

УДК 616.13-004.6-085.32:582.272

КОРРЕКЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ СУЛЬФАТИРОВАННЫМ ПОЛИСАХАРИДОМ ИЗ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ *FUCUS EVANESCENS*

К.В. Майстровский¹, Т.С. Запорожец¹, В.Г. Раповка², Т.Н. Звягинцева³, Н.М. Шевченко³¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1),² Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),³ Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100-лет Владивостоку, 159)**Ключевые слова:** атеросклероз, липидный обмен, фукоиданы.

Проведена оценка эффективности включения биологически активной добавки «Фуколам» на основе фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* в комплексную терапию больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с целью коррекции липидного и углеводного обмена. В группу наблюдения были включены пациенты с дислипидемией, обусловленной повышением уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности. «Фуколам» назначался больным по 2 капсулы в сутки в течение 21 дня. Установлено, что включение биологически активной добавки в схему консервативной терапии облитерирующего атеросклероза приводит к нормализации распределения холестерина между фракциями липопротеидов и снижению коэффициента атерогенности.

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспаление, развивающееся в ответ на повреждение эндотелия сосудистой стенки [2]. В патогенезе атеросклероза участвует множество факторов, одним из которых является нарушение липидного обмена [5]. В многочисленных исследованиях показано, что возникновение эндотелиальной дисфункции является результатом увеличения в крови атерогенных фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеина А, особенно их модифицированных форм, которые, накапливаясь в субэндотелиальном пространстве сосудов, запускают последовательный каскад клеточно-иммунологических реакций, приводящих к формированию фиброзной бляшки [2, 5, 9]. В этой связи эффективность профилактических и лечебных мероприятий на всех стадиях развития атеросклероза связана с устранением гиперхолестеринемии и нормализацией липидного обмена.

В настоящее время существуют разные по механизму действия медикаментозные средства, воздействующие на липиды и липидтранспортную систему крови: препараты группы статинов – ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, правастатин), ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимб), анионообменные смолы (холестирамин, колестипол), производные фиброевой кислоты – фибраты (клофибрат, гемфиброзил, безафибрат), секвестранты желчных кислот – анионообменные смолы (холестирамин, колестипол), препараты никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин), соединения омега-3-

жирных кислот. Появились новые классы препаратов, влияющих на разные звенья липидного обмена (ингибиторы абсорбции холестерина, микросомального переносащего белка, ингибиторы белка, переносащего эфиры холестерина (торсетрапиб)).

В то же время, несмотря на то что постоянный или длительный прием этих средств замедляет процесс прогрессирования атеросклероза, высокая стоимость и побочные эффекты диктуют поиск альтернативных решений.

Несомненный интерес в этом плане представляют препараты растительного происхождения, снижающие всасывание холестерина в желудочно-кишечном тракте, малотоксичные и безвредные при длительном применении. К их числу относятся и сульфатированные полисахариды бурых водорослей – фукоиданы, обладающие широким спектром биологической активности, в том числе и гиполипидемической [7, 13]. В работах ряда исследователей приводятся данные экспериментальных и клинических наблюдений, свидетельствующие о способности фукоидана регулировать метаболизм липидов [8, 11, 14].

Ранее нами на моделях аллоксанового диабета и алиментарной гиперхолестеринемии у мышей установлена способность фукоидана из *Fucus evanescens* нормализовать распределение холестерина между фракциями липопротеидов и снижать коэффициент атерогенности [4]. Целью настоящей работы явилась оценка влияния фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* (в составе биологически активной добавки «Фуколам») на показатели липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Материал и методы. Методом случайной выборки проведено проспективное рандомизированное исследование показателей липидного обмена у 60 пациентов с окклюзионными заболеваниями сосудов и ишемией нижних конечностей IIА–IIIА стадий по Фонтейну–Покровскому, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии Приморской краевой клинической больницы № 1 (г. Владивосток). Методы исследования, план, этические нормы, критерии отбора и исключения утверждены Комитетом по биомедицинской этике НИИЭМ СО РАМН (протокол № 2 от 06.11.2007 г.).

Критериями отбора были информированное согласие пациента на участие в исследовании, мужской пол, возраст от 40 до 65 лет. Критерии исключения:

сахарный диабет, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания, стенокардия напряжения 3–4-го функционального класса. Перед началом лечения было проведено комплексное обследование, включавшее клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, доплеро- и ангиографию, исследование тканевого кровотока.

Все пациенты были разделены на группы: больные 1-й группы получали базовую инфузионную терапию, дезагреганты, спазмолитики. Больным 2-й группы в дополнение к традиционной терапии давали биологически активную добавку «Фуколам» (свидетельство Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора № 77.99.23.3.У.739.1.06 от 30.01.2006 г.) на основе фукоидана из *F. evanescens* по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в день в течение 21 дня. Группа контроля состояла из 30 здоровых доноров без очевидных факторов риска развития атеросклероза.

