На правах рукописи

БЕЛОКРЫЛОВА ЛЮДМИЛА ВАЛЕНТИНОВНА

**Влияние эссенциальных фосфолипидов на структурно-функциональную**

**организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ишемической**

**болезнью сердца**

14.00.05-Внутренние болезни

14.00.06- Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тюмень - 1998

Работа выполнена в Тюменской государственной медицинской академии.

|  |  |
| --- | --- |
| Научные руководители: | доктор медицинских наук, профессор Медведева И.В.  доктор медицинских наук, профессор Шалаев С.В. |
| Официальные оппоненты: | доктор медицинских наук, профессор Гапон Л.И.  кандидат медицинских наук, доцент Ковальчук Е.И. |
| Ведущая организация: | Институт питания РАМН |

Защита диссертации состоится 10 апреля 1998г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета К 084.48.02 в Тюменской государственной медицинской академии (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке академии.

Автореферат разослан “10” марта 1998 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор Дурыгин А.Н.

**Список сокращений**

|  |  |
| --- | --- |
| **α -ТФ** | - α-токоферол |
| **БАД** | - биологически активные добавки к пище |
| **ГМК** | - гладко мышечные клетки |
| **ДК** | - диеновые конъюгаты |
| **ИМТ** | индекс массы тела |
| **ЛП** | - липопротеиды |
| **ЛПВП** | - липопротеиды высокой плотности |
| **ЛПНП** | - липопротеиды низкой плотности |
| **ЛПОНП** | - липопротеиды очень низкой плотности |
| **ЛФХ** | - лизофосфотидилхолин |
| **МДА** | - малоновый диальдегид |
| **МНЖК** | - мононенасыщенные жирные кислоты |
| **ОФЛ** | - общие фосфолипиды |
| **ОХС** | - общий холестерин |
| **ПНЖК** | - полиненасыщенные жирные кислоты |
| **ПОЛ** | - перекисное окисление липидов |
| **СОД** | - супероксиддисмутаза |
| **СФМ** | - сфингомиелин |
| **ТГ** | - триглицериды |
| **Тр** | - тромбоциты |
| **Тх** | -тромбоксан |
| **ФАТ** | - фактор, активирующий тромбоциты |
| **ФГ** | -фибриноген |
| **ФИ** | - фосфоинозитол |
| **ФЛ** | - фосфолипиды |
| **ФС** | - фосфатидилсерин |
| **ФХ** | - фосфатидилхолин |
| **ФЭА** | - фосфатидилэтаноламин |
| **ТБК** | тиобарбитуровая кислота |
| **ХС** | - холестерин |
| **ШО** | - основания Шиффа |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность**темы обусловлена высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью от ИБС как среди пожилых лиц, так и среди лиц трудоспособного возраста (1994; Грацианский Н.А.. 1996; Константинов В.В. с соавт., 1997; Wilson, 1994; Chen, 1995). Наличие нескольких факторов риска повышает вероятность развития заболевания и его осложнений (Stamler J. et al., 1993; Kwiterovich P.O.Jr., 1995; Watts et al., 1995). Проведенные ранее исследования свидетельствуют о важном значении факторов риска ИБС, как в рамках первичной, так и вторичной профилактики ИБС (Broun et al., 1990; NCEP, 1994; Smith et al., 1995). Значимость своевременной диагностики, лечения и профилактики атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и факторов риска ИБС несомненно представляется важнейшей проблемой современной кардиологии.

Патологии тромбоцитарного звена гемостаза наряду с нарушениями липидного обмена принадлежит ведущая роль в патогенезе атеросклероза (Балуда М.В. с соавт., 1990; Грацианский Н.А., 1996; Coller, 1995). Тр участвуют и в патогенезе стабильной стенокардии напряжения (Канская Н.В. с соавт., 1990; Орлов В.Н. с соавт., 1990). В основе усиления функциональной активности Тр лежит повышение упорядоченности и ориентированности мембранных ФЛ и обогащение их ХС, в свою очередь “жесткость” мембран Тр зависит от интенсивности ПОЛ и накопления метаболитов, а также активности антиоксидантной системы (Шалаев С.В., 1993; Шатилина Л.В., 1993; Закилов А.Н., 1996).

Атеросклероз - это сложный процесс, развивающихся под действием различных факторов, многие из которых могут изменяться под действием состава диеты и ее калорийности (Погожева А.В., 1995, 1996; Watts et al., 1992; Reaven, 1996).

