

В. К. КАЗИМИРКО, Т. С. СИЛАНТЬЕВА, А. Г. ДУБКОВА,  
Л. Н. ИВАНИЦКАЯ, В. В. КУТОВОЙ (Киев)

## ГОМЕОСТАЗ ХОЛЕСТЕРИНА В ОРГАНИЗМЕ, МЕХАНИЗМЫ ЕГО НАРУШЕНИЯ, РОЛЬ 7 $\alpha$ -ГИДРОКСИЛАЗЫ

Национальная медицинская академия последипломного образования  
им. П. Л. Шупика <revm1@nmapo.edu.ua>

*Показано, что у человека и животных гомеостаз холестерина (ХС) поддерживается в соответствии с формулой:  $(ХС_{энд} + ХС_{экз}) - (ХС_{экскр} + ЖК_{экскр}) = 0$ . Для травоядных животных положительный баланс ХС в организме не характерен. У человека же он возникает при потреблении продуктов животного происхождения, высококалорийной пищи, субстратов синтеза ХС. Подобно травоядным животным, человек не нуждается в постоянном поступлении с пищей ХС, выделение которого из организма в виде жёлчных кислот (ЖК) лимитировано 7 $\alpha$ -гидроксилазной активностью. Эта точка зрения подтверждается тем фактом, что суточная потребность человека в ХС может восполняться за счёт его биосинтеза. В работе представлена информация о роли в нарушении гомеостаза ХС печени и трансформации его в жёлчные кислоты. Гидроксилирование – это единственный процесс, который необратимо удаляет ХС из мембран и липопротеиновых комплексов. На образование ЖК расходуется 60–80 % ежедневно синтезируемого в организме ХС. На скорость 7 $\alpha$ -гидроксилазной реакции влияет наличие гиперхолестеринемии (ГХС): у экспериментальных животных и у больных с ГХС скорость 7 $\alpha$ -гидроксилазной реакции печени резко снижена, уменьшена скорость преобразования ХС в ЖК и удаления его из организма. Показана роль в атерогенезе снижения скорости 7 $\alpha$ -гидроксилирования по мере старения человека. Подчёркнут тот факт, что выделение ХС в виде ЖК отражает скорость его синтеза в организме. Образование ЖК и выведение ХС тормозится при недостаточном поступлении в организм человека аскорбиновой кислоты (вит. С) и ненасыщенных жирных кислот. Сделан вывод о необходимости поиска и синтеза веществ, усиливающих превращение ХС в жёлчные кислоты и выведение его из организма. Сочетание стимуляторов синтеза ЖК и блокаторов гидроксиметилглютарил-КоА-редуктазы сможет существенно повысить эффективность лечения больных атеросклерозом.*

---

**Ключевые слова:** гомеостаз холестерина; атеросклероз; 7 $\alpha$ -гидроксилаза; жёлчные кислоты.

---

Сохраняющаяся в Украине и других странах мира высокая заболеваемость атеросклерозом диктует необходимость анализа и обобщения результатов проведённых исследований по этой патологии. Анализ показывает, что патогенез атеросклероза состоит из двух взаимосвязанных последовательных составных частей: а) нарушения гомеостаза липопротеинов (преимущественно низкой плотности – ЛПНП) и холестерина (ХС) наследственного или приобретённого характера с их отложением в коллагеново-эластических тканях организма, включая соединительную ткань (СТ) внутренней оболочки артерий эластического и мышечно-эластического типов крупного и среднего калибра; б) индукции откладывающимися в СТ интимы гемодинамически уязвимых участков артерий внеклеточными липидами, содержащими жидкие и твёрдые кристаллы ХС, воспаления – гранулематоза инородных (чужеродных) тел. Отложившиеся в стенке сосуда ЛПНП подвергаются разделению содержащегося в них коллоида на составные ингредиенты (т. е. дисколлоидозу) и кристаллизации. Вокруг об-

разующихся депозитов липидов в межучточной ткани интимы артерий развиваются очаги продуктивного (пролиферативного) воспаления в виде плотных узлов – гранулём. Для этой ткани ХС, находясь внеклеточно, является инородным телом, которое, в отличие от остальных компонентов частиц ЛПНП, не поддаётся гидролизу ферментами фаголизосом макрофагов. Более того, фагоцитированные моноцитами/макрофагами кристаллы ХС является фактором повреждения мембран их фаголизосом, что приводит к синтезу цитоплазматических белковых комплексов – инфламмасом, продукции интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и воспалению. К повреждению пенистых клеток/макрофагов с выходом гидролитических ферментов в межучточную ткань приводит и переполнение их эфирами ХС.

Считается, что для обеспечения потребности клеток организма в ХС достаточно 0,65 ммоль/л ХС ЛПНП в плазме крови, а его избыток для организма патогенен. Исследованиями подтверждено существование статистически достоверной прямой положительной корреляции между клиническими проявлениями атеросклероза и гиперхолестеринемией (ГХС). При этом важен не только абсолютный уровень содержания ХС в крови, но и количественное соотношение между атерогенными и антиатерогенными ЛП. *Главенствующую роль ХС в развитии атеросклероза подтверждает сам факт его накопления в атеросклеротически изменённых артериях. Без физического присутствия ХС, его жидких и твёрдых кристаллов в артериальной стенке атеросклероза и присутствующего ему воспаления нет.* Авторы нередко сомневаются в роли ГХС в атерогенезе потому, что у 1/3 больных с коронарным атеросклерозом отмечается «нормальный» уровень общего ХС, ХС ЛПНП. *Однако Н. Н. Аничков предупреждал, что считать ГХС исключительной причиной развития атеросклероза является ошибкой. Он отмечал, что изменения артериальной стенки, связанные с гиперплазией интимы, создают местное предрасположение к отложению липоидов и развитию атеросклероза. Одной из причин таких изменений являются возрастная перестройка артериальной стенки.* Главное значение ХС в атерогенезе подтверждено экспериментальными, клиническими, патологоанатомическими и эпидемиологическими данными. Следует учитывать, что уровень ХС в крови и липидные отложения во внутренней оболочке артерий не является постоянными. Возникнув, они могут исчезнуть, затем вновь появиться [1]. *Также необходимо учитывать установленный факт: введение в эксперименте кроликам в течение длительного времени малых доз ХС приводит к тому же результату, что и непродолжительное применение больших доз, но только без повышения уровня ХС в крови [1].* Известно, что оптимальным для связывания специфических рецепторов клеток с частицами ЛПНП является их уровень в крови в пределах 0,65–1,3 ммоль/л, что соответствует таковому у травоядных животных, новорождённых и вегетарианцев. Следует отметить, что у человека и у животных гомеостаз ХС совершается по одной и той же формуле:

$$(XС_{\text{энд}} + XС_{\text{экз}}) - (XС_{\text{экср}} + ЖК_{\text{экср}}) = 0.$$