В сыворотке крови пациентов биохимическим методом с помощью набора реактивов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия) определяли содержание общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП). Суммарную фракцию (ЛПНП и ЛПОНП) вычисляли из разницы концентраций общего холестерина и холестерина ЛПВП. Индекс атерогенности рассчитывали как отношение суммарной концентрации общего холестерина (ЛПНП+ЛПОНП) к холестерину ЛПВП. Исследование показателей липидного обмена проводили до начала приема «Фуколама» и на вторые сутки после завершения терапии (21-е сутки лечения).

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием прикладного пакета Statistica 7. Использовались следующие методы: проверка нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений (W-критерий Шапиро-Уилка), парный и непарный t-критерии. Уровень достоверной вероятности был задан равным 95%.

Результаты исследования. Согласно последним данным совета экспертов и методических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, опубликованным в 2009 г. [1], верхняя граница нормального уровня общего холестерина в сыворотке крови в российской популяции составляет 6,2 ммоль/л. Однако с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений желательнее, чтобы данный показатель не превышал 5 ммоль/л, уровень триглицеридов – 1,7 ммоль/л, ЛПНП – 3 ммоль/л, а ЛПВП был в пределах 1,00–1,89 ммоль/л.

В нашем исследовании при оценке параметров нормирования показателей липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей было установлено нормальное распределение. Отсутствие значимых различий между показателями липидного обмена у пациентов контрольной и опытной групп до начала терапии подтверждало репрезентативность выборки. Уровень общего холестерина в сыворотке крови пациентов ва-

Таблица

Показатели липидного обмена у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей

Показатель	Группа	M±m ¹
Холестерин, ммоль/л	1-я до лечения	5,2±0,8
	1-я после лечения	5,1±0,6
	Здоровые доноры	3,8±0,8
ЛПВП, ммоль/л	1-я до лечения	1,2±0,3
	1-я после лечения	1,2±0,3
	Здоровые доноры	1,4±0,2
ЛПНП, ммоль/л	1-я до лечения	3,3±0,8
	1-я после лечения	3,4±0,7
	Здоровые доноры	2,4 ±0,4
ЛПОНП, ммоль/л	1-я до лечения	0,6±0,2
	1-я после лечения	0,7±0,2
	Здоровые доноры	0,6±0,1
Индекс атерогенности	1-я до лечения	3,3±1,1
	1-я после лечения	3,1±1,0
	Здоровые доноры	2,4±0,2
Триглицериды, ммоль/л	1-я до лечения	1,3±0,4
	1-я после лечения	1,4±0,5
	Здоровые доноры	0,9±0,2

¹ Для всех значений критерия Шапиро-Уилка $p > 0,05$ – параметр имеет нормальное распределение.

рировал от нормальных значений (<5,2 ммоль/л) до высоких (>6,2 ммоль/л), средние значения в группах до начала исследования находились в пределах 5,2–6,0 ммоль/л (табл.). Неблагоприятное распределение общего холестерина между атерогенными и антиатерогенными фракциями липопротеидов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей – накопление его в ЛПОНП и ЛПНП – приводило к увеличению индекса атерогенности, значимо отличавшегося от такового у здоровых доноров. Уровень триглицеридов находился в границах значений нормы, однако значимо отличался от средних значений в группе здоровых доноров (табл.).

Наиболее высокие уровни ЛПНП определялись у лиц с атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца I и II степени, гипертонической болезнью I и II стадий при сопутствующей гиперхолестеринемии (6,0±0,6 ммоль/л).

По окончании базового лечения концентрация общего холестерина в сыворотке крови пациентов 1-й группы по сравнению с исходными значениями значимо не изменялась. Аналогичная динамика была характерна и для показателей агрессивных липидных фракций – ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов, уровень которых оставался прежним (табл.).

У пациентов, получавших «Фуколам», наблюдалась отчетливая антиатерогенная динамика липидного обмена (рис.). Так, концентрация общего холестерина значимо снижалась с 4,9±0,6 до 4,1±0,5 ммоль/л. Следует подчеркнуть, что гипохолестеринемическое действие фукоидана наблюдалось в случаях как исходно высоких (с 5,8±0,6 до 5,1±0,5 ммоль/л), так и

