

# Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов

Д.М.Аронов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

**Резюме.** После подробного обзора кардиальных и некардиальных плейотропных эффектов (ПЭ) статинов сделана попытка представить механизмы их развития. Основной постулат сводится к тому, что некардиальные ПЭ при заболеваниях различных органов и систем поддаются воздействию статинов благодаря наличию в организме сложившихся патогенных модулей (ПМ), которые имеются при разнообразной патологии, включая патологию сердечно-сосудистой системы (СД типа 2, ожирение, метаболический синдром, заболевания почек, печени, бронхолегочной системы, при микробных и вирусных заболеваниях). При этих заболеваниях у больных выявляются универсальные ПМ воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, гиперангиотензии, недостаточной активации рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором. Статины оказывают дополнительное положительное влияние, не связанное с их гиполипидемической активностью, на многие из перечисленных ПМ. В большинстве случаев удается выявить механизм действия статинов при указанных заболеваниях. Требуется специальные исследования, построенные по правилам медицины, основанной на доказательствах, для подтверждения выявленных ПЭ.

**Ключевые слова:** патогенные модули – воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, гиперангиотензии, недостаточной активации рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором; некардиальные плейотропные эффекты статинов.

## Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part III. Mechanisms of the pleiotropy of statins

D.M.Aronov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Summary.** After making a detailed review on the cardiac and non-cardiac pleiotropic effects of statins, the author has attempted to present mechanisms for these effects. The author's main point is that their non-cardiac pleiotropic effects in diseases of different organs and systems are exposed to statins thanks to the body's established pathogenic modules that are available in diverse pathologies, including cardiovascular diseases; these are: type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, and kidney, liver, and bronchopulmonary system disorders in microbial and viral diseases. In these diseases, the patients are found to have universal pathogenic modules of inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, hyperangiotensinemia, and inadequate activation of peroxime proliferator-activated receptors. Statins exert an additional positive effect unassociated with their hypolipidemic activity on many of the above pathogenic modules. In most cases, the mechanism of action of statins could be revealed in the above diseases. Special investigations relying on the rules of evidence-based medicine are needed to confirm the found pleiotropic effects.

**Key words:** pathogenic modules of inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, hyperangiotensinemia, inadequate activation of peroxime proliferator-activated receptors; non-cardiac pleiotropic effects of statins.

### Сведения об авторе

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории кардиореабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ. E-mail: aronovdm@mail.ru

Статины обладают многочисленными плейотропными эффектами (ПЭ), составляющими своеобразный каскад [1]. В предыдущих двух статьях были представлены ПЭ статинов при кардиальной и некардиальной патологии. При этом очевидно, что многочисленные некардиальные ПЭ статинов оказывали выраженное влияние на заболевания с различными нозологическими формами болезней, в том числе на смертность от них. При некардиальной патологии статины оказывали и разнообразные симптоматические эффекты. Также речь шла о заболеваниях центральной нервной системы (различные деменции), почек, печени и желчного пузыря, легких, суставов, а также воспалительных заболеваниях микробного и вирусного происхождения, включая сепсис и ВИЧ.

### Представление об универсальных патогенных модулях

При таком обилии точек приложения какого-либо лекарства его можно принять за панацею, которой, как известно, не существует. Врачу психологически трудно привыкнуть к мысли, что одно и то же лекарство за пределами своей специфической направленности не только обладает дополнительными терапевтическими эффектами помимо своего основного действия, но может быть полезным и во многих других областях клинической медицины. Это кажется выходящим за пределы возможного, мистикой или авантюрой.

На самом деле никакой мистики здесь нет. Врачи долгое время мыслили нозологически, т.е. забывали о том, что мир глобален, а организм живых существ не

Участие различных ПМ в патогенезе ряда заболеваний							
	1	2	3	4	5	6	7
ПМ	Основные ССЗ	Инсульты ТИА	СД типа 2	Ожирение	МС	ХОБЛ	Заболевания ЖКТ
Дисфункция эндотелия	+	+	+	+	+	+	+
Окислительный стресс	+	+	+	+	+	+	+
Асептическое воспаление	+	+	+	+	+	+	+
Гиперангиотензинемия	+	+	+	+	+		
PPAR	+	+	+	+	+		
Инсулинорезистентность	+	?	+	+	+		

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака, МС – метаболический синдром, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

есть сумма отдельных органов и тканей, он един во взаимосвязи всех его элементов и функций. Установлено, что можно найти одинаковые патогенетические механизмы, играющие ту или иную роль при самых разных патологических состояниях (мы обозначаем их как патогенные модули – ПМ). К ним относятся следующие модули: 1 – воспаление, 2 – перекисного окисления, 3 – дисфункции эндотелия, 4 – инсулинорезистентности, 5 – гиперангиотензинемии, 6 – недостаточной активации рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором – PPAR (см. таблицу).