Для травоядных животных положительный баланс ХС в организме не характерен, а у человека он возникает при потреблении продуктов животного происхождения, высококалорийной пищи, субстратов синтеза ХС. *При этом суточная потребность человека в ХС может покрываться только за счёт биосинтеза [5].* Результаты исследования MRFIT показали, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает, начиная с уровня общего ХС в плазме крови, находящегося в диапазоне «нормальных» величин. А при уровне общего ХС 6,5 ммоль/л (250 мг %) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возрастает в 2 раза, при 8 ммоль/л (300 мг %) – в 4 раза. В то же время снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л обуславливает снижение смертности от ССЗ и инфаркта миокарда (ИМ) на 20–25 %. Максимальное

снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий зафиксировано при уровне ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л и ниже. Наиболее убедительным доказательством ведущей роли нарушения гомеостаза ЛПНП и ХС в возникновении атеросклероза и ИБС является гомозиготный вариант семейной гиперхолестеринемии, когда ИБС и ИМ развиваются уже в детском или подростковом возрасте. Весьма убедительна модель атеросклероза у кроликов Ватанабэ: уже через 5 мес при повышении у них уровня ХС в 6–13 раз регистрируется ИБС. Кролики гибнут от ИМ, не доживая до 3-летнего возраста [4]. При этом по морфологии атеросклероз очень похож на человеческий. В целом корреляция между уровнем ХС в крови и развитием коронарного атеросклероза или ИБС указывает на наличие прямой связи между ними *физического характера*.

#### **Источники холестерина в организме**

За сутки в организме человека синтезируется 700–800 мг ХС, дополнительно ежедневно 100–500 мг его поступает с пищей. С печёночной и пузырной жёлчью в тонкую кишку поступает билиарный ХС, который смешивается с пищевым (диетарным). В подвздошной кишке адсорбируется максимум до 1000 мг, что составляет 30–50 % общего количества ХС, поступившего в кишечник. При этом пул адсорбированного ХС содержит 1/3 пищевого и 2/3 билиарного [3, 5, 12, 15, 24]. Ежедневно с фекалиями экскретируется от 100 до 500 мг ХС. *Существование механизма, ограничивающего всасывание ХС из пищи, не установлено* [6]. Следует учитывать, что при высоком употреблении ХС (до 2 г в день) его может всасываться до 1 г. Приём ХС в пределах 250–750 мг полностью компенсируется уменьшением внутрипечёночного синтеза и усилением секреции ХС в жёлчь [6]. *При поступлении до 3 г ХС в сутки почти полностью подавляется его синтез в печени*. Марри Р. и соавт. [8] также отмечают, что при увеличении содержания ХС в пище полного прекращения синтеза ХС в организме не происходит, ингибируется лишь его образование в печени. Степень ингибирования биосинтеза ХС под воздействием этого стероида, поступающего с пищей, у людей различна. *Длительное поступление ХС с пищей приводит к декомпенсации регуляторных механизмов и постепенному его накоплению в организме*. Доказано достоверное снижение содержания ХС в плазме крови при значительном его ограничении в диете, а при полном исключении ХС из диеты можно достичь падения его уровня на 24 % по сравнению с исходным [6].

*Таким образом, настоящей необходимости в дополнительном поступлении ХС в организм человека нет: количество синтезируемого стероида достаточно для его нормального функционирования* [5]. Степень всасывания ХС из пищи при гиперлипидемии не отличается от нормы [6]. Во внеклеточном пространстве и клетках интимы артерий откладывается ХС, источником которого главным образом являются ЛПНП. В них доля ХС составляет до 50 %, белков – 22–25 % (апо В – 95–98 %, апо С1, С2, С3 и Е – 2,5 %), фосфолипидов – 20 %, триглицеридов – 5–8 %. В состав депозитов липидов, образующихся во внеклеточном пространстве интимы артерий, кроме ХС попадают и содержащиеся в частицах ЛПНП фосфолипиды, триглицериды, апопротеины.

#### **Циркуляция холестерина в организме**

В составе хиломикронов ХС из пищеварительного канала поступает через лимфу в печень и общий кровоток, затем в ткани и клетки. После выполнения своих функций он возвращается в печень, откуда выводится с жёлчью. Из печени в кровь ХС поступает в виде образующихся в гепатоцитах частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а в печень возвращается в виде ЛПВП. Возвращающийся ХС не реутилизируется. Биосинтез его в печени локализован в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ГЭР). В реакциях синтеза ключевую роль играет превращение гидроксиметилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) в мевалонат. Реакция катализируется НАДФ-Н-зависимой ГМГ-

КоА-редуктазой и ингибируется свободным ХС. ЛПВП удаляют избыток ХС из клеток периферических тканей, забирают из биологических структур, приносят в печень, откуда он выводится из организма.

Используя запасы быстро обменивающегося пула [14, 16], организм ежедневно расходует 1200–1300 мг ХС: на образование ЖК – 500–600 мг, стероидных гормонов – около 100 мг, экскрецию с калом – 500 мг, потерю со слущивающимся эпителием кожи и секретом сальных желёз – около 100 мг. Для восстановления запасов быстро обменивающегося пула организм синтезирует около 800–1000 мг ХС в сутки и использует ХС, поступающий с пищей (400–500 мг) [13]. *Экзогенный ХС* всасывается в тонкой кишке, туда же поступает и *эндогенный* (всего 1800–2500 мг): около 500 мг в сутки ХС пищи + 1–2 г неэтерифицированного ХС жёлчи + ХС, находящийся в слущенном эпителии и кишечном соке. Д. Р. Иллиорт и У. И. Коннор [2] отмечают, что в организм за сутки поступает 500–1400 мг ХС: синтезируется 500–1000 мг + всасывается в кишечнике 0–400 мг. Расход ХС составляет всего 500–1400 мг: экскретируется с жёлчью и калом 400–1300, через кожу – 80–100 мг, непостоянное количество расходуется на синтез стероидных гормонов, откладывается в тканях, теряется при беременности. Синтез ХС осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, но главное место синтеза – печень. В гепатоцитах синтезируется около 80 % ХС, в стенке тонкой кишки – 10 %, в коже – около 5 % всего его количества [3, 5, 12, 24]. Содержание ХС в сыворотке крови составляет 150–200 мг %, суточный оборот – около 1 г. *Уровень ХС находится в состоянии динамического равновесия: количество синтезируемого и поступающего с пищей соответствует выводимому количеству. Всё же, наряду с глюкозой, мочевой кислотой, щелочной фосфатазой, ХС относят к веществам, концентрация которых увеличивается на протяжении взрослой жизни.* Уровень ХС с возрастом увеличивается, но в разной степени и не у всех людей. Содержание ХС в плазме крови мужчин выше, чем у женщин, и с возрастом увеличивается. У женщин это увеличение идёт равномерно, у мужчин – в возрасте до 40–50 лет, после чего остаётся на том же уровне или снижается. Возрастание уровня общего ХС обусловлено главным образом увеличением уровня ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПВП у мужчин характеризуется относительной стабильностью. У женщин всех возрастных групп, начиная с момента полового созревания, ХС ЛПВП оказывается выше и не снижается после менопаузы.