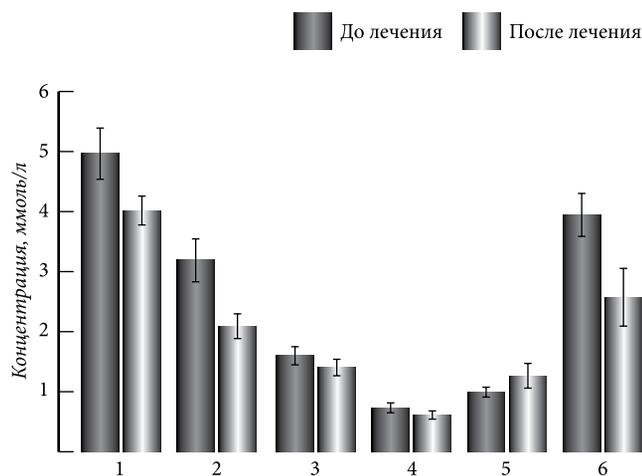


Рис. Влияние «Фуколама» на показатели липидного обмена у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей: 1 – общий холестерин; 2 – ЛПНП; 3 – триглицериды; 4 – ЛПОНП; 5 – ЛПВП; 6 – индекс атерогенности.

исходно нормальных значений концентраций общего холестерина (с $4,1 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,4$ ммоль/л). На фоне снижения уровня общего холестерина регистрировалась нормализация его распределения между фракциями липопротеидов: концентрация ЛПВП в сыворотке крови увеличивалась с $1,0 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л, значимо отличаясь от показателя до начала лечения, концентрация ЛПНП снижалась с $3,2 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,4$ ммоль/л, что приводило к снижению индекса атерогенности от $3,9 \pm 0,7$ до $2,6 \pm 0,8$. Уровень триглицеридов значимо понижался у пациентов как с исходно высокими показателями (от $2,4 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л), так и у пациентов с показателями, находившимися в границах средненормальных значений (рис.).

Обсуждение полученных данных. На сегодняшний день общепризнано, что атеросклероз представляет собой разновидность хронического воспалительного процесса в сосудистой стенке, ведущее значение в котором играют макрофаги, аккумулирующие свободный и этерифицированный холестерин с последующей трансформацией в пенистые клетки [2]. Ключевая роль в этом процессе отводится снижению рецепторного поглощения клетками ЛПНП и, как следствие, накоплению их в крови и тканях, где ЛПНП подвергаются модификации, включающей гликозилирование, ацетилирование и оксидацию, деградацию апопротеина В, другие химические изменения [9, 10].

Патогенетическое значение ЛПНП определяется выраженными провоспалительными и проатерогенными свойствами – способностью к стимуляции синтеза молекул адгезии, хемокинов, факторов роста, пролиферации гладкомышечных клеток и их миграции из меди в интиму, репликации и синтезу соединительной ткани [2, 5]. В этой связи тактика лечения больных с атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей должна предусматривать фармакологические подходы, обеспечивающие нормализацию липидного обмена, а также предотвращение накопления липидов в макрофагах [2].

Нормализация липидного обмена может быть достигнута применением средств, замедляющих всасывание холестерина в желудочно-кишечном тракте и подавляющих его синтез в печени.

В процессе поиска новых гиполипидемических средств в экспериментальных и клинических исследованиях ряда авторов была установлена способность сульфатированных полисахаридов нормализовать липидный профиль сыворотки крови, что открыло возможность их использования для коррекции нарушений метаболизма липидов [8, 14].

Выполненные исследования показали, что включение биологически активной добавки «Фуколам» на основе фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* в схему консервативной терапии больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей приводит к нормализации распределения холестерина между фракциями липопротеидов и снижению коэффициента атерогенности. Регулирующее липидный метаболизм действие фукоидана при пероральном введении может быть обусловлено его способностью ингибировать гидролиз и замедлять всасывание пищевых жиров в кишечнике [8]. Кроме того, полисахариды, связываясь с желчными кислотами, способны прерывать рециркуляцию богатого холестерином пула желчных кислот и усиливать их экскрецию с фекалиями [10]. В результате в печеночных клетках развивается дефицит холестерина, для компенсации которого увеличивается количество мембранных рецепторов к ЛПНП, обеспечивающих дополнительный клиренс холестерина ЛПНП из плазмы, что, в свою очередь, ведет к снижению уровня холестерина в плазме крови.

Молекулярные механизмы изменения липидного метаболизма в настоящее время рассматриваются с учетом изменений функциональной активности макрофагов, трансформирующихся в пенистые клетки и включающей по меньшей мере два механизма. Один из них обусловлен связыванием модифицированных липопротеинов рецепторами, доминирующими среди которых являются сквенджер-рецепторы, другой – действием провоспалительных цитокинов с участием ядерных гормональных рецепторов и транскрипционных факторов [2, 6]

В этой связи в терапии атеросклероза патогенетически обоснованными являются фармакологические и иммунотерапевтические подходы, обеспечивающие блокирование рецепторов макрофагов и модуляцию продукции цитокинов, а также ингибирование транскрипционных процессов.