Промежуточной ступенью между гиполипидемической диетой и применением гиполипидемических препаратов могут стать БАД, в частности фосфолипидной природы (Тутельян В.А., 1995; Березовикова И.П., 1995; Попова Ю.П. с соавт., 1997).

Новая технология получения нативных ФЛ, применяемая при изготовлении концентрата “Витол”, позволяет сохранить практически все биологически активные компоненты. “Витол” - это концентрат нативных ФЛ растительного происхождения, представленных наиболее ценной фосфатидилхолиновой фракцией (>40%) с минимальной концентрацией лизофракций (Самсонов М.А. с соавт., 1995, 1997; Бутина Е.А. с соавт., 1995).

**Цель работы** - изучение воздействия комплекса нативных фосфолипидов, применяемых в качестве БАД, на клинические проявления и структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца.

**Задачи исследования**

1. Исследовать основные структурные параметры клеточных мембран кровяных пластинок у больных ИБС с клиническими проявлениями стабильной стенокардии.
2. Оценить активность процессов ПОЛ, а также ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты в тромбоцитарных мембранах у больных ИБС.
3. Изучить воздействие факторов риска ИБС на липидную структуру и окислительный метаболизм в клеточных мембранах тромбоцитов.
4. Дать оценку терапевтической эффективности фосфолипидного продукта “Витол” у больных ИБС с клиническими проявлениями стабильной стенокардии II-III ФК.
5. Дать характеристику воздействия нативных фосфолипидов на структурно-функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ИБС с учетом имеющихся факторов риска.

**Научная новизна** В результате исследования впервые установлено, что у больных ИБС, стабильной стенокардией по сравнению со здоровыми лицами в клеточных мембранах Тр наблюдаются мембранопатологические изменения, характеризующиеся увеличением содержания ЛФХ, ОХС, коэффициента ОХС/ОФЛ. Параллельно регистрируется активация ПОЛ на фоне снижения уровня α-ТФ в липидном бислое тромбоцитарных мембран.

В ходе исследования впервые доказано, что наличие таких факторов риска ИБС, как курение, ожирение, избыточное потребление животных жиров, гиперхолестеринемия, а также возраст (старше 50) лет усугубляет нарушения структурно-функциональной организации мембран тромбоцитов у больных стабильной стенокардией.

При изучении эффективности использования фосфолипидного концентрата “Витол” впервые установлено, что данная БАД, помимо снижения ОХС плазмы, обладает мембраностабилизирующими и антиоксидантными свойствами. Мембраностабилизирующее действие “Витола” проявляется в увеличении всех основных фракций фосфолипидов, снижении ОХС и соотношения ОХС/ОФЛ в мембранах Тр. Антиоксидантное действие заключается в достоверном снижении первичных (ДК) и конечных (ШО) продуктов ПОЛ и статистически значимом увеличении α-ТФ в липидном бислое тромбоцитарных мембран.

Мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты БАД “Витол” наиболее выражены у больных ИБС в возрасте старше 50 лет , с ожирением, избыточным потреблением животных жиров в анамнезе и исходным уровнем ОХС плазмы более 6,2 ммоль/л

**Практическое значение** В ходе исследования установлено, что наибольшие изменения в тромбоцитарном звене гемостаза у больных стабильной стенокардией наблюдаются при наличии таких факторов риска как курение, ожирение, избыточное потребление животных жиров и гиперхолестеринемия. Исходя из этого, данный контингент больных нуждается в проведении профилактических мероприятий, направленных на коррекцию указанных нарушений.

Нативные фосфолипиды, содержащиеся в препарате “Витол”, оказывают гиполипидемическое действие, обладают мембраномодулирущими и антиокидантными свойствами. Данная БАД наиболее эффективна у больных ИБС с ожирением, злоупотреблением животными жирами, гиперхолестеринемией, в более старшей возрастной группе,.

Полученная информация имеет важное значение в разработке новых методов лечения и профилактики атеросклероза и ИБС.