Считается, что уровень ХС в крови может и не отражать его содержание в организме, несмотря на то, что весь ХС тканей организма обладает способностью обмениваться с таковым плазмы [6]. В норме около 70 % ХС плазмы находится в составе ЛПНП и ЛПОНП, а в составе ЛПВП циркулирует 30 %. При таком соотношении сохраняется баланс скорости притока и оттока ХС в сосудистой стенке и других тканях.

#### **Механизмы поддержания баланса холестерина в организме и регуляции его синтеза**

Концентрация ХС в сыворотке крови зависит от: 1) активности биосинтеза ХС в печени и тонкой кишке, жёлчных кислот (ЖК) в печени; 2) всасывания пищевого и билиарного ХС в жёлчном пузыре; 3) скорости элиминации ХС из крови печенью; 4) скорости выведения ХС с печёночной и пузырной жёлчью в двенадцатиперстную кишку. Метаболизм ХС в организме сбалансирован, механизмы поддержания его баланса в тканях установлены [8]. Так, увеличение содержания ХС в тканях происходит при: 1) захвате холестеринсодержащих ЛП специальными рецепторами; 2) их захвате без участия рецепторов; 3) захвате свободного ХС, содержащегося в богатых ХС липопротеинах, клеточными мембранами; 4) синтезе ХС; 5) гидролизе эфиров ХС, катализируемом гидролазой эфиров ХС. Уменьшение содержания ХС в тканях наблюдается при: 1) переходе ХС в ЛП с его низким содержанием – ЛПВП (этот переход промотируется лецитин-холестеринацилтрансферазой – ЛХАТ); 2) этерификации ХС, катализируемой

ацил-КоА-холестеролацилтрансферазой (АХАТ); 3) использовании ХС для синтеза стероидов в печени, в частности гормонов и ЖК. В регуляции синтеза ХС в организме участвует ряд механизмов [8]: 1) его синтез ингибируется ЛПНП при их связывании с рецепторами апо-В-100; 2) ГМГ-КоА-редуктаза ингибируется ХС по принципу обратной связи; 3) активность ГМГ-КоА-редуктазы увеличивают инсулин и тиреоидный гормон, уменьшают глюкагон и глюкокортикоиды; 4) её активность снижается в период голодания; 5) при увеличении поступления ХС с пищей уменьшается эндогенный синтез, но полного его прекращения не наблюдается (ингибируется только образование ХС в печени); 6) уменьшая количество ХС в пище, можно снизить его уровень в крови; 7) синтез ХС ингибируют богатые холестерином остатки хиломикронов.

Поддержание гомеостаза ХС в клетках обеспечивается регуляцией экспрессии рецепторов ЛПНП и активностью ГМГ-КоА-редуктазы. Блокируя статинами эндогенный синтез ХС, достигают стимуляции экспрессии рецепторов ЛПНП и снижения уровня ХС ЛПНП в плазме крови. Для разных групп индивидуумов количество синтезируемого ХС колеблется от 7 мг/кг до 21 мг/кг в день. У человека в норме за 1 ч обменивается 2–3 % всей массы этерифицированного ХС, скорость этого процесса снижена при гиперхолестеринемии [6]. *Количество ХС в организме определяется соотношением потоков поступления и выведения из него. Накопление может произойти в случае ускорения его биосинтеза или замедления выведения. Научных данных о том, что старение человека сопровождается усилением синтеза ХС в организме, нет, поэтому считается, что проблема атеросклероз – это проблема выведения ХС из организма* [6]. Образовавшийся избыток ХС не может быть утилизирован клеточными системами, особенно во второй половине жизни, когда генетическая программа развития, обновления клеток, синтеза половых гормонов исчерпана. Накопление ХС сопровождает процесс старения и ему способствует [6]. С постарением человека сокращаются метаболические расходы ХС, уменьшаются отдельные функции организма. Снижение функции щитовидной железы приводит к уменьшению скорости трансформации ХС в жёлчные кислоты. *Развитию атеросклероза способствует сопутствующее постарению понижение образования ЛПВП, снижение распада ЛПОНП, замедление выведения из крови ЛПВП и ЛПНП, повышение количества в крови ЛПНП, уменьшение липопротеинлипазной активности в крови, а также холестерол-7 $\alpha$ -монооксигеназной активности в печени, т. е. трансформации ХС в жёлчные кислоты* [16]. Несмотря на то, что количество ХС, удаляющегося из организма путём стероидогенеза, составляет только 2–4 %, оно играет важную роль в накоплении этого метаболита, поскольку процесс старения длится десятилетия [6, 16]. Возможность полностью остановить процесс накопления ХС в организме считается неосуществимой [6]. Основной задачей является удлинение периода относительного равновесия между поступлением ХС в организм и выведением из него.

Динамическое равновесие между поступлением ХС и его расходом наблюдается в период активной физиологической и социальной деятельности человека. При этом ХС расходуется на образование ЖК (основной путь выведения ХС), синтез стероидных и половых гормонов, эргокальциферола (вит. D<sub>3</sub>), на постоянную репарацию и новообразование клеток крови, кожи, кишок и в меньшей степени других органов и тканей. Он теряется также с кожей, мочой, молоком.

#### **Роль печени и жёлчных кислот в развитии атеросклероза**

Установлено, что на ранних этапах экспериментального атеросклероза наблюдается инфильтрация печени ХС. Затем меченный 4-С<sup>14</sup>-ХС накапливается в крови и в значительном количестве поступает в стенку аорты [9, 10, 11]. В перегруженной вводимым ХС печени у кроликов развивается анизотропное ожирение, а нередко и фиброз («холестериновый цирроз»). После большого поступления в организм и насыщения ХС печени

следует его распределение в коллагеново-эластических тканях организма, включая соединительную ткань интимы в гемодинамически уязвимых участках эластических и мышечно-эластических артерий среднего и крупного калибра, а также в биомембранах.