Спектр их участия в развитии разных заболеваний широк: от сердечно-сосудистых (ССЗ) до заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и онкозаболеваний. Врачи не были знакомы с этими фактами, которые в настоящее время становятся все более очевидными. Можно допустить, что со временем будут выявлены новые универсальные патогенные механизмы, влияющие на процессы становления различных заболеваний.

### Модуль асептического воспаления

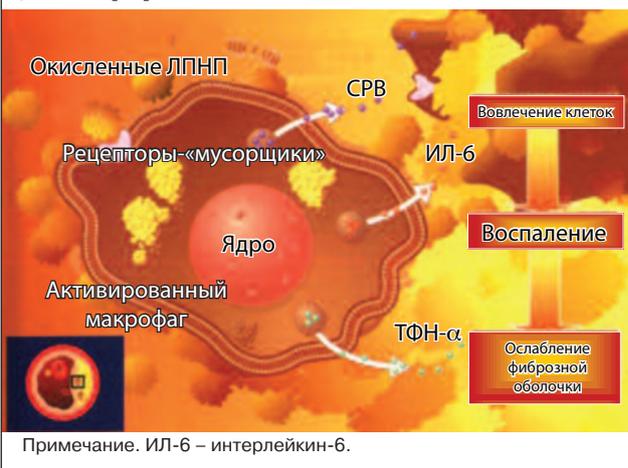
Первым в списке универсальных ПМ числится синдром воспаления. Если оставить в стороне менее древний вариант воспаления инфекционного происхождения и обратиться к асептическому его варианту, то он встречается практически при любом раздражении или поражении тканей, в том числе при атеросклерозе (рис. 1). Воспалительная теория атеросклероза по Р.Вирхову имеет более давнюю историю (середина XIX в.), чем холестериновая теория атеросклероза по Н.Н.Аничкову и С.С.Халатову (начало XX в.).

Особенно значима роль воспаления в развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Противовоспалительный эффект статинов изучен и доказан рядом авторов [5–9]. Установлено, что подобное действие статинов осуществляется через подавление активности ряда цитокинов: тканевый фактор некроза  $\alpha$  (ТФН- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$ , иммунодулятора Т-лимфоцитов. Но наиболее выражено воздействие статинов на воспаление, что связано со значительным снижением уровня С-реактивного белка (СРБ) – признанного маркера воспаления [4, 5, 8–12]. Причем этот эффект часто сопровождается другими ПЭ – например, улучшением вазодилатации за счет восстановления эндотелиальной функции и усиления синтеза оксида азота (NO) [9, 10], снижением активности симпатического нерва на 29% при лечении больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) аторвастатином [18].

Противовоспалительный эффект свойственен всем статинам, но наиболее сильным эффектом в этом плане обладают аторвастатин и розувастатин.

Заслуживают внимания результаты 4-летнего лечения и наблюдения за 889 больными с инфарктом

**Рис. 1. Воспаление париетальной стенки артерии: активированные макрофаги продуцируют воспалительные цитокины [13].**



миокарда (ИМ), с начала поступления в стационар рандомизированно получавших статинов или плацебо. Смертность больных в группе статинов была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Но особенно впечатляющими оказались результаты лечения статином больных с острым ИМ, отнесенных к 5-й, самой высокой, квинтили уровня СРБ. Если у подобных больных в группе плацебо смертность достигала 18,5% за 4 года, то у больных, получавших статины, она равнялась 4,6%, т.е. была в 4 раза ниже [12]. Такова противовоспалительная эффективность статинов.

Противовоспалительная роль статинов чрезвычайно велика. Благодаря этому в короткие сроки (в пределах не более 4–16 нед) подавляется асептическое воспаление нестабильной атеромы и предотвращаются драматические и даже трагические исходы.