**Внедрение в практику**. Результаты исследования используются в работе отделения кардиологии 2 ГКБ и кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ТГМА, внедрены в практику амбулаторного лечения больных, перенесших инфаркт миокарда, в клинике НИИ КПК СО РАМН (г.Тюмень).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В клеточных мембранах тромбоцитов при стабильной стенокардии напряжения существуют изменения липидной структуры, процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной защиты по сравнению со здоровыми лицами.
2. Данные изменения липидной фазы мембран тромбоцитов у больных стабильной стенокардией усугубляются при наличии факторов риска (прогрессирования) ИБС (артериальная гипертония, курение, ожирение, избыточное потребление животных жиров, возраст, уровень общего ХС плазмы).
3. Концентрат нативных фосфолипидов “Витол” оказывает комплексное влияние: обладает гипохолестеринемическим действием, воздействует на структурные параметры, процессы липопероксидации и антиоксидантную защиту в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИБС, стабильной стенокардией.
4. Наибольшая эффективность препарата “Витол” проявляется у больных ИБС с ожирением, избыточным потреблением жиров, гиперхолестеринемией, в старшей возрастной группе и у курящих больных.

**Апробация работы** состоялась 18 февраля 1998г. на совместном заседании проблемной комиссии “Медико-социальные и общебиологические проблемы здоровья населения Западно-Сибирского территориально-промышленного комплекса” и кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ТГМА. Фрагменты работы доложены на выставке “Медицина и здоровье” (Тюмень, 10-13 сентября, 1996г.), конференции , посвященной 20-летию 2ГКБ (Тюмень, декабрь, 1997), конференции по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Current concepts in the therapy of coronary heart disease. The second update on experimental results and clinical interventions/ Garmich-Partenkirchen, Germany. January, 28-31, 1998).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 5 работ.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация изложена на ... страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов и выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит ... таблиц и ... рисунков.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования являлись 107 больных ИБС с клиническими проявлениями стабильной стенокардии II-III ФК без тяжелых осложнений (99 мужчин, 8 женщин, средний возраст 53,9±6,6 г.); из них у 65 больных проводилось исследование терапевтического и метаболического эффектов фосфолипидного продукта “Витол”; 42 больных составили группу сравнения. Контрольная группа состояла из 44 практически здоровых лиц - доноров (37 мужчин и 7 женщин, средний возраст 50,2±1,3 г.).

Всем больным проводились общепринятые методы клинического обследования. В период проведения исследования больные не получали аспирин, а также гиполипидемические средства.

**Специальные методы исследования**

1. Выделение тромбоцитов по методу К.В. Чурина (1991г.) и приготовление липидных экстрактов из взвеси тромбоцитов.
2. Определение содержания фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии (В.И. Крылов с соавт., 1978; М. Мейгс, 1975).
3. Определение общего холестерина по методу Златкиса-Зака.
4. Продукты ПОЛ: ШО определялись по методу Bidlack, Ф.З. Меерсон (1979); ДК - по методу В.В. Гаврилова (1988); ТБК-продукты (МДА) - по методу И.Д. Стальной (1977).
5. Показатели антиоксидантной защиты: α-ТФ (Н.Н. Рудакова-Шилина, 1982); СОД (В.П. Верболович, Л.И. Подгорной, 1987); каталаза (M. Karen, Toth et al., 1986; Е. Дубинина с соавт., 1988).

**Статистическая обработка данных**

Материал диссертации обработан на персональном компьютере Pentium - 100 с помощью пакета статистической обработки данных “Armstat”. Статистическая обработка производилась с использованием t критерия Стьюдента для парных и непарных величин. В обработке данных также использовался корреляционный анализ. Достоверность подсчитывалась с точностью до 0,001. При этом достоверными считали различия при значении p<0,05. Все результаты выражались как M±m.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**1. Особенности липидного состава и ПОЛ в мембранах тромбоцитов у больных ИБС.**

У больных стабильной стенокардией по сравнению со здоровыми лицами в клеточных мембранах Тр обнаружено достоверное (p<0,05) возрастание ЛФХ. Параллельно отмечалось статистически значимое (p<0,05) увеличение содержания ОХС, сопровождавшееся ростом соотношения ОХС/ОФЛ по отношению к его уровню у здоровых лиц (Рис 1, 2).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | |  | |
| **Рис. 1. Содержание ОХС в мембранах тромбоцитов** | **Рис. 2. Соотношение ОХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов** |

Обращало на себя внимание увеличение доли ЛФХ как продукта метаболизма ФЛ, что согласуется с данными других исследователей (Стукал И.В., Горелюк И.П., 1990) и имеет место при состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом, хотя однозначного ответа на вопрос о токсическом или повреждающем эффекте лизофракций нет до сих пор (Биленко М.В., 1989; Грибанов Г.А., 1991). Обогащение ХС мембран Тр отличается увеличением не только жесткости липидного бислоя (Шатилина Л.В. с соавт., 1989; Шалаев С.В., 1993), но и повышением числа мест связывания для эндопероксидов (Бышевский А.Ш., 1996; Gross, 1991).