Установленные нами противовоспалительные и гиполипидемические свойства фукоидана из бурой водоросли *F. evanescens* (в составе биологически активной добавки «Фуколам») могут быть обусловлены блокированием сквенджер-рецепторов, для которых сульфатированные полисахариды являются лигандами [11], а также установленной нами ранее способностью этого полисахарида снижать исходно высокий уровень провоспалительных цитокинов, продуцируемых мак-

рофагами, и ослаблять транскрипционную активность генов c-Fos или c-Jun, препятствуя связанной с активатором белка-1 трансактивационной деятельности [11].

Гиполипидемическое действие биологически активной добавки «Фуколам» может быть связано с влиянием на адипоциты – клетки, участвующие в жировом обмене. Установленная в работе M.J. Kim et al. [12] способность фукоидана подавлять дифференцировку адипоцитов, опосредованную уменьшением экспрессии генов PPAR γ , а также генов белка, связывающего жирные кислоты (AP-2-ацетил-КоА-карбоксилазы), является фактором, предотвращающим накопление эндогенного жира. Показано также, что фукоидан стимулирует внутриклеточный транспорт липопротеинлипазы и уменьшает деградацию этого фермента в адипоцитах, что позволяет использовать его для ингибирования накопления жира [15]. Действие фукоидана в этом случае связано с индукцией экспрессии мРНК липопротеинлипазы, а также индукцией секреции аполипипroteина С-II – кофактора, ответственного за активацию липопротеинлипазы в капиллярах.

Результаты проведенного исследования показывают, что фукоидан, полученный из бурой водоросли *F. evanesceps*, не только снижает степень выраженности воспалительного процесса у больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей, но и обладает способностью нормализовать показатели липидного обмена [3]. Сочетание противовоспалительных, иммуномодулирующих, антикоагулянтных и гиполипидемических свойств делают включение «Фуколама» в комплексную терапию данной категории пациентов патогенетически обоснованным.

В современной мировой практике известны биопрепараты, по общему действию аналогичные фукоидану, однако они ограниченно представлены на отечественном рынке и имеют высокую стоимость. В то же время уникальность химических структур, наличие сырьевой базы в Дальневосточном регионе, экологически чистые и экономичные технологии производства создают предпосылки для более широкого использования в клинической практике фукоидана из бурой водоросли *F. evanesceps*.

Работа по исследованию полисахаридов бурых водорослей поддержана грантом РФФИ № 09-04-00761-а, программой фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», а также грантом ДВО РАН – СО РАМН № ИП-05-206р-7 «Новые иммуномодуляторы на основе морских природных соединений, включая их производные для создания БАД и лекарственных препаратов».

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. IV пересмотр. М., 2009 // URL: <http://www.solvay-pharma.ru/files/articles/10046/1257496922390.pdf> (дата обращения – 2.02.2010).
2. Душкин М.И. Макрофаги и атеросклероз: патофизиологические и терапевтические аспекты // Бюл. СО РАМН. 2006. № 2. С. 47–55.
3. Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г. и др. Роль Т-клеточной дисфункции в развитии атеросклероза сосу-

дов нижних конечностей и возможности ее коррекции // Тихоокеанский мед. журн. 2009. № 3. С. 110–115.

4. Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н. и др. Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanesceps* на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей // Тихоокеанский мед. журн. 2009. № 3. С. 97–100.
5. Панин Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз // Бюл. СО РАМН. 2006. № 2. С. 16–22.
6. Chawla A., Repa J.J., Evans R.M., Mangelsdorf D.J. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files // Science. 2001. Vol. 294. P. 1866–1870.
7. Choi J.H., Kim D.I., Park S.H. et al. Effects of sea tangle (*Laminaria japonica*) extract and fucoidan components on lipid metabolism of stressed // Korean Fish. Soc. // 2001. Vol. 33, P. 124–128.
8. Han L.-K., Kensaku G., Hiromichi O. Anti-obesity effects of fucoidan prepared from *Cladosiphon Okamurae tokida* (Okina-wamozuku) // Jap. J. Constitut. Med. 2004. Vol. 66. P. 55–60.
9. Hansson G., Robertson A.-K., Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis // Annu.Rev. Pathol. Dis. 2006. Vol. 1. P. 297–329.
10. Gallaher D.D., Gallaher C.M., Mahrt G.J. et al. A glucomannan and chitosan fiber supplement decreases plasma cholesterol and increases cholesterol excretion in overweight normocholesterolemic humans // J. Am. Coll. Nutr. 2002. Vol. 21. P. 428–433.
11. Jun-O Jin, Hae-Young Park, Qi Xu, Joo-In Park, T.Zvyagintseva et al. Ligand of scavenger receptor class A indirectly induces maturation of human blood dendritic cells via production of tumor necrosis factor // Blood. 2009. Vol. 113, No. 23. P. 5839–5847
12. Kim M.