Если статины могут отлично противостоять воспалительному процессу при атеросклерозе, уместно допустить, что это их свойство может оказаться действенным и при воспалении при других заболеваниях. Это допущение во многом оправдалось. Выявлены противовоспалительные эффекты статинов при всех заболеваниях, указанных в таблице. При сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) с другими заболеваниями с воспалительным компонентом снижение выраженности воспаления (по динамике СРБ) сопровождается клиническим улучшением обоих заболеваний. Более того, аторвастатин с успехом применялся при изолированном ревматоидном артрите (РА) в исследовании TARA. Снижение уровня СРБ у больных достигло 50%, а СОЭ – 31% от исходного [14].

Наиболее сильный противовоспалительный эффект наблюдался при РА на фоне ИБС. В исследовании отечественных авторов снижение уровня СРБ



как маркера воспаления произошло на 65% при РА и на 20% при ИБС [15]. Таким образом, аторвастатин воздействует на воспаление суставов сильнее, чем на атеросклероз. Это объясняется тем, что при РА воспаление выражено значительно сильнее, чем при атеросклерозе.

### Модуль перекисного окисления, или оксидативного стресса

Кроме воспаления, существуют менее ощутимые или менее известные универсальные ПМ, встречающиеся при разных нозологиях.

В уже цитированной и других работах наблюдали положительные сдвиги при назначении статинов не только со стороны воспаления, но и со стороны показателей перекисного окисления (снижение уровня малонового диальдегида), снижение концентрации ФНО- $\alpha$ , резистина и адипонектина [16] и эндотелиальной дисфункции (усиление потокзависимой вазодилатации при манжеточной пробе) [16–18].

Перекисное окисление, или оксидативный стресс также является универсальным ПМ, встречающимся при многих патологических состояниях [10, 20]. Своим развитием он обязан наличию разных факторов риска (ФР). Суть его заключается в биохимических отклонениях в процессе утилизации кислорода. При этом образуются отдельные анионы кислорода (отрицательно заряженные), называемые активными формами кислорода – АФК ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$  или свободными радикалами, отсюда термин «свободнорадикальное окисление»), обладающие сильным активизирующим потенциалом. Оксидативному стрессу подвержены липопротеиды, моноциты, другие форменные элементы крови, плазма крови, эндотелиальные клетки, мембраны клеток и другие объекты внутренней среды организма.

Свободные радикалы кислорода (СРК) могут играть не только весьма негативную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС), но и участвуют в патогенезе других заболеваний. Основным источником АФК является активизация оксидазы никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Увеличение количества АФК ведет к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета (СД), нарушений ритма сердца и т.д. С точки зрения кардиологии, наиболее важными последствиями усиления образования АФК является избыточное образование окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), подавление биоактивности NO, ремоделирование различных тканей, в том числе миокарда. При этом сти-

мулируются гиперплазия, пролиферация или апоптоз клеток. Под влиянием СРК активизируются ЛПНП, стимулируя злокачественное течение атеросклероза с быстро наступающими осложнениями, происходит активация тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов – последние под влиянием АФК превращаются в макрофаги. Нарушается функция мембран клеток, в том числе проводящей системы сердца [19, 20].

Кардиологов в первую очередь интересует патогенная роль перекисного окисления в процессе атерогенеза. Под влиянием АФК возрастает экспрессия липидов, вследствие чего происходит рост синтеза атерогенных липидов. Далее вступает в действие перекисное окисление липидов. Частицы холестерина (ХС) ЛПНП модифицируются, что сопровождается изменениями их формы и свойств (рис. 2). Модифицированные ЛПНП не распознаются рецепторами печеночных клеток, что способствует снижению клиренса атерогенных липидов, и, более того, липопротеидные частицы поглощаются макрофагами (т.е. модифицированными моноцитами) с помощью индуцированных АФК так называемых рецепторов «мусорщиков». Они активно захватывают из потока крови окисленные ЛПНП и вовлекают их в подэндотелиальное пространство.

Так закладываются «пенистые клетки», превращающиеся в атерому. Далее возбуждается пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) мышечного слоя стенки артерии, что свидетельствует об интенсификации процесса атерогенеза. При сформировавшейся атероматозной бляшке под влиянием АФК происходит разрушение соединительнотканной крышки нестабильной атеромы под воздействием ферментов металлопротеаз. Они также являются средством модифицирующего действия АФК.