В печени осуществляется биосинтез ХС, образование и распределение в организме его транспортных форм – липопротеинов, трансформация ХС в жёлчные кислоты (из организма ХС выделяется в основном в виде ЖК). Следует подчеркнуть, что использование ХС для синтеза ЖК и стероидов ограничено – оно детерминировано ДНК. Важным является тот факт, что выделение ХС с жёлчью является отражением скорости его синтеза в организме. Метаболизм человека, подобно таковому у травоядного кролика, не нуждается в постоянном поступлении с пищей ХС, выделение которого из организма в виде ЖК к тому же лимитировано 7 $\alpha$ -гидроксилазной активностью [6, 16]. В таких условиях (постоянного или частого поступления ХС с пищей) происходит постепенное его накопление в организме. В то же время *плотоядные* животные могут без угрозы развития атеросклероза употреблять пищу животного происхождения, содержащую в больших количествах ХС и насыщенные жиры, поскольку выделение из их организма ХС не лимитировано: количество продуцируемой жёлчи пропорционально количеству потребляемой пищи. Поэтому, чтобы вызвать развитие атеросклероза у собаки, прибегают к угнетению синтеза ЖК путём подавления функции щитовидной железы.

Таким образом, из организма ХС экскретируется в основном через печень: в процессе катаболизма он превращается в ЖК и в составе жёлчи поступает в кишечник. Часть ХС экскретируется с жёлчью в свободном виде, всего выделяется около 1500 мг за сутки. ЖК обеспечивают растворимость ХС в жёлчи и способствуют перевариванию липидов. Они имеют гидрофильные и гидрофобные (стероидное ядро) компоненты и, будучи амфотерными соединениями, способны растворять другие аморфные вещества – ХС, фосфолипиды с образованием смешанных мицелл. В печени в начале образуются первичные ЖК – холевая (ХК) и хенодесоксихолевая (ХДХК). Кишечная микрофлора продуцирует ферменты, осуществляющие химическую модификацию ЖК. Их дегидроксилирование по С-7 микрофлорой кишок приводит к образованию вторичных ЖК – литохоловой (ЛТХ), десоксихолевой (ДХК) и урсодесоксихолевой (УДХК). Из организма млекопитающих ХС выводится с калом главным образом в виде ХС, копростанола, холестанола. Однако большая часть ЖК всасывается кишечным эпителием и после попадания в печень вновь секретируется в составе жёлчи (энтерогепатическая циркуляция ЖК). *Поэтому из 15–30 г солей ЖК, ежедневно поступающих в кишечник с жёлчью, в экскрементах обнаруживается только около 0,5 г, что соответствует ежесуточному биосинтезу ХС de novo* [5].

Гепатоциты захватывают липопротеины в большем количестве из портальной крови, чем из артериальной. ЛПНП связываются с апо-В/Е-рецепторами; ремнантные хиломикроны (ХМ), поступающие в печень, захватываются специальными рецепторами гепатоцитов. Около 60–80 % свободного ХС гидроксилируются в микросомах и митохондриях с образованием первичных ЖК. Оставшиеся 10–30 % свободного (неэтерифицированного) ХС секретируются из гепатоцитов в жёлчь. До 10 % реэтерифицируется с помощью АХАТ для вновь формирующихся ЛПОП. Считается, что в печёночную жёлчь секретируется большая часть неэтерифицированного ХС ЛПВП, а для биосинтеза ЖК используется большая часть этерифицированного ХС ЛПНП [15, 19, 20, 21, 25]. Около 25–50 % циркулирующих в крови ЖК связаны с липопротеинами, часть с альбумином и небольшая часть находится в свободном состоянии. Гепатоциты захватывают ЖК и 60–80 % утилизируют за один пассаж. Активнее всего экскретируется ХК, в меньшей степени – ДХК, ХДХК, УДХК и слабо – ЛТХ.

Интенсивнее адсорбируются конъюгированные жёлчные кислоты [17, 20, 21, 24]. За удаление гидрофобной молекулы ХС с её некатаболизируемым в клетках организма ядром циклопентанпергидрофенантрена ответственна оксигеназная система печени. И нарушение её функции (активности  $7\alpha$ -гидроксилазы) приводит к нарушению гомеостаза ЛП и ХС, их накоплению с развитием атеросклероза.

**Роль  
 $7\alpha$ -гидроксилирования  
в удалении холестерина  
из организма**

Содержание ХС в организме может быть уменьшено тремя путями: 1) усилением разрушения ХС в организме; 2) уменьшением интенсивности реабсорбции ХС, содержащегося в жёлчи из кишок (печень способна регулировать синтез ХС в зависимости от его количества, поступающего обратно из кишок); 3) снижением синтеза эндогенного ХС, которого можно достигнуть путём уменьшения содержания жиров в пище. Из клеток ХС удаляется с помощью нескольких механизмов: 1) ЛПВП с ЛХАТ-ловушкой; 2) АХАТ-системой; 3) транспорта ХС в составе ЛП в печень; 4) трансформации ХС в ЖК в печени и в стероидные гормоны в стероидпродуцирующих органах и тканях. Активность ключевого фермента биосинтеза первичных ЖК –  $7\alpha$ -гидроксилазы и её функция зависят от: а) концентрации свободного (неэтерифицированного) ХС; б) концентрации ЖК; в) гидрофильно-гидрофобного индекса. Соотношение между вновь синтезированными ХК/ХДХК определяется активностью ХС- $7\alpha$ -гидроксилазы и ХС- $27\alpha$ -гидроксилазы. При этом скорость образования ХК существенно выше, чем ХДХК [6, 17, 18, 19, 20]. Активность ГМГ-КоА-редуктазы зависит не только от количества ХС, поступившего в клетку с ЛПНП, но и от концентрации ЖК и их гидрофильно-гидрофобного индекса [17, 18, 20, 21]. Одна часть вновь образованного ХС используется для синтеза первичных ЖК, другая – секретируется в печёночную жёлчь. *Синтез ЖК из ХС регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Критическим этапом в синтезе ЖК является микросомальное  $7\alpha$ -гидроксилирование ХС.*  $7\alpha$ -гидроксилаза и скорость биосинтеза ЖК в печени контролируются ЖК, поступающими из кишок в цикл энтерогепатической циркуляции. *Наблюдается корреляция между высокой скоростью превращения ХС в ЖК и низким его содержанием в крови экспериментальных животных [6]. Ключевым звеном в биосинтезе ЖК и лимитирующей стадией в биосинтезе первичных ЖК в печени является  $7\alpha$ -гидроксилазная реакция.* Активность  $7\alpha$ -гидроксилазы и скорость биосинтеза ЖК в печени контролируются ЖК, поступающими из кишок в цикл энтерогепатической циркуляции: уменьшение их поступления в печень (например, в результате дренирования жёлчного протока или применения ионообменивающих смол) стимулирует биосинтез ЖК и  $7\alpha$ -гидроксилазу, а введение ЖК в диету, наоборот, угнетает жёлчегенез и ингибирует активность  $7\alpha$ -гидроксилазы [6]. ЖК влияют на  $7\alpha$ -гидроксилазу не в одинаковой мере. Так, у человека ДХК не ингибирует её; выраженное ингибирующее действие оказывает ХДХК: она подавляет синтез ЖК и тем самым повышает уровень ХС в крови [6].

