані від атеросклерозу. Цікавим є те, що у цивілізованих країнах Заходу, таких людей стає все більше.

**Література.** 1. *Besiege U.* Lipoprotein metabolism // *European Heart Journal.*- 1998.- V. 0019.- P. 20-23. 2. *Tulenko T.N. Laurykleintop L. Walter M.F.* Cholesterol, calcium and atherosclerosis – is there a role for calcium-channel blockers in atheroprotection // *International Journal Of Cardiology.*- 1997.- V.0062.- P. 55-66. 3. *Gotto A.M.* The new cholesterol education imperative and same comments on niacin // *Amer. J. Cardiol.*- 1998.V.0081 – №4.- P. 00492-00494. 4. *Frost P.II., Havel R.J.* Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assesment of risk and therapy // *Amer. J. Cardiol.*- 1998.- №4a.- B26-B31. 5. *Ezhov M.V. Lyakishev A.A. Matching Y.G.* Relationship between high lipoprotein (a) level and severe coronary atherosclerosis inpatients with ischemic-heart-disease with normal plasma-concentration of cholesterol and tryglicerides // *Kardiologia.*- 1997.- №11.- P. 00018-00020. 6. *Eisenberg D.* The importance of lowering cholesterol in patients with coronary-heart-disease // *Clinical Cardiology.*- 1998.- №2.- P. 00081-00084. 7. *Cooke J.P.* Therapeutic interventions in endothelial dysfunction – endothelium as a target organ // *Clinical Cardiology.*- 1997.- №11.- P. 00045-00051. 8. *Прокопчук В.С.* Що ми знаємо про атеросклероз // *Для вашого здоров'я.*- 1997.- №1.- 2.- 3. 9. *Hodis H.N. Mack W.J.* Tryglicerides-rich lipoprotein and progression of atherosclerosis // *Eur. Heart J.*- 1998.- V.0019.- A40.

10. *Urazgildeeva S.A. Shatilina L.V. Denisenko A.D.* Interrelationship between the level of cholesterol containing circulating immune-complexes and sensitivity of lipoproteins to lipid-peroxidation in patients with ischemic-heart-disease // *Kardiologiya.*- 1997.- №10.- P. 00017-00020.
11. *Criqui M.H.* Tryglicerides and cardiovascular-disease – a focus on clinical trials // *Eur. Heart J.*- 1998.- V.0019.- A36-A39.
12. *Granholdt M.L.M. Nordestgaard B.G. Wiebe B.M. et al.* Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased level of tryglicerides-rich lipoprotein as well as increased plaque lipid-content // *Circulation.*- 1998.- №1.- P. 00034-00040.
13. *Thorpe P.E. Zhan X.X. Agrawal D.K. et al.* Multiple arterial injuries and prolonged cholesterol feeding do not increase percent lumen stenosis – impact of compensatory enlargement in the microsine model // *Cardiovascular Pathology.*- 1998.- №1.- P. 00001-00008.
14. *Ноза Д.А. Лашаева В.И.* Новое о холестерине // *Здоровье и питание.*- 1998.- №2.- С. 25.
15. *Chiesa R. Melissano G. Casstellano R. et al.* In search of biological markers of high-risk carotid-artery atherosclerotic plaque – enhanced LDL oxidation // *Annals Of Vascular Surgery.*- 1998.- №1.- P. 00001-00009.
16. *Report of a WHO study group* // *Who Technical Report Series 797.*- 1990.
17. *Sharffenberg J.A.* Dietary fats and cholesterol // *California (USA).*- 1990.
18. *Schwartz G.G. Oliver M.F. Ezekowitz M.D.* Rationale and design of the myocardial-ischemia reduction with aggressive cholesterol-lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina-pectoris and in non-q-wave acute myocardial-infarction // *Amer. J. Cardiol.*- 1998.- №5.- P. 00578-00581.
19. *Wood D.* European and American recommendation for coronary-heart-disease prevention // *Eur. Heart J.*- 1998.- V.0019.- A12-A19.