

## Новые патогенетические факторы развития и возможные подходы к лечению атеросклероза

Калвинш И. Я.

Латвийский Институт органического синтеза. Рига, Латвия

В патогенезе атеросклероза с последующим развитием инфаркта (ИМ), инсульта (МИ) или внезапной смерти (ВС) существенную роль играет триметиламиноксид (ТМАО), который образуется в результате деградирования диетарного холина, бетаина или карнитина микрофлорой кишечника человека. При одновременно повышенных уровнях триметиламинооксида и карнитина количество ИМ, МИ и ВС от ССЗ возрастает в 2–3 раза. Из этого следует, что употребление с пищей богатых холином фосфатидилхолиновых жиров, красного мяса и молочных продуктов, богатых карнитином, является существенным фактором риска (ФР) развития атеросклероза.

Общепризнанной терапии для снижения уровня ТМАО и карнитина на сегодняшний день не существует. Единственным лекарственным препаратом в мире, который способен одновременно снижать два

существенных фактора, ассоциированных с развитием атеросклероза у людей — ТМАО и карнитин, является известный кардио- и цитопротектор Милдронат. Экспериментальные и пилотные клинические исследования эффективности Милдроната у больных с облитерирующим атеросклерозом также являются весомой предпосылкой проведения углубленных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности длительного применения Милдроната для профилактики и лечения атеросклероза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, триметиламиноксид, карнитин, Милдронат.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (5): 87-90

Поступила 10/10-2013

Принята к публикации 14/10-2013

### New pathogenetic factors of atherosclerosis development and potential therapeutic approaches

Kalvinsh I. Ya.

Latvian Institute of Organic Synthesis. Riga, Latvia

It has been demonstrated that one of the factors in the pathogenesis of atherosclerosis, with the subsequent development of myocardial infarction (MI), stroke (S), or sudden death (SD), is trimethylamineoxide (TMAO), the end-product of dietary choline, betaine, or carnitine metabolism by intestinal microflora. Simultaneously elevated levels of TMAO and carnitine are associated with a doubled or even tripled risk of MI, S, and SD. Therefore, dietary intake of choline-rich phosphatidylcholine fats and red meats and carnitine-rich dairy is an important risk factor (RF) of atherosclerosis.

At the moment, there is no universally accepted therapeutic approach which reduces TMAO and carnitine levels. The only agent which can

simultaneously reduce the levels of these two atherosclerosis-associated RFs is a well-known cardio- and cytoprotector Mildronate. Experimental and pilot clinical studies of Mildronate effectiveness in patients with obliterating atherosclerosis suggest the need for further, more detailed clinical trials of Mildronate, for estimation of its efficacy and safety.

**Key words:** atherosclerosis, trimethylamineoxide, carnitine, Mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (5): 87-90

Известно, что патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) включает как генетические, так и внешние факторы, которые определяются образом жизни каждого конкретного пациента. Факторы риска (ФР) развития ССЗ очень многогранны: от несбалансированной диеты до малоподвижного образа жизни и вредных привычек, в известной степени способствующие патологическим сдвигам в процессах обмена веществ. Наряду с этим врожденная, генетически обусловленная склонность к атеросклерозу также вносит свой вклад в формирование этого грозного заболевания.

Если на рождаемость в настоящее время повлиять весьма сложно и очень дорого, контролировать влияние на организм человека вредных воздействий окружающей среды общество в состоянии. Однако эффективному предупреждению ССЗ — главного киллера современности, мешает далеко не полное понимание молекулярных основ возникновения дисфункции сердечно-сосудистой системы.

Многочисленные исследования причин возникновения атеросклероза выделяют также целый ряд возможных катали-

заторов образования в сосудах, так называемых, “холестериновых” бляшек; регуляция образования этих катализаторов может рассматриваться как мишени для создания новых лекарственных средств.

Неправильный образ жизни результируется в возникновении гиперлипотеинемии (ГЛП), состояния, при котором уровень общего холестерина (ОХС) >5 ммоль/л, а липопротеины низкой плотности (ЛНП) >3 ммоль/л на фоне снижения фракции липопротеинов высокой плотности (ЛВП), способствующей развитию как ССЗ, так и диабета (СД) [1]. Еще более опасным сдвигом метаболизма в организме человека является повышение содержания фракции триглицеридов (ТГ) — сложных эфиров глицерина с различными жирными кислотами (ЖК), среди которых наиболее опасными считаются эфиры насыщенных ЖК (миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот) [2].

Таким образом, общепризнанно, что гиперлипидемия — гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ), а также дислипидемия (ДЛП), а именно, изменение

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел. +371 29153226, +37167553233

e-mail: kalvins@osi.lv

[Калвинш И. Я. — профессор, академик АН Латвии, реабилитированный доктор химических наук, директор].