**Таблица 1.**

**Состояние процессов ПОЛ в мембранах тромбоцитов у больных ИБС (M±m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| анализируемые показатели, ед. измерения | контрольная группа (n=44) | больные ИБС(n=107) | p |
| ДК, нмоль/мг липидов | 69,5±5,6 | 102,0±7,6 | <0,01 |
| ШО, I/мг липидов | 24,9±1,9 | 33,2±2,6 | <0,05 |
| МДА, нмоль/мг липидов | 6,9±0,9 | 13, 4±2,3 | н/д |
| СОД, у.е. торм/мг белка | 2,2±0,2 | 2,6±0,3 | н/д |
| каталаза , мкмоль/мин/мг белка | 1,5±0,1 | 1,3±0,2 | н/д |
| α-ТФ, нмоль/мл | 3,8±0,3 | 2,6±0,2 | <0.002 |

Параллельно отмечалось достоверное увеличение уровня ДК и ШО, при этом не регистрировалось увеличения содержания МДА. Данные сдвиги не сопровождались изменением активности СОД и каталазы, однако, отмечалось достоверное уменьшение концентрации α-ТФ в клеточных мембранах Тр при стабильной стенокардии (Таб. 1). При этом особое значение имеет обнаруженный дефицит α-ТФ у больных стабильной стенокардией, так как ранее были получены данные о важном значении α-Т в регуляции их функциональной активности Тр (Hendra, 1983; Oda., 1983; Warso, Lands, 1983; Salonen, 1989; Vatassery et al., 1989).

Изучение структурно-функциональных параметров клеточных мембран Тр проводилось с учетом факторов риска ИБС.

Показатели липидной структуры и активности ПОЛ в мембранах Тр у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертонией не имели достоверных различий от таковых у больных без гипертонии.

У пациентов с повышенным весом (ИМТ >25кг/м2) было установлено достоверное (p<0,05) увеличение ОХС и индекса ОХС/ОФЛ по сравнению с больными с нормальным (ИМТ<25кг/м2) весом (Рис 3).



**Рис. 3. Содержание ОХС у больных c повышенным весом и больных, потреблявших избыточное количество жиров**

У больных ИБС с ИМТ более 25 кг/м2 по сравнению с пациентами с нормальным (ИМТ <25 кг/м2) весом (таб. 2) наблюдалось увеличение ДК (p<0,001) и МДА (p<0,002) на фоне более низкого содержания ШО (p<0,001). По-видимому, ожирение оказывает влияние на способность мембран к утилизации продуктов липопероксидации.

**Таблица 2.**

**ПОЛ и антиоксидантная защита в мембранах тромбоцитов у больных стабильной стенокардией в зависимости от ИМТ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| анализируемые показатели, ед. измерения | ИМТ 20-25 кг/м2 (n=57) | ИМТ >25 кг/м2 (n=50) | р |
| ДК, нмоль/мг липидов | 64,22±4,5 | 110.1±8,2 | <0,001 |
| МДА, нмоль/мг липидов | 9,9±0,9 | 12,1±1,7 | <0,002 |
| ШО, I/мг липидов | 56,98± | 34,33±2,8 | <0,001 |
| СОД, у.е. торм/мг белка | 2,0±0,3 | 2,3±0,2 | н/д |
| каталаза , мкмоль/мин/мг белка | 1,2±0,06 | 1,5±0,3 | н/д |
| α-ТФ, нмоль/мл | 2,2±0,2 | 2,2±0,2 | н/д |

У больных с избыточным потреблением животного жира содержание ОХС и соотношения ОХС/ОФЛ были достоверно (p<0,05) выше, чем у больных ИБС с оптимальным потреблением жиров (Рис.3).

Особого внимания заслуживает достоверное увеличение содержания ОХС (p<0,01), а также соотношения ОХС/ОФЛ (p<0,05) в мембранах Тр у курящих больных ИБС.