Гидроксилированию в организме подвергается только неэтерифицированный (свободный) ХС; процесс этот происходит в эндоплазматическом ретикулуме и во внутренней мембране митохондрий клеток. *Гидроксилирование – единственный процесс, который необратимо удаляет ХС из мембран и ЛП-комплексов.* На образование ЖК расходуется 60–80 % всего ежедневно синтезируемого в организме ХС, на стероидогенез – 2–4 %. ЖК в клетках печени животных и человека переходить друг в друга не могут, поэтому в жёлчи они содержатся в строго определённом соотношении. Так, соотношение ХК, ХДХК и ДХК в норме составляет 1 : 1 : 0,6. Количество ЖК, выделяющихся из кишок с калом, примерно равно количеству вновь синтезированного ХС и составляет до 90 % стероида, поступающего в организм [6].

Важно ещё раз напомнить тот факт, что стероидное циклическое ядро молекулы ХС, подвергаясь окислению, не расщепляется, а выводится из организма в неизменённом виде. От молекулы ХС легко отщепляется только её боковая цепь.

**Влияние различных факторов на активность 7 $\alpha$ -гидроксилазы и скорость образования жёлчных кислот**

Активность 7 $\alpha$ -гидроксилазы и скорость образования ЖК увеличивают тироксин и его аналоги. При повышении функции щитовидной железы резко интенсифицируются обменные процессы в организме, синтез ХС в печени и выведение его с жёлчью. При гипотиреозе, наоборот, интенсивность биосинтеза ХС и его экскреция снижены, что приводит к развитию атеросклероза. С повышением возраста снижается функция щитовидной и половых желёз, что влечёт за собой снижение интенсивности обменных процессов, в том числе в стенках артерий. Способствуют превращению ХС в ЖК *полиненасыщенные жирные кислоты* (ПНЖК), поэтому при одновременном введении животным тиреоидина и ненасыщенных жирных кислот (НЖК) накопления ХС в печени не происходит. Действие тиреоидина сопровождается снижением содержания НЖК в крови и печени. Относительное замедление выхода ХС из печени больных атеросклерозом можно связать с дефицитом НЖК: при атеросклерозе их содержание в крови снижено. Предполагается, что увеличение концентрации ХС в крови и печени при атеросклерозе в определённой мере связано с нарушением его перераспределения в ЖК, одной из причин этого может быть дефицит НЖК [11]. Специфические индукторы 7 $\alpha$ -гидроксилазы до сих пор не найдены и не синтезированы. Из уже известных препаратов индуцирующее действие оказывает *холестирамин*: получающие его кролики гидроксилируют ХС интенсивнее, чем контрольные. У собак 7 $\alpha$ -гидроксилаза значительно активнее, чем у кроликов. Именно поэтому они резистентны к развитию гиперхолестеринемии и экспериментального атеросклероза. Образование ЖК тормозится *при недостаточности вит. С*: в организме больных цингой накапливается ХС. У морских свинок при отсутствии в пище вит. С развивается атеросклероз (напомним, что этот витамин в организме человека, высших приматов и морской свинки не синтезируется).

На скорость 7 $\alpha$ -гидроксилазной реакции влияет гиперхолестеринемия. *У животных с экспериментальной ГХС скорость 7 $\alpha$ -гидроксилазной реакции печени резко снижена [6], уменьшается скорость преобразования ХС в ЖК. У больных с ГХС также снижена скорость перехода ХС из фонда А в фонд В и скорость удаления стероида из организма. Замедлено обновление ХС в плазме крови пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Скорость и интенсивность поступления ХС в печень у больных с ГХС повышаются. Опыты на кроликах с применением 4-С<sup>14</sup>-ХС показали, что введение гормонов щитовидной железы резко усиливает поступление ХС из крови в печень [9, 10]. У «гипертиреоидных» крыс содержание ХС в крови ниже, а выделение ЖК выше, чем у здоровых. Таким образом, тироксин стимулирует выведение ХС из организма, усиливая выделение ЖК. У животных, которым кроме ХС давали тиреоидин, обнаруживалось снижение радиоактивности в крови, повышение её в печени. При избытке ЖК процесс трансформации в них ХС задерживается и происходит его накопление в печени и крови. Так как поступление ХС в печень преобладает над темпом эвакуации из неё, наступает перегрузка её ХС. И, таким образом, образование ЖК можно назвать «узким» местом в обмене ХС.*

ХС является основным предшественником всех стероидных гормонов, образующихся в надпочечниках, яичниках, яичках, семенниках у животных и плаценте. Цепь их биосинтеза включает много гидроксилазных реакций, которые катализируются изоформами цитохрома Р-450. Ключевую роль в стероидогенезе играет реакция гидроксилирования боковой цепи молекулы ХС. При этом окисляется 2–4 % обменивающегося ХС.

Таким образом, существует корреляция между высокой скоростью трансформации ХС в ЖК и низким содержанием ХС в крови [6]. Резистентность собак к ГХС и развитию экспериментального атеросклероза при добавлении им в корм ХС, объясняется высокой скоростью его гидроксирования в печени. Противоположная ситуация отмечается у кроликов.

Атерогенез зависит от состояния функции щитовидной железы не только у экспериментальных животных, но и у людей. Дефицит тироксина (гипотиреоз) приводит к развитию этой болезни у тех и других. У собак он развивается при подавлении функции щитовидной железы тироурацилом. Тиреоидин тормозит развитие холестеринового атеросклероза у кроликов и петухов. *Экспериментальная алиментарная ГХС сопровождается холестериновой инфильтрацией печени, всей системы коллагеново-эластических тканей в организме, увеличением концентрации ХС в крови и его количества во внутренней оболочке гемодинамически уязвимых участков артерий и аорты.* При добавлении тиреоидина гиперхолестеринемия имеет умеренный характер, липоидоз аорты ослабляется [9, 10, 11]. Активность гормонов щитовидной железы направлена на увеличение выделения ХС с жёлчью и перехода последнего в ЖК *путём воздействия на энзимные реакции печени.* Под действием холестериновой диеты жёлчегенез у собак и крыс повышается в 3–5 раз. В то же время у кроликов и морских свинок повышение жёлчегенеза не наблюдается: введение ХС в их пищевой рацион легко вызывает ГХС и атеросклероз. *Снижение скорости гидроксирования ХС в печени отмечено и у больных атеросклерозом людей* [6]. Связь между окислительным превращением ХС в печени и развитием атеросклероза подтверждается стимулирующим действием тироксина на 7 $\alpha$ -гидроксилазу, коррелирующим с его гипохолестеринемическим и антиатерогенным действием.