соотношения отдельных фракций липопротеинов (ЛП) крови, могут играть существенную роль в процессе атерогенеза.

Тем не менее, по-прежнему нет единогласия в том, какую роль в патогенезе атеросклероза играет каждая конкретная форма липидов — белый жир, фосфолипиды (ФЛ) и др. В этой связи обращают на себя внимание недавно опубликованные результаты мета-анализа в котором были суммированы результаты нескольких контролируемых проспективных клинических исследований, проведенных на очень большом общем количестве (>347 тыс.) пациентов, которые продемонстрировали отсутствие прямой корреляции между содержанием белого жира в рационе людей и их заболеваемостью ССЗ [3]. Это указывает на наличие ранее неучтенных факторов, способствующих развитию атеросклероза.

Общеизвестен, но не до конца понятен тот факт, что в некоторых странах статистически установленные условно безопасные концентрации ХС в плазме крови выше средних значений, общепринятых для большинства стран. Одним из таких примеров является Франция, где средние значения ХС в крови у мужчин в возрасте 46–64 года достигают 5,1–7,1 ммоль/л, однако заболеваемость ССЗ остается очень низкой — ~120 смертельных исходов на 100 тыс. населения по сравнению с Великобританией, где при сравнимых уровнях ХС смертельных исходов от ССЗ в 4–5 раз больше [4, 5].

Одним из основных источников насыщенных жиров и ХС является мясо, употребление которого в развитых странах постоянно растет [6, 7]. Было показано, что традиционная Средиземноморская диета, которая характеризуется высоким употреблением оливкового масла, фруктов, орехов, овощей и зерновых на фоне умеренного потребления рыбы, птицы, вина, и более низкого уровня употребления молочных продуктов, красного мяса, переработанного мяса и сладостей может положительно повлиять на частоту серьезных сердечных событий у больных с высоким риском ССЗ [8, 9].

До сих пор мало изученным остается вопрос о роли в развитии атеросклероза третьей по распространенности категории липидов — ФЛ, которые по мнению ряда авторов могут претендовать на роль самой опасной фракции жиров [10].

Из этого следует, что не только поступление жиров в организм и синтез ХС являются решающими факторами патогенеза атеросклероза, помимо этого весьма существенную роль играют механизмы регуляции концентрации ХС и ЛП как в плазме крови, так и в стенках кровеносных сосудов, что в совокупности оказывает существенное влияние на развитие атеросклероза [11, 12].

Для успешной профилактики и лечения ССЗ необходим более комплексный подход, не ограничивающийся только контролем уровня ХС в плазме крови путем подавления его биосинтеза или снижением потребления ХС-содержащих продуктов питания. При этом следует сконцентрировать внимание на самом процессе образования атеросклеротических бляшек (АБ) в магистральных сосудах и возможных факторах, регулирующих этот процесс, в т.ч. — обратный транспорт ХС из плазмы крови в печень и утилизация его для синтеза желчных кислот или выведение с желчью [13].

Как известно, в процессе контроля за содержанием ХС в стенке кровеносных сосудов участвуют макрофаги, которые способны поглощать липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) при высоких их концентрациях, и выделять захваченные липиды обратно в кровь, если содержание липидов в плазме крови падает. Таким образом, макрофаги предотвращают отложения седиментов липидов в сосудистой стенке. Однако при нарушенной способности макро-

фагов освобождаться от поглощенных липидов при помощи реверсного (обратного) транспорта их из внутриклеточной среды, макрофаги переполняются липидами и превращаются в пенные (ксантомные) клетки. При этом следует учесть и процессы гидролиза, окисления и реэтерификации эфиров ХС, присутствующих в ЛНП [14]. Поэтому для профилактики и лечения атеросклероза особую важность приобретают вопросы регуляция захвата и обратного транспорта ХС-содержащих липидов в организме в целом и в макрофагах в частности. Недавно было установлено, что этот процесс взаимосвязан не только с экспрессией соответствующих рецепторов макрофагов (CD36 и SRA), но и с наличием или отсутствием некоторых микробов в кишечнике животных и человека, способных метаболизировать триметиламиниевую группу, содержащую природные соединения, — холин, бетаин и карнитин с образованием триметиламина [15]. Впервые на катаболизм карнитина микрофлорой кишечника обратил внимание основоположник теории о биологической роли карнитина Rebouche C.J. [16–18]. Однако особое значение этого наблюдения было установлено лишь недавно, когда было выявлено, что триметиламином, генерируемый микрофлорой кишечника в основном из карнитина или холина, в печени у животных и человека превращается в триметиламиноксид (ТМАО), который в свою очередь способен во многих местах организма модулировать метаболизм ХС и других стеролов, а также подавлять обратный транспорт ХС из плазмы крови в печень и дальнейшее его выведение из организма путем образования и экскреции желчных кислот, что, в конечном итоге, приводит к прогрессированию процессов атеросклероза [15].