**Рис. 4. Содержание ШО в мембранах Тр у курящих больных ИБС**

Кроме того, у курящих больных стабильной стенокардией (Рис. 4) было установлено достоверное повышение уровня ШО (p<0,01), что согласуется с данными Harats et al. (1990) о том, что курение непосредственно может вызывать окислительный стресс.

Согласно данным корреляционного анализа, были получены определенные взаимосвязи между количеством выкуриваемых сигарет и содержанием ОХС (rxy=+0,367, p<0,05), ШО (rxy=+0,312, p<0,05) и α-ТФ (rxy=−0,422, p<0,05) в мембранах Тр. Эти результаты, в какой-то мере, согласуются с данными Brezinka and Padmos (1993) о том, что риск внутрикоронарного тромбоза достоверно связан с количеством выкуриваемых сигарет.

**Таблица 3.**

**Содержание ЛФХ фракции в клеточных мембранах тромбоцитов в зависимости от наличия факторов риска**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| показатели, ед. измерения | больные ИБС | | P |
|  | некурящие (n=50)  0,015±0,003 | курящие (n=57)  0,026±0,004 | <0,05 |
| ЛФХ, мкмоль/мл | ИМТ 20-25 кг/м2 (n=57)  0,021±0,002 | ИМТ >25 кг/м2 (n=50)  0,031±0,003 | <0,01 |
|  | не злоупотребляли жирами (n=39)  0,013± | злоупотребляли жирами (n=68)  0,028±0,003 | <0,02 |

Увеличение содержания ЛФХ (Таб. 3) как продукта метаболизма ФЛ происходит при воздействии курения, ожирения и избытка животных жиров, как и при других состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом (Биленко М.В., 1989; Грибанов Г.А., 1991).

Особого внимания заслуживают наиболее выраженные значения корреляционной зависимости (p<0,001) с отрицательным вектором между ОХС плазмы и ОФЛ (rxy=−0,344) мембран Тр, ФХ (rxy=−0,512) , ФЭА (rxy=−0,343), СФМ (rxy=−0,523) и ФС (rxy=−0,72), что свидетельствует о существенной зависимости концентрации основных фракций ФЛ от уровня ХС плазмы.

Обнаружена прямая корреляционная зависимость (p<0,001) между уровнем ОХС плазмы и накоплением метаболитов ПОЛ - ШО (rxy=+0,357) и МДА (rxy=+0,105).

При проведении корреляционного анализа была установлена отрицательная зависимость между возрастом больных и содержанием ОФЛ (rxy=−0,37; p<0,01) и ФС (rxy=−0,251; p<0,05) в тромбоцитарных мембранах.

Таким образом, клеточные мембраны Тр у больных стабильной стенокардией характеризуются накоплением ЛФХ, ОХС, активацией ПОЛ на фоне сниженной активности неферментативного звена антиоксидантной защиты. Гиперхолестеринемия, ожирение, избыточное потребление животных жиров, артериальная гипертония и курение усугубляют нарушения в структурно-функциональной организации клеточных мембран Тр у больных ИБС, что подтверждает их роль как факторов прогрессирования ИБС и риска артериальных тромбозов.

Наличие изменений в липидной структуре и активация ПОЛ являются основанием для проведения лечебных и профилактических мероприятий, направленных на коррекцию указанных нарушений.

2. **Влияние фосфолипидного продукта “Витол” на структурно-функциональные параметры клеточных мембран тромбоцитов у больных ИБС**

С целью коррекции обнаруженных в ходе исследования изменений в качестве биологически активной пищевой добавки 65 пациентам со стабильной стенокардией напряжения назначался комплекс нативных ФЛ “Витол” в дозе 5г/день в течение 21 дня. У всех больных проводилось исследование клинической эффективности и изучение параметров клеточных мембран Тр.

Применение фосфолипидного продукта “Витол” сопровождалось улучшением субъективного состояния(81,3% больных), а также достоверным снижением ХС плазмы.

“Витол” оказывал воздействие на липидную структуру мембран Тр, проявлявшееся в достоверном увеличении ОФЛ и их фракций, а также снижении ОХС и соотношения ОХС/ОФЛ (Таб. 4).