Кроме того, весь этот процесс происходит на фоне индуцированной АФК дисфункции эндотелия с развитием нарушения вазодилатирующей способности артерий, усилением патологической формы апоптоза сердечных клеток.

АФК подобным образом действуют при ряде заболеваний, представленных в таблице.

АФК являются следствием оксидативного стресса и сами стимулируют формирование ионов кислорода ( $O_2^-$ ). Таким образом, создается порочный круг самовоспроизведения негативных факторов, угрожающих ССС [21]. Этот порочный круг может быть прерван антиоксидантами.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов на оксидативный стресс, к сожалению, не оправдались. Отрицательные результаты применения токоферола, каротина, аскорбиновой кислоты и других так называемых естественных антиоксидантов широко известны.

К счастью, оказалось, что статины являются действенным средством подавления оксидативного стресса. Еще в 1993 г. было показано, что симваstatин, добавленный к предварительному активизированному моноцитам/макрофагам человека, дозозависимо подавлял их способность к окислению липидов. При добавлении к симваstatину мевалоната, т.е. восстановления синтеза ХС через образование мевалонной кислоты (как это происходит в естественных условиях) восстанавливалась способность активизированных макрофагов к окислению ЛПНП. Это является прямым доказательством антиоксидантной эффективности симваstatина [22]. Об этом же свиде-

тельствуют результаты экспериментов с кроликами, которых кормили пищей, богатой ХС; 1/2 из них получали флувастатин. Концентрация  $O_2^-$  в стенке аорты кроликов группы статинов была достоверно меньше, чем у кроликов контрольной группы [17]. В другом исследовании флувастатин предотвратил атероматоз аорты кроликов, уменьшил выраженность оксидативного стресса [18].

В исследовании A.Wagner и соавт. [16] в эксперименте на кроликах испытывали аторвастатин и правастатин. С помощью этих статинов удалось достоверно снизить формирование анионов кислорода ( $O_2^-$ ) за счет снижения активности НАДФ-редуктазы. Добавление к статинам мевалоната препятствовало благоприятному влиянию статинов на показатели оксидативного стресса. Этот эксперимент удачно поясняет, каковы механизмы действия статинов при перекисном окислении. В данном случае они напрямую действуют на главный фактор, ведущий к образованию АФК, – подавляют активацию оксидазы НАДФ.

### Модуль дисфункции эндотелия

Эндотелиальная дисфункция – важнейший универсальный ПМ. Она наиболее важна при распространенных заболеваниях ССС – атеросклерозе, артериальной гипертензии (АГ), ОКС, сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца и т.д. Более того, возникая при наличии ФР, она практически является триггером дальнейшего развития разных заболеваний и в первую очередь атеросклероза. Усиливающаяся дисфункция эндотелия определяет тяжесть и скорость развития заболевания, формирует осложнения. **Статины являются одним из наиболее действенных средств, восстанавливающих или уменьшающих степень дисфункции эндотелия.**

Эндотелий продуцирует 2 группы эндотелиальных факторов, определяющих функциональное состояние сосудов: 1) вазодилатирующие субстраты (NO, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, простаглицин, адренomedулин, кинины и некоторые др.); 2) вазоконстрикторы: эндотелин-1, тромбоксан, ангиотензин II (АТ II). Кроме влияния собственно на тонус сосудов, 2 группы факторов влияют и на тромбогенный потенциал крови. Вазодилатация обычно сопровождается антитромботическими эффектами, вазоконстрикция – протромботическими. В сосудах непрерывно происходит антагонистическая регуляция состояния сосудов этими 2 группами факторов. При недостаточном функционировании субстратов 1-й группы (и, соответственно, преобладании активности другой) развивается эндотелиальная дисфункция разной степени выраженности [19, 23]. Статины являются наиболее эффективными средствами для восстановления функции эндотелия. Они также противоположно влияют на 2 группы антагонистически действующих факторов.