Кроме приведённых выше индукторов 7 $\alpha$ -гидроксилазы заслуживает внимания такой продукт питания, как соя: её *изофлавоны* увеличивают экскрецию ЖК и снижают уровень ХС в крови экспериментальных животных [23]. Одновременно при приёме изофлавонов уменьшается всасывание ХС. Замена мяса соевым белком, содержащим изофлавоны, существенно снижает содержание эфиров ХС и триглицеридов во фракциях липопротеинов у здоровых и больных с цереброваскулярной патологией [22]. Неблагоприятное влияние животных жиров на развитие атеросклероза объясняется высоким содержанием в них насыщенных жирных кислот, которые, включаясь в состав эфиров ХС, затрудняют их трансформацию в ЖК, что приводит к росту уровня ХС в крови и отложению его в интиме артерий.

#### **Размеры пула билиарного холестерина, секретлируемого в печёночную жёлчь**

Размеры пула билиарного холестерина, секретлируемого в печёночную жёлчь, зависят от: 1) скорости катаболизма ХС ЛПВП и ЛПНП в гепатоцитах; 2) скорости биосинтеза первичных ХК и ХДХК, определяемой активностью микросомальной ХС-7 $\alpha$ -гидроксилазы и митохондриальной ХС-27-гидроксилазы; 3) скорости этерификации свободного ХС в гепатоцитах для вновь формирующихся ЛПОНП, зависящей от активности АХАТ. При этом скорость секреции ЖК положительно коррелирует с секрецией фосфолипидов. Выделение ХС зависит от скорости секреции ЖК и их гидрофильно-гидрофобного индекса. У человека на 1 мкмоль секретлируемых ЖК формируется 10–30 мкл жёлчи. Гидрофильные ЖК (ХК, УДХК) повышают скорость секреции печёночной жёлчи, а гидрофобные (ХДХК, ДХК) снижают её. Секреция в течение дня варьирует: максимально повышается после еды и до минимума снижается в ночное время [17, 20, 21, 24]. В печёночной жёлчи 60–80 % ХС транспортируется в фосфолипидных фоликулах, 20–40 % – в смешанных мицеллах (ЖК + фосфатидилхолин (лецитин) + холестерин).

#### **Участие кишок в гомеостазе холестерина**

В кишках происходит 7 $\alpha$ -гидроксирование первичных ЖК (ХК, ХДХК) и образование вторичных более гидрофобных (ДХК и ЛТХ) [17, 21]. За один пассаж в нём абсорбируется 93–98 % ЖК путём активной и пассивной диффузии. При

этом скорость всасывания соответствует полярности ЖК. В фекалиях до 60 % составляет ДХК и до 40 % – ЛТХ [17, 21]. Всего за день в подвздошной кишке максимально всасывается 2,6 ммоль ХС, 1/3 его составляет диетарный, 2/3 – эндогенный билиарный. С фекалиями ежедневно экскретируется от 0,26 ммоль до 0,76 ммоль ХС [3, 5, 17, 18, 19, 21]. Зависимость уровня ХС в крови от пропорций билиарного (эндогенного) и диетарного (экзогенного) ХС в энтерогепатической циркуляции ещё предстоит выяснить.

Гепатоэнтеральная рециркуляция ХС считается фактором формирования гиперхолестеринемии в организме. Интенсивность всасывания и количество всасываемого в тонкой кишке ХС зависят от состава находящихся в нём ЖК. Наиболее активно конъюгируют с ХС и служат кондукторами всасывания ХК, ХДХК и ДХК [7]. Ферменты, которые выполняют трансформацию ХС в ЖК, содержатся в микроорганизмах, заселяющих тонкую кишку. Ко второму этапу, определяющему уровень ГХС, относят характер деградации ХС в печени [7].

**«Узкое место» в гомеостазе холестерина** *Задача гомеостаза ХС состоит в поддержании строго определённой его концентрации в плазматических мембранах, что обеспечивается уравнением потоков поступления и выведения этого стероида из организма [6].* Основной путь поступления ХС в клеточные мембраны – его перенос из частиц ЛПНП. Поступление в них вновь синтезированного ХС возможно путём диффузии по системе внутриклеточных мембран. *«Корень» проблемы атеросклероза состоит в том, что циклическое кольцо циклопентанпергидрофенантрена молекулы ХС не подвержено гидролизу лизосомальными ферментами клеток, включая макрофаги, и катаболизму до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Единственным количественно значимым путём выведения ХС из организма является его трансформация в жёлчные кислоты.* При большом поступлении ХС с пищей (обычно оно колеблется от 0,3 г до 1 г) продукция ЖК адекватно не возрастает. *Происходит постепенное медленное накопление ХС в организме на фоне снижающейся активности 7 $\alpha$ -гидроксилазы по мере старения человека [16]. Нарушает равновесие между поступлением и выведением ХС также питание человека продуктами животного происхождения, что диктует необходимость ограничения их потребления.*

В растущем организме потребность в ХС высокая – идёт усиленный синтез клеток. В дальнейшем скорость образования ХС и его выведения с жёлчью для поддержания гомеостаза должны быть равны, но человек регулярно дополнительно повышает его количество в организме, потребляя животные жиры, мясо, молоко, яйца. При поступлении ХС с пищей уменьшается его синтез в печени вследствие регуляции ГМГ-КоА-редуктазы, однако, в целом баланс стероида в организме нередко становится положительным. Значение имеет общий калораж потребляемой пищи и тот факт, что ХС через посредство ацетил-КоА синтезируется из жиров, углеводов и аминокислот. Специального депо для ХС в организме человека нет. Им сначала становится печень, затем система коллагеново-эластических тканей организма, частью которой является соединительная ткань внутренней оболочки артерий, где совершается «драма» атеросклероза.

**Выводы.** 1. Атерогенез состоит из двух этапов: а) нарушения гомеостаза ЛПНП (преимущественно) и транспортируемого ими ХС с их отложением в коллагеново-эластических тканях организма; б) индукции сформировавшимися депозитами липидов в артериях и аорте, в основном содержащими внеклеточный ХС, воспаления – гранулематоза инородных тел. В условиях гиперхолестеринемии первой в патологический процесс включается печень. После насыщения её холестерином, наблюдается его поступление в коллагеново-эластические ткани организма, включая соединительную ткань внутренней обо-