У больных стабильной стенокардией использование комплекса нативных ФЛ “Витол” вызывало достоверное снижение (p<0,01) содержания первичных продуктов ПОЛ - ДК при значительном росте α-ТФ (p<0,001) в мембранах тромбоцитов (Рис. 5, 6).

**Таблица 4.**

**Влияние фосфолипидного концентрата “Витол” на структурные параметры клеточных мембран тромбоцитов у больных стабильной стенокардией (M±m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| показатели, ед. измерения | больные ИБС, (n=65) | | Р |
|  | до лечения | после лечения |  |
| ФЭА, мкмоль/мл | 0,046±0,004 | 0,089±0,005 | <0,001 |
| ФХ, мкмоль/мл | 0,060±0,005 | 0,086±0,006 | <0,001 |
| СФМ, мкмоль/мл | 0,028±0,005 | 0,065±0,009 | <0,001 |
| ФС, мкмоль/мл | 0,024±0,004 | 0,055±0,007 | <0,001 |
| ЛФХ, мкмоль/мл | 0,019±0,003 | 0,044±0,007 | <0,002 |
| ОФЛ, мкмоль/мл | 0,17±0,01 | 0,290±0,06 | <0,05 |
| ОХС, мкмоль/мл | 0,35±0,03 | 0,26±0,03 | <0,05 |
| ОХС/ОФЛ, ЕД | 2,0±0,1 | 0,9±0,06 | <0,001 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | |  |
| **Рис 5. Содержание ДК в мембранах Тр** | **Рис. 6. Содержание α-ТФ в мембранах Тр** | |

При проведении сравнительного анализа влияния антиангинального лечения ИБС и “Витола” на структурные параметры Тр было установлено достоверное увеличение всех фракций ФЛ, ОФЛ после приема комплекса нативных ФЛ, а также уменьшение содержания ОХС в мембранах Тр и снижение ОХС/ОФЛ, в отличие от антиангинальной терапии в обычном режиме. Параллельно было установлено достоверное снижение содержания первичных продуктов ПОЛ - ДК и значительный рост α-ТФ в мембранах Тр.

Изучение влияния “Витол” на клеточные параметры Тр проводилось с учетом влияния факторов риска.

Применение “Витола” у больных ИБС без сопутствующей артериальной гипертонии вызывало более значительное (p<0,01) снижение уровня ОХС в мембранах Тр по сравнению с больными с гипертонией.



**Рис 7. Влияние “Витола” на фосфолипидный состав мембран у курящих больных**

Комплекс нативных ФЛ “Витол” у некурящих больных ИБС оказывал более выраженное воздействие на фосфолипидный состав мембран Тр. (Рис.7). Данные корреляционного анализа также показывают, что курение имеет обратную связь уровнем ОФЛ (rxy=−0,360; p<0,05) и прямую связь с содержанием ОХС (rxy=+0,453; p<0,05).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

**Рис. 8**. **Содержание α-ТФ и активность СОД у курящих больных после курса лечения “Витолом**”

Заслуживают внимания изменения со стороны изучавшихся параметров антиоксидантной защиты; у курящих больных ИБС наблюдался достоверный рост СОД и α-ТФ, однако увеличение α-ТФ было меньшим, чем у некурящих больных (рис.8). Данные корреляционного анализа подтверждают влияние курения на содержание СОД (rxy=+0,5, p<0,02) и α-ТФ (rxy=−0,416, p<0,05) после “Витола”.

“Витол” оказывал более выраженное модулирующее действие на мембраны Тр (Рис. 9) у больных ИБС повышенным весом (ИМТ >25 кг/м2).

|  |  |
| --- | --- |
| \* - p<0,05 | \* - p<0,001 |

**Рис. 9. Влияние “Витола” на липидную структуру Тр у больных с повышенным весом**

У больных избыточным весом (ИМТ>25кг/м2) по сравнению с больными с нормальным весом наблюдался более выраженное (p<0,01) увеличение содержания α-ТФ при его равных исходных значениях.

Фосфолипидный концентрат “Витол” оказывал более выраженное (p<0,05) влияние, проявлявшееся в более низком содержании ОХС (0,25±0,025 мкмоль/мл) у лиц, не ограничивавших потребление животных жиров по сравнению с больными ИБС, не злоупотреблявших жирами (0,34±0,028 мкмоль/мл). Показатели ПОЛ и звеньев антиоксидантной защиты при избыточном потреблении жиров существенно не отличались от таковых у больных без избыточного потребления животных жиров.