Вывод о прямой взаимосвязи, существенно более высокой смертности от ССЗ и увеличенного содержания в крови больных как карнитина, так и его метаболита — ТМАО, был подтвержден результатами хорошо спланированного контролируемого клинического исследования с включением 2595 пациентов, у которых более высокие уровни карнитина и ТМАО явно коррелировали с в 2–3 раза более высоким количеством серьезных инцидентов ССЗ — сумма инфарктов миокарда (ИМ), инсультов (МИ), реваскуляризации и смертельных исходов, в течение 3-летнего наблюдения за больными. При этом было установлено, что карнитин, который применяли в виде пищевой добавки, способствовал увеличению количества бактерий, метаболизирующих карнитин до триметиламина с последующим повышением уровня карнитина и ТМАО в крови больных [15].

Одновременно было установлено, что у пациентов со стенозом артерий >50% существенно повышен уровень карнитина в крови. Также было продемонстрировано, что принимаемый с пищей карнитин способствовал развитию атеросклероза. Все эти патологические процессы развивались на фоне высокой степени деградации карнитина микроорганизмами кишечника и повышенной концентрацией ТМАО в крови больных. Поэтому авторы сделали вывод о том, что карнитин при деградации его микроорганизмами кишечника ускоряет процессы развития атеросклероза у людей [15].

На чем же основано отрицательное влияние повышенных концентраций карнитина на прогноз больных ССЗ и, прежде всего, атеросклерозом? Тщательное исследование механизма этого феномена показало, что конечный продукт метаболизма карнитина — ТМАО, способен изменять метаболизм ХС и других стеролов как в макрофагах, так и в печени, и кишечнике в основном путем подавления *in vivo* системного обратного транспорта ХС из периферической ткани обратно в печень [15]. При этом следует учесть, что с мясом

и молочными продуктами в организм человека поступают не только жиры, но и карнитин, что в совокупности еще более ускоряет развитие атеросклероза [18].

Эти новейшие исследования патогенеза атеросклероза проливают свет на механизм антиатеросклеротического действия метаболического препарата мельдония (Милдронат, Гриндекс (Латвия), Фармстандарт (Россия)), широко применяемого в клинике средства профилактики и лечения ССЗ. Милдронат в настоящее время является единственным, известным лекарственным препаратом для лечения ССЗ в мире, который способен снизить концентрацию карнитина в плазме крови у людей, как путем подавления его биосинтеза, так и за счет снижения эффективности ренальной реабсорбции карнитина из мочи [19–21].

Вопреки тому, что карнитин вовлечен в транспорт ЖК через митохондриальные мембраны, было выявлено, что снижение концентрации карнитина *in vivo* не ведет к увеличению ДЛП. Более того, было показано также, что применение Милдроната резко снижает выраженность атеросклеротического поражения у экспериментальных животных, генетически предрасположенных к развитию атеросклероза. Одновременно с этим было установлено, что и концентрация карнитина в тканях аорты снижается [22].

В этой связи возникает вопрос о том, является ли повышенное содержание карнитина в крови больных положительным или отрицательным прогностическим маркером хода заболеваний, связанных с метаболическим синдромом (МС)? Эпидемиологическое исследование по оценке уровня карнитина у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов показало, что у больных с более тяжелым течением заболевания уровень карнитина в крови выше по сравнению с пациентами, у которых наблюдались меньше осложнений диабета [23].

К аналогичному выводу о корреляции между концентрацией карнитина и серьезными происшествиями (смерть, ИМ или МИ) у больных ССЗ приходят американские исследователи, которые рекомендуют пересмотр имеющихся представ-

лений о роли и безопасности карнитина, широко применяемого в качестве пищевой добавки [15].

Совсем недавно было установлено, что, помимо способности снижать уровень карнитина у людей, Милдронат снижает уровень про-атерогенного метаболита карнитина — ТМАО [24].

Недавние клинические исследования МИЛСС 1 и МИЛСС 2 (Эффективность МИЛдроната® при лечении Стабильной Стенокардии в комбинации со стандартной терапией) доказали безопасность и эффективность длительного применения этого препарата у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) [25]. Было показано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке (ФН), увеличивает уровень максимальной достигнутой ФН, продолжительность выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает КЖ больных ИБС.