лочки гемодинамически уязвимых участков артерий и аорты. 2. Основной путь выведения ХС из организма и поддержания его гомеостаза – трансформация в печени в жёлчные кислоты. За удаление гидрофобной молекулы ХС с её некатаболизуемым в организме ядром циклопентанпергидрофенантрена ответственна оксигеназная система печени. Снижение активности 7 $\alpha$ -гидроксилазы, наблюдающееся по мере старения человека, является одним из патогенетических звеньев нарушения гомеостаза ЛП, ХС, их накопления и развития атеросклероза. Развитию атеросклероза способствует также сопутствующее постарению понижение образования ЛПВП, замедление распада ЛПОНП, замедление выведения из крови ЛПВП и ЛПНП, повышение количества в крови ЛПНП, уменьшение липопротеинлипазной активности в крови. 3. На скорость 7 $\alpha$ -гидроксилазной реакции влияет наличие гиперхолестеринемии: у экспериментальных животных и у больных с ГХС скорость 7 $\alpha$ -гидроксилазной реакции печени резко снижена, уменьшена скорость преобразования ХС в ЖК и удаления его из организма. 4. Активность 7 $\alpha$ -гидроксилазы и скорость образования ЖК увеличивают тироксин и его аналоги, при гипотиреозе выраженность этих процессов уменьшена. Из уже известных препаратов индуцирующее действие оказывает *холестирамин*. Образование ЖК и выведение ХС тормозится *при недостаточном поступлении в организм человека витамина С и ненасыщенных жирных кислот*. Специфические индукторы 7 $\alpha$ -гидроксилазы до сих пор не найдены и не синтезированы. 5. *Эндогенный синтез ХС вполне достаточен для нормального функционирования организма человека*. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза требует постоянного ограничения потребления продуктов животного происхождения – основного источника ХС и насыщенных жиров. Альтернативой мясу является соевый белок, содержащий изофлавоны, снижающие всасывание ХС и увеличивающие экскрецию ЖК. 6. Необходим поиск и синтез других веществ, усиливающих превращение ХС в ЖК и выведение его из организма. Сочетание стимуляторов синтеза ЖК и блокаторов ГМГ-КоА-редуктазы позволит существенно повысить эффективность лечения больных атеросклерозом.

**Конфликта интересов нет.**

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Аничков Н. Н.* Частная патологическая анатомия. – Вып. 2. Сердце и сосуды. – М.; Л.: МЕДГИЗ, 1947. – 350 с.
2. *Иллиорт Д. Р., Коннор У. И.* Нарушения липидного обмена // Эндокринология и метаболизм / Пер. с англ.; под ред. Ф. Фелинга, Д. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фроммена. – М.: Медицина, 1985. – 309 с.
3. *Климов А. Н., Никульчева Н. Г.* Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. – М.: Медицина, 1984. – 168 с.
4. *Климов А. Н.* Профилактическая кардиология: Руководство / Под ред. Г. И. Косицкого. – М.: Медицина, 1987. – 512 с.
5. *Кольман Я., Рем К. Г.* Наглядная биохимия: Пер. с нем. – М.: Мир, 2000. – 469 с.
6. *Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М.* Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
1. *Anichkov N. N.* Chastnaya patologicheskaya anatomiya. – Vyp. 2. Serdce i sosudy. – M.; L.: MEDGIZ, 1947. – 350 p.
2. *Illioort D. R., Konnor U. I.* Narusheniya lipidnogo obmena // Endokrinologiya i metabolism / Per. s angl.; pod red. F. Feling, D. D. Bakster, A. E. Brodusa, L. A. Fromena. – M.: Medicina, 1985. – 309 p.
3. *Klimov A. N., Nikul'cheva N. G.* Lipoproteidy, dislipoproteinemii i ateroskleroz. – M.: Medicina, 1984. – 168 p.
4. *Klimov A. N.* Preventivnaya kardiologiya: Rukovodstvo / Pod red. G. I. Kosickogo. – M.: Medicina, 1987. – 512 p.
5. *Kol'man Ya., Rem K. G.* Naglyadnaya biokhimiya: Per. s nem. – M.: Mir, 2000. – 469 p.
6. *Lopuhin Yu. M., Archakov A. I., Vladimirov Yu. A., Kogan E. M.* Holesterinoz (Holesterin biomembran. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty). – M.: Medicina, 1983. – 352 p.

7. Луценко М. Т. Гепатоэнтальная циркуляция холестерина // Бюл. СО РАМН. – 2006. – Т. 120, № 2. – С. 23–28.
8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер. с англ. – В 2 т. – М.: Мир, 2004. – Т. 2. – 414 с.
9. Мясников А. Л., Зайцев В. Ф. Влияние тиреоидина на распространение 4-С14-холестерина при экспериментальном атеросклерозе // Кардиология. – 1962. – № 6. – С. 31.
10. Мясников А. Л., Зайцев В. Ф. Изменение содержания холестерина в тканях при экспериментальном атеросклерозе под влиянием тиреоидина // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 1963. – № 4. – С. 47–49.
11. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. – М.: Медицина, 1965. – 615 с.
12. Николаев А. Я. Биологическая химия. – М.: ООО «Мед. информ. аг-во», 2007. – 568 с.
13. Окорок А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. лит-ра, 2002. – Т. 6. – 464 с.
14. Томпсон Г. Р. Руководство по гиперлипидемии. – MSD, 1991. – 255 с.
15. Тюрюмин Я. Л., Шантуров В. А., Тюрюмина Е. С. Физиология обмена холестерина (обзор) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Т. 84, № 2, Ч. 1. – С. 153–158.
16. Холодова Ю. Д., Чайло П. П. Липопротеины крови. – К.: Наук. думка, 1990. – 208 с.
17. Carey M. C., Duane W. C. Enterohepatic circulation: The Liver, Biology and Pathobiology; 3rd ed. / Eds. I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto et al. – N.-Y.: Raven Press, 1994. – P. 719–767.
18. Cooper A. D. Plasma lipoprotein metabolism. Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. – Kluwer, Dordrecht, 1996. – P. 97–126.
19. Glickman R. M., Sabesin S. M. Lipoprotein metabolism: The Liver, Biology and Pathobiology; 3rd ed. / Eds. I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto et al. – N.-Y.: Raven Press, 1994. – P. 331–354.
20. Hofmann A. F. Bile Acids: The Liver, Biology and Pathobiology; 3rd ed. / Eds. I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto et al. – N.-Y.: Raven Press, 1994. – P. 677–718.
21. Hofmann A. F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management; 6th ed. / Eds. M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger. – Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. – P. 937–948.
22. Kanasawa T., Osanai T., Zhang X. S. et al. Protective effects of soy protein on the peroxidase-ability of lipoproteins in cerebrovascular disease // J. Nutr. – 1995. – Vol. 125 (3 Suppl). – P. 639S-646S. – doi: 10.1093/jn/125.3
23. Potter S. M. Soy protein and serum lipids // Curr. Opin. Lipidol. – 1996. – N 7. – P. 260.
24. Verkade H. J., Havinga R., Kuipers F., Vonk R. J. Mechanism of biliary lipid secretion: Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances / Eds. A. F. Hofmann, G. Paumgartner, A. Stiehl. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 230–246.
25. Vlahcevic Z. R., Hylemon P. B., Chiang J. Y. L. Hepatic cholesterol metabolism; 3rd ed.: The Liver, Biology and Pathobiology / Eds. I. M. Arias, J. L. Boyer, N. Fausto et al. – N.-Y.: Raven Press, 1994. – P. 379–389.
7. Lucenko M. T. Gepatoentral'naya cirkulyaciya holesterina // Byul. SO RAMN. – 2006. – T. 120, № 2. – P. 23–28.
8. Marri R., Grenner D., Mejes P., Roduell V. Biohimiya cheloveka: Per. s angl. – V 2 t. – M.: Mir, 2004. – T. 2. – 414 p.
9. Myasnikov A. L., Zajcev V. F. Vliyanie tireoidina na rasprostranenie 4-S14-holesterina pri eksperimental'nom ateroskleroze // Kardiologiya. – 1962. – № 6. – P. 31.
10. Myasnikov A. L., Zajcev V. F. Izmenenie sodержaniya holesterina v tkanyah pri eksperimental'nom ateroskleroze pod vliyaniem tireoidina // Byul. eksperiment. biologii i mediciny. – 1963. – № 4. – P. 47–49.
11. Myasnikov A. L. Gipertonicheskaya bolezni' i ateroskleroz. – M.: Medicina, 1965. – 615 p.
12. Nikolaev A. Ya. Biologicheskaya himiya. – M.: ООО «Med. inform. ag-vo», 2007. – 568 p.
13. Okorokov A. N. Diagnostika boleznej vnutrennih organov. Diagnostika boleznej serdca i sosudov. – M.: Med. lit-ra, 2002. – T. 6. – 464 p.
14. Tompson G. R. Rukovodstvo po giperlipidemii. – MSD, 1991. – 255 p.
15. Tyuryumin Ya. L., SHanturov V. A., Tyuryumina E. S. Fiziologiya obmena holesterina (obzor) // Byul. VSNC SO RAMN. – 2012. – T. 84, № 2, Ch. 1. – P. 153–158.
16. Holodova Yu. D., CHayalo P. P. Lipoproteiny krovi. – K.: Nauk. dumka, 1990. – 208 p.