**Рис. 10. Влияние “Витола” на уровень ОХС и ОФЛ в мембранах Тр у больных ИБС с нормо- и гиперхолестеринемией**

Следует отметить статистически значимое увеличение содержания ОФЛ по уровню всех фракций как при нормальном (ХС плазмы<6,2 ммоль/л, или < 240мг/дл), так и при повышенном уровне ХС (>6,2 ммоль/л, или >240мг/дл) плазмы, более выраженное увеличение легкоокисляемых фракций было зарегистрировано у больных ИБС с гиперхолестеринемией. Кроме того, у обследованных с гиперхолестеринемией наблюдается статистически значимое снижение ОХС мембран Тр (Рис. 10).

После лечения нативными ФЛ обращает внимание снижение с высокой степенью достоверности уровня ДК и статистически значимое увеличение содержания основного жирорастворимого антиоксиданта α-ТФ как при нормо-, так и гиперхолестеринемии.

Концентрат нативных ФЛ “Витол” оказывает значительное влияние на липидный состав как в группе больных в возрасте от 40 до 49 лет, так и более старшей возрастной группе (от 50 до 60 лет). При этом в более старшей возрастной группе после приема “Витола” содержание ФХ достоверно выше (что не способствовало изменению соотношения легкоокисляемых фракций к трудноокисляемым), а коэффициент ОХС/ОФЛ (Рис.11) достоверно ниже, чем в группе больных в возрасте от 40 до 50 лет.



**Рис. 11. Влияние “Витола” на соотношение ОХС/ОФЛ в мембранах тромбоцитов в зависимости от возраста больных.**

Данные корреляционного анализа (p<0,05) также подтверждают, что содержание ФХ (rxy=+0,339), СФМ (rxy=+0,328), ОФЛ (rxy=+0,315) после приема “Витола” имеют положительную связь с возрастом.

В возрастной группе от 40 до 49 лет наблюдалось статистически достоверное снижение ДК при практически неизменном уровне вторичных и конечных продуктов ПОЛ (Рис.12). В группе больных стабильной стенокардией в возрасте от 50 до 60 лет наблюдается снижение уровня ШО с высокой степенью достоверности при отчетливо выраженной тенденции к снижению ДК и МДА в липидном бислое. Отсутствие реакции со стороны конечных продуктов липопероксидации у более молодых больных, возможно, обусловлено активацией утилизации липоперекисей до метаболически инертных соединений, что является одним из способов регуляции активности процессов ПОЛ в мембранах Тр (Жмуров В.А., 1993).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| больные ИБС, возраст 40-49 лет | больные ИБС, возраст 50-60 лет |

**Рис. 12. Продукты ПОЛ после “Витола”**

Особенностью действия комплекса нативных ФЛ является его активирующее влияние на антиоксидантную защиту в тромбоцитарных мембранах у больных ИБС. После применения препарата “Витол” во всех группах больных регистрировалось статистически значимое возрастание содержания α-ТФ.

Согласно данным экспериментальных исследований ФЛ присуща синергическая антиоксидантная активность; возможна частичная регенерация α-ТФ по ходу окисления при взаимодействии его феноксильных радикалов с ПНЖК фосфолипидов.(Сторожок Н.М., 1995. 1997). Отмечено, что наибольший синергический эффект свойственен ФЛ, имеющим в своем составе азотистые основания и ПНЖК (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1995; Сторожок Н.М., 1995; 1997; Wassal et al., 1986, 1990; Shamovski et al., 1991, 1992).

Подводя итог сказанному выше, необходимо отметить, что при стабильной стенокардии напряжения клеточные мембраны тромбоцитов характеризуются повышенной “жесткостью” и активацией ПОЛ на фоне снижения уровня основного антиоксиданта - α-ТФ.

Комплекс нативных фосфолипидов “Витол” оказывает наиболее существенное воздействие на липидную структуру мембран Тр у больных ИБС, стабильной стенокардией в сочетании с гиперхолестеринемией, ожирением, при злоупотреблении жирами, а также в более старшей возрастной группе. Использование БАД “Витол” в качестве профилактического средства позволяет корригировать нарушения структурно-функционального состояния мембран тромбоцитов при ИБС.