Стали известны частные механизмы действия статинов на отдельные компоненты дисфункции эндотелия. Во-первых, оказалось, что частично усиление синтеза NO под влиянием статинов происходит благодаря тому, что они увеличивают уровень белков теплового шока 90 и 70 [24]. Во-вторых, к этому процессу имеет отношение один из сфингомиелинов – сфингозин-1-фосфат (С1Ф), которым богаты ЛПНП. С1Ф связывает рецепторы белка G и тем самым активирует синтез NO. Аторвастатин и питавастатин в опытах на бычьих клетках достоверно увеличивали уровень С1Ф и, соответственно, синтез NO [25].

**Рис. 3. Механизмы развития некоторых эффектов при активации  $\alpha$ -PPAR [13].**



В частности, уточнен один из механизмов подавления формирования пенистых клеток и уменьшения объема липидного ядра атеромы. В эксперименте на кроликах Ватанабе с наследственной гиперлипидемией установлено, что правастатин, назначавшийся животным в течение 6 мес, ингибировал экспрессию лектиноподобных рецепторов-1, поглощающих окисленные ЛПНП, формирующие пенистую клетку и липидное ядро атероматозной бляшки. Под влиянием статина число этих рецепторов в дуге аорты кроликов было снижено, как и экспрессия матричной РНК [26].

У женщин в пре- и постменопаузе малая доза аторвастатина (10 мг/сут) снижала уровень СРБ на 47 и 58% соответственно через 3 и 6 мес лечения. Одновременно уменьшалось отношение: тканевый активатор плазминогена/ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) на 31 и 40% соответственно. Значительное снижение показателя РАI имеет отношение к усилению антикоагуляционного потенциала крови и является дозозависимым [27]. Этот процесс также регулируется эндотелием.

### Модуль недостаточной активации ядерных PPAR

В ядре клеток сосудистой стенки существуют органеллы, называемые пероксисомами. Они играют важную роль в ряде ключевых механизмов регуляции обмена липидов, воспалительного процесса, тромбогенеза. Пероксисомы имеют на поверхности рецепторы типа  $\alpha$  и  $\gamma$ .  $\alpha$ -Рецепторы располагаются в ГМК и эндотелиальных клетках, а также в макрофагах.  $\gamma$ -Рецепторы расположены в клетках эндотелия и макрофагах.  $\alpha$ -PPAR принимает активное участие в метаболизме липидов и липопротеидов, в формировании асептического воспаления,  $\gamma$ -PPAR регулирует инсулинорезистентность. Эти рецепторы активируются лигандами. Естественными лигандами  $\alpha$ -рецепторов являются эйкозаноиды, хотя поддаются также активации фибратами и статинами [13].  $\alpha$ -PPAR прежде всего играет значимую роль в регуляции гена, ответственного за липидный обмен (рис. 3). Это действие включает в себя:

- Стимуляцию генов аполипопротеинами А-1 (апо-А-1) и апо-А-2, что способствует увеличению синтеза соответствующих липопротеидов, которые в свою очередь усиливают синтез частиц липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).
- Стимуляцию генов липопротеинлипазы с соответствующим усилением этого фермента; активизация липопротеинлипазы приводит к липолизу триглицеридных частиц.
- Ингибирование апо-С-3, что в конечном итоге приводит к снижению уровня наиболее атерогенных ЛПНП.

Кроме существенного влияния на липиды и липопротеиды, лиганды PPAR (к ним относятся и статины) снижают уровни тканевых факторов (ТФ), угнетают воспаление, тормозят образование факторов тромбогенеза, снижают синтез эндотелина-1, т.е. стимулируют нарушенные функции эндотелия при его дисфункции [13].

Удивительным в данном случае фактом является то, что, кроме сильного гипохолестеринемического эффекта за счет ингибирования ХС, статины убирают другой атерогенный липидный механизм – низкий уровень ХС ЛПВП (рис. 4). Эта часть эффекта статинов уже является дополнительным эффектом за счет воздействия на PPAR.

### Модуль гиперангиотензиемии II

В последние десятилетия установлено, что АТ II, объединяемый нами в патогенную ренин-ангиотензиновую систему, является не только одной из важных субстанций, играющей ведущую роль в развитии АГ, но и участвует в качестве самостоятельного ПМ при развитии различных других заболеваний (см. таблицу).