Даже при длительном приеме (до 12 мес.) Милдронат обладает благоприятным профилем безопасности, в т.ч. у пациентов пожилого возраста. Как было установлено в исследовании МИЛСС 1 и подтверждено рядом других исследований, наиболее эффективной дозировкой Милдроната в терапии ИБС является 1 г препарата в сут [26, 27]. Установленные в течение последних двух лет новые биохимические механизмы развития атеросклероза указывают на актуальность изучения клинической эффективности Милдроната в профилактике и лечении атеросклероза. При этом следует учесть результаты недавно проведенного, пилотного, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом (в дозе 500 мг 2 раза в сут в течение 24 нед.) в сочетании со стандартным лечением больных с болезнью периферических артерий, результаты которого продемонстрировали выраженный положительный эффект лечения Милдронатом данной категории больных [26, 27].

## Литература

1. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2008; 31:811–22.
2. Nishida C and Uauy R. WHO Scientific Update on health consequences of trans fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 63: S1–S4; doi:10.1038/ejcn.2009.13.
3. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:535–46.
4. Artraud-Wild SM, Conon SL, Sexton G, et al. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88 (6):2771–9.
5. Hockley T, Gemmill M. European Cholesterol Guidelines Report. <http://www.policy-centre.com/downloads/European-Cholesterol-Guidelines07.pdf>.
6. Bernstein AM, Qi Sun, Hu FB, et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2010; 122:876–83.
7. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121:2271–83.
8. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008; 29:1316–26.
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279–90.
10. Zeneng Wang, Klipfell BJ, Bennett R, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472:57–64.
11. Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol* 2003; 92: 42J-9.
12. Spann NJ, Garmire LX, McDonald JG, et al. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses. *Cell* 2012; 151: 138–52.
13. Ohashi R, Mu H, Wang X, et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis, December 2005; 98 (12):845–56.
14. Yuan Yuan, Peng Li, Jing Ye. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein Cell* 2012; 3 (3):173–81.
15. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine* 7 April 2013; 1–12. doi:10.1038/nm.3145.
16. Rebouche CJ, Mack DL, Edmonson PF. L-Carnitine dissimulation in the gastrointestinal tract of the rat. *Biochemistry* 1984; 23:6422–6.
17. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J. Nutr.* 1991; 121: 539–46.
18. Rebouche CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1033:30–41.

19. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med 2002; 12:275–9.
20. Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters  $\gamma$ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011; 63: 1195–201.
21. Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012; 17:215–22.
22. Vilskersts R, Liepinsh E, Mateuszuk L, et al. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDR-/- mice. Pharmacology 2009; 83 (5):287–93.
23. Liepinsh E, Skapare E, Vavers E, et al. High L-carnitine concentrations do not prevent late diabetic complications in type 1 and 2 diabetic patients. Nutrition Research 2012; 32 (5):320–7.
24. Dambrova M, Skapare-Makarova E, Konrade I, et al. Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine N-Oxide, a metabolite associated with atherosclerosis. The Journal of Clinical Pharmacology 2013; 53 (10):1095–8.
25. Dzerve VJa, Pozdnjakov JuM. Exercise capacity in patients with coronary heart disease and peripheral artery disease, receiving long-term mildronate therapy. Russ J Cardiol 2011; 87 (1):49–55. Russian (Дзерве В. Я., Позднжков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал. 2011; 87 (1):49–55).
26. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". MILSS I Study Group. Medicina (Kaunas) 2011; 47 (10):544–51.
27. Mikhin VP, Hlebodarov FE. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. Russ J Cardiol 2010; 4:83–92. Russian (Михин В. П., Хлебодаров Ф. Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010; 4:83–92).

### Подписка-2014 на журналы через сайт издательства\*

**ВНИМАНИЕ! В 2014 году изменится количество выпусков Российского кардиологического журнала – 12 выпусков (номеров) в год. С 30 сентября 2013 года вводятся новые цены на подписку. Все подписчики на журнал, которые оформили подписку через издательство (через сайт) до этой даты получают полный комплект выпусков журнала при полугодовой подписке полугодие (6 номеров) или при годовой подписке (12 номеров).**

Российский кардиологический журнал			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)		1050-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2160-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1080-00 руб
Бумажная версия*** + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2940-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1530-00 руб

Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров), англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1400-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	700-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1500-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		800-00 руб
Англоязычная версия Российского кардиологического журнала (4 номера)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	2 номера (полугодовая подписка)		200-00 руб
	4 номера (годовая подписка)		400-00 руб

\* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт [www.rosccardio.ru](http://www.rosccardio.ru). Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном - МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

\*\* Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – [www.sccardio.ru](http://www.sccardio.ru). При оплате подписки необходимо указать номер членского билета.

\*\*\*Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.