**ВЫВОДЫ**

1. У больных стабильной стенокардией по сравнению со здоровыми лицами в клеточных мембранах Тр наблюдаются мембранопатологические изменения, характеризующиеся возрастанием ОХС, увеличением коэффициента ОХС/ОФЛ при увеличении содержания ЛФХ. Параллельно регистрируется активация перекисного окисления липидов на фоне снижения уровня α-ТФ липидном бислое тромбоцитарных мембран.

2. Наличие таких факторов риска ИБС как гиперхолестеринемия, ожирение, избыточное потребление животных жиров, курение, возраст (старше 50 лет) усугубляет имеющиеся нарушения структурно-функциональной организации клеточных мембран Тр.

3.Включение в комплексную терапию больных ИБС концентрата нативных ФЛ “Витол” в качестве БАД в дозе 5г/сутки в течение 21 дня сопровождается снижением ОХС плазмы.

4. У больных стабильной стенокардией после использования БАД на основе нативных ФЛ в мембранах тромбоцитов наблюдается достоверное увеличение всех основных фракций ФЛ, достоверное снижение ОХС, что приводит к нормализации соотношения ОХС/ОФЛ.

5. Комплекс нативных ФЛ “Витол” оказывает выраженное антиоксидантное действие, характеризующееся снижением содержания первичных (ДК) и конечных (ШО) продуктов ПОЛ в мембранах тромбоцитов, статистически значимым возрастанием α-ТФ в мембранах Тр.

6. Мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты нативных ФЛ наиболее выражены у больных ИБС старшей возрастной группы (>50 лет), с cопутствующим ожирением, избыточным потреблением жиров животного происхождения, а также при исходном уровне ОХС плазмы более 6,2 ммоль/л (240 мг/дл).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Концентрат нативных фосфолипидов “Витол” может быть рекомендован для лечения больным ИБС с клиническими проявлениями стабильной стенокардии в дозе 5 г/сутки.

2. Использование в комплексной терапии стабильной стенокардии “Витола” у больных с наличием факторов риска (прогрессирования) атеросклероза (ожирение, курение, гиперхолестеринемия, возраст старше 50 лет) демонстрирует наиболее выраженное мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие в мембранах тромбоцитов, что обусловливает эффективность биологически активной добавки именно у данного контингента больных.

3. С учетом мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия в мембранах тромбоцитов “Витол” может быть рекомендован как средство для вторичной профилактики ИБС и прогрессирования атеросклероза.

4. Учитывая положительные эффекты фосфолипидов с полиненасыщенными жирнокислотными остатками рекомендуется расширять рацион питания больных ИБС за счет продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффект фосфолипидного концентрата “Витол” у больных ИБС //Международный симпозиум “Медицина и охрана здоровья”.-Тюмень, 1996.-С.102. Соавторы: Матаев С.В., Медведева И.В., Дороднева Е.Ф.
2. Влияние однократной пищевой нагрузки белком на структурно-функциональные параметры клеточных мембран тромбоцитов у больных ИБС //Тезисы докладов научно-практической конференции “Актуальные проблемы медицины”, посвященной 20-летию 2ГКБ.-Тюмень, 1996.-С.11-12. Соавторы: Коган Е.З., Шевчук С.Ю., Медведева И.В.
3. Воздействие фосфолипидного комплекса “Витол” на структурно-функциональные параметры тромбоцитарных мембран у больных стабильной стенокардией // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию кафедры госпитальной терапии Тюменской медицинской академии. “Актуальные вопросы профилактики, лечения, диагностики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов”. -Тюмень, 14-15 апреля 1998г.-С.10. Соавторы: Медведева И.В, Дороднева Е.Ф., Ушакова М.А.
4. Влияние факторов риска атеросклероза и ИБС на липидную структуру и окислительный метаболизм в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИБС // Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию кафедры госпитальной терапии Тюменской медицинской академии. “Актуальные вопросы профилактики, лечения, диагностики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов”. -Тюмень, 14-15 апреля 1998г.-С.10-11. Соавторы: Медведева И.В., Дороднева Е.Ф., Коган Е.З., Шевчук С.Ю., Ушакова М.А.
5. “Iypolipidemic remedy “ Vitol “ in coronary heart disease treatment” // Current concepts in the therapy of coronary heart disease. The second update on experimental results and clinical interventions/ Garmich-Partenkirchen, Germany. January, 28-31, 1998 I.V.Medvedeva, L.V.Belokrylova, E.F.Dorodneva*.*