АТ II участвует в патогенезе большинства представленных заболеваний. Из рис. 5 видно, что АТ II активно участвует в стимуляции факторов, повреждающих органы-мишени. Это значит, что воспалительный процесс, окислительный стресс или дисфункция эндотелия, существующие в организме человека, становятся более выраженными, если на эти ПМ наслаивается гиперангиотензиемия. Поскольку гиперангиотензиемия развивается при АГ (а она встречается более чем у 40% населения), то можно представить, насколько важна роль гиперангиотензиемии в Российской Федерации. Более того, в последние годы установлено, что АТ способствует апоптозу подоцитов, эпителиальных клеток клубочков, участвующих в ультрафильтрации крови [28–30].

Установлен молекулярный механизм этого явления: АТ II стимулирует ряд процессов, таких как образование АФК, ингибирование  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена в клетках и интраклеточная алкализация [30], экспрессия нефрина [29] и ядерных протеинов p53, c-Abl-p53 [28].

АТ II принимает участие в истощении мышц при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ХПН, способствуя развитию кахексии. Этот процесс является следствием уже известных нам свойств АТ II: стимуляции перекисного окисления, ингибирования нормального процесса энергетического обмена, подавления аппетита через воздействие на нейропептид Y, орексин и адренокортикотропный гормон [31].

АТ вызывает дисфункцию адипоцитов и дисрегуляцию жировой ткани. Причем этот процесс осуществляется через усиление функции  $\gamma$ -PPAR [32]. Другое патогенное воздействие АТ II заключается в том, что он способствует разрыву нестабильной бляшки, который способствует синтезу металлопротеаз, воздействующих на соединительнотканную покрывку нестабильной атеромы, что приводит к ее разрыву и тем самым запускает процесс тромбообразования при атеросклерозе [33]. Это осуществляется через механизм образования ТФН- $\beta$  и стимуляции рецепторов АТ II 1-го типа [33]. АТ II подавляет активность рецептора типа А сердечного натрийуретического пептида путем угнетения транскрипции гена Npr1 [34].

Статины, назначаемые кардиоваскулярным больным, даже если врач не задумывается о возможности наличия у больного гиперангиотензиемии II, все равно будут влиять на патогенные процессы, на которые

**Рис. 4. Двойное положительное воздействие статинов на метаболизм липидов.**

действует АТ II (см. рис. 5). Поэтому назначение статинов больным АГ, с ХСН и ХПН в любом случае ограничит потенциальные негативные воздействия АТ II.

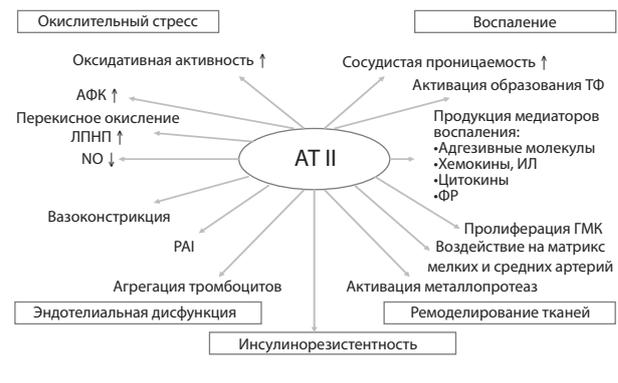
В последнее время появляются новые данные (в основном полученные при экспериментах на животных или культурах переживающих клеток) об уточнении механизмов плейотропного действия статинов, в том числе в ответ на гиперангиотензиномию.

В исследовании J.Park и соавт. (2000 г.) [35] в контрольной группе трансгенных мышей, которым вводился человеческий ренин и ангиотензиноген в течение 4–6 нед, быстро развивались гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца, поражение почек (альбуминурия в 3 раза большая, чем в основной группе мышей, получавших статины, некроз кортикального слоя почек), у 45% мышей наступал летальный исход. У мышей, получавших статины, уровень липидов крови не изменялся, но органические поражения были значительно менее выражены, так же как и летальность. Благоприятное течение эксперимента у мышей основной группы сопровождалось слабыми проявлениями воспаления, пролиферации клеток. Экспрессия интрацеллюлярных молекул адгезии 1-го типа и сосудистых клеток адгезии 1-го типа, инфильтрация лейкоцитов и миоцитов в почках также были выражены слабо. Таким образом, статины предотвратили повреждающее действие ангиотензиногена [35].