ГОМЕОСТАЗ ХОЛЕСТЕРИНУ В ОРГАНІЗМІ, МЕХАНІЗМИ ЙОГО ПОРУШЕННЯ,  
РОЛЬ 7 $\alpha$ -ГІДРОКСИЛАЗИ

*В. К. Казимирко, Т. С. Сілантьєва, А. Г. Дубкова, Л. М. Іваницька, В. В. Кутовий (Київ)*

Показано, що в людини та у тварин гомеостаз холестерину (ХС) здійснюється у відповідності з однією і тією ж формулою:  $(ХС_{\text{енд}} + ХС_{\text{екз}}) - (ХС_{\text{екскр}} + ЖК_{\text{екскр}}) = 0$ . Але у травоядних тварин позитивний баланс ХС в організмі не виникає (у рослинах міститься мізерна або невелика кількість ХС); людина створює його, вживаючи харчі тваринного походження, висококалорійну їжу та субстрати синтезу ХС. Подібно до травоядних тварин, вона не потребує постійного надходження з їжею холестерину, виділення якого із організму у вигляді жовчних кислот (ЖК) до того ж лімітовано 7 $\alpha$ -гідроксилазною активністю. Ця точка зору підтверджується тим фактом, що добова потреба людини в ХС може покриватися тільки за рахунок його біосинтезу. В роботі приведена інформація про роль в порушенні гомеостазу холестерину печінки, трансформації ХС в жовчні кислоти. Гідроксилювання – це єдиний процес, який незворотно видаляє ХС із мембран та ЛП-комплексів. На утворення ЖК тратиться 60–80 % всього ХС, який щоденно синтезується в організмі. На швидкість 7 $\alpha$ -гідроксилазної реакції впливає наявність гіперхолестеринемії (ГХС): у експериментальних тварин та у хворих з ГХС швидкість 7 $\alpha$ -гідроксилазної реакції печінки різко знижена, зменшена швидкість перетворення ХС на ЖК та видалення його із організму. Показана роль в атерогенезі зниження швидкості 7 $\alpha$ -гідроксилювання по мірі старіння людини. Підкреслено той факт, що виділення ХС з жовчю є відображенням швидкості його синтезу в організмі. Утворення ЖК та виведення ХС гальмується при недостатньому надходженні в організм людини вітаміну С і ненасичених жирних кислот. Зроблено висновок про необхідність пошуку та синтезу речовин, які посилюють перетворення ХС в жовчні кислоти та виведення його із організму. Сполучення стимуляторів синтезу жовчних кислот та блокаторів ГМГ-КоА-редуктази зможе суттєво підвищити ефективність лікування хворих на атеросклероз.

**Ключові слова:** гомеостаз холестерину; атеросклероз; 7 $\alpha$ -гідроксилаза; жовчні кислоти.

HOMEOSTASIS OF CHOLESTEROL IN THE BODY, MECHANISMS  
OF ITS DISORDER, ROLE OF 7 $\alpha$ -HYDROXYLASE

*V. K. Kazymyrko, T. S. Silantjeva, A. G. Dubkova,  
L. N. Ivanitska, V. V. Kutovyi (Kiev, Ukraine)*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

It has been shown that in humans and animals, CS homeostasis occurs in accordance with the same formula:  $(CS_{\text{endog}} + CS_{\text{exog}}) - (CS_{\text{excr}} + BA_{\text{excr}}) = 0$ . But in herbivores, the positive balance of CS in the body is not occurs; a person creates it by consuming animal products, high-calorie foods and substrates for the synthesis of cholesterol. Like herbivores, it does not need constant intake of cholesterol from the food, the release of which from the body in the form of bile acids is also limited by 7 $\alpha$ -hydroxylase activity. This point of view is supported by the fact that a person's daily need for cholesterol can be met by one of its biosynthesis. The paper provides information on the role of liver cholesterol homeostasis and the transformation of cholesterol into bile acids (BA) in the disturbance of homeostasis. Hydroxylation is the only process that irreversibly removes CS from membranes and LP-complexes. For the formation of BA, 60–80 % of the total cholesterol synthesized daily in the body is spent. The rate of the 7 $\alpha$ -hydroxylase reaction is affected by the presence of hypercholesterolemia: in experimental animals and in patients with HCS, the rate of the 7 $\alpha$ -hydroxylase reaction of the liver is sharply reduced, the rate of conversion of cholesterol to BA and its removal from the body is reduced. A role in atherogenesis of a decrease in the rate of 7 $\alpha$ -hydroxylation with aging in humans has been shown. The fact is underlined that the release of cholesterol in the form of bile acids reflects the rate of its synthesis in the body. The formation of BA and the excretion of cholesterol is inhibited by insufficient intake of vitamin C and unsaturated fatty acids into the human body. It is concluded that it is necessary to search for and synthesize substances that enhance the conversion of cholesterol into bile acids and its excretion from the body. The combination of stimulators of bile acid synthesis and blockers of HMG-CoA reductase can significantly increase the effectiveness of treatment of patients with atherosclerosis.

**Key words:** cholesterol homeostasis; atherosclerosis; 7 $\alpha$ -hydroxylase; bile acids.