В другом исследовании было изучено влияние 30-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии верхней мезентериальной артерии у крыс, получавших в течение 3 дней аторвастатин в дозе 10 мг/кг массы тела в день (основная группа) или плацебо. В контрольной группе мышей наблюдались структурные изменения эндотелия, падение сосудорасширяющего эффекта артерий на введение ацетилхолина, усиление апоптоза клеток, ослабление чувствительности барорецепторов. В группе мышей, в течение очень короткого срока получавших аторвастатин, все эти явления были предотвращены. Было установлено, что все положительные эффекты аторвастатина произошли через механизм стимуляции фосфатидилинозитол-3-киназной активности синтеза NO и восстановления активности вагуса [36].

## Заключение

К настоящему времени эти универсальные ПМ, фигурирующие в данной статье, не были выделены как самостоятельный компонент в сложном механизме различных заболеваний – может быть, за исключением дисфункции эндотелия и в меньшей степени неспецифического асептического воспаления. Более

**Рис. 5. Роль АТ II в стимуляции факторов, повреждающих органы-мишени.**

того, эти модули не интегрировались в сложную сеть взаимосвязанных и взаимно активизирующих друг друга феноменов.

Но вернемся к статинам – основному объекту данной статьи, точнее к механизмам действия их различных эффектов. Можно считать случайным, но счастливым обстоятельством то, что многие эффекты статинов никак не связаны с брендвым гиполипидемическим эффектом, связанным с ингибированием ХС на уровне образования мевалоновой кислоты. Полиорганный, полисимптомный терапевтический эффект статинов навел на мысль о возможности такой же множественности механизмов развития заболеваний, складывающихся из суммы отдельных патогенных комплексов (мы называем их модулями).

И действительно, ПМ, перечисленные в таблице, показывают, что эти модули определяют суть развития разных заболеваний, но в составе которых могут числиться одни и те же ПМ. Нозологическая разница между ними складывается из набора модулей, выраженности их проявлений и, видимо, этиологической специфичности заболевания. Следует признать, что указываемая нами «универсальность» модулей относительна. Первые 3 модуля (воспаления, перекисного окисления, дисфункции эндотелия) действительно распространены очень широко, по крайней мере, в составленном нами списке (см. таблицу). Другие участвуют в меньшем наборе групп заболеваний. Во всяком случае, требуется время для составления более полного представления о выдвигаемой нами концепции.

Следующий вопрос, на котором хотелось бы остановиться, это удивительная щедрость природы в наполнении статинов всевозможными благоприятными эффектами. Статины были первой группой лекарственных средств, у которых обнаружили плейотропные свойства. В настоящее время выявление подобных свойств у других групп лекарственных средств, по крайней мере в кардиологии, становится популярным среди исследователей. Возможно, вслед за этим будет открыто новое направление в фармакологии, посвященное данному вопросу. Если это случится, мы этим будем обязаны именно статинам, потому что с них и началось выявление плейотропии.

Говоря об огромных успехах статинов как об антиатеросклеротическом средстве в первую очередь и об их плейотропных успехах – во вторую, следует вспомнить автора этого грандиозного открытия, давшего миру чудесное средство. В начале первой статьи из этого цикла мы кратко остановились на истории

открытия статинов и оценке роли «первооткрывателя пенициллина для статинов», как выразились нобелевские лауреаты N. Brawn и J. Goldstein (2004 г.) о господине Акира Эндо (Япония).

В заключение хотелось бы напомнить о забавном случае, произошедшем с великим ученым. Как-то он обратился к врачу по поводу сердца. После обследования врач сказал ему, что у него атеросклероз и надо лечиться. Увидев некоторую встревоженность пациента, врач успокоил А. Эндо, сказав: «Не волнуйтесь! Есть прекрасное лекарство – статин. Он Вас вылечит».

#### Литература

1. Аронов ДМ. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; 10: 85–94.
2. Аронов ДМ, Бубнова МГ. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. *CardioСоматика*. 2012; 3: 70–81.
3. Аронов ДМ. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Некардиальные плейотропные эффекты. *CardioСоматика*. 2012; 4: 55–63.
4. Ridker PM, Silverman JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008; 79 (Suppl. 8): 1544–51.
5. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009; (Suppl. 7) 1: 332–9.
6. Strey CH, Young JM et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart* 2006; 92 (11): 1603–99.
7. Арутюнов ГП, Карцева ТП, Воеводина НЮ. и др. Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАОКООН), пилотное рандомизированное исследование. *Тер. Архив*. 2005; 9: 53–60.
8. Link A, Ayadbi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrom. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945–55.
9. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD clinical evidence for «pleiotropic» functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27 (10): 1182–90.
10. Eto M, Rathgeb L, Cosentino F et al. Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 45 (5): 663–7.
11. Morrow DA, de Lemos JA et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 25 (114): 281–8.
12. Mubalestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004; 94 (9): 1107–12.
13. Fruchart JC. *Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis*. Elsevier Science Limited 2002.
14. McCarey DW, McMines IB, Madhok R, Hampson R. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2015–21.
15. Титов В.Н., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Сравнительный анализ противовоспалительного эффекта аторвастатина при ИБС и ревматоидном артрите. *Кардиология*. 2008; 48 (9): 4–8.
16. Wagner AH, Krzesz R, Gao D et al. Decoy oligodeoxynucleotide characterization of transcription factors controlling endothelin-B receptor expression in vascular. *Mol Pharmacol* 2000; 58 (6): 1333–40.
17. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent antiatherosclerosis effect other than serum lipid lowering effects – the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 2001; 155 (2): 347–57.
18. Rikitake Y, Kawashima S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 87–96.
19. Di Corleto PE et al. Vascular endothelium. In: *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Eds. Fuster, Ross, Topor. Lippincott-Raven Publishers 1996; p. 378.
20. Chisolm GM et al. Oxidized lipoproteins and atherosclerosis. In: *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Eds. Fuster, Ross, Topor. Lippincott-Raven Publishers 1996.
21. Galle J, Hansen-Hagge T et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 7.
22. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165 (3): 335–8.
23. Петрущев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
24. Ushiyama T, Atsuta H, Utsugi N et al. Simvastatin induced beat shock factor 1 in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2006; 188 (2): 265–73.
25. Igarashi J, Miyoshi M et al. Statins induce S1P (1) receptors and enhance endothelial nitric oxide production in response to high-density lipoproteins. *Br J Pharmacol* 2007; 15.
26. Hofnagel O, Luechtenborg B et al. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (3): 604–10.
27. Ushiyama T, Nosaka S, Ueki M. Short-term effects of low-dose atorvastatin on inflammatory status and lipid profiles in perimenopausal hypercholesterolemic, hypertriglyceridemic women. *Int J Cardiol* 2006; 26 (113): 66–75.
28. Chen X, Ren Z, Liang W, Zha D et al. c-Abl mediates angiotensin II-induced apoptosis in podocytes. *J Mol Biol* 2013.
29. Jia J, Ding G, Zhu J, Chen C et al. Angiotensin II infusion induces nephrin expression changes and podocyte apoptosis. *Am J Nephrol* 2008; 28 (3): 500–7.
30. Liu Y, Hitomi H, Diab S, Deguchi K. Roles of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Type 1 and Intracellular pH in Angiotensin II-induced Reactive Oxygen Species Generation and Podocyte Apoptosis. *J Pharmacol Sci* 2013.
31. Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II induced muscle wasting: Potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2013. Pii: s1357–2725 (13): 00179–9.
32. Sodhi K, Puri N, Hyun Kim D et al. PPAR-delta binding to heme oxygenase 1 promoter prevents angiotensin II induced adipocyte dysfunction in goldblatt hypertensive rats. *Int J Obes (Lond)* 2013.
33. Ren M, Hao S, Yang C, Zhu P et al. Angiotensin II regulates collagen metabolism through modulating tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in diabetic skin tissues. *Diab Vasc Dis Res* 2013.
34. Gopi V, Parthasarathy A, Umadevi S, Vellaichamy E. Angiotensin-II down-regulates cardiac natriuretic peptide receptor-A mediated anti-hypertrophic signaling in experimental rat hearts. *Indian J Exp Biol* 2013; 51 (1): 48–55.
35. Park JK, Müller DN, Mervaala EM et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1420–30.
36. Bi XY, He X, Zhao M et al. Role of endothelial nitric oxide synthase and vagal activity in the endothelial protection of atorvastatin in ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61 (5): 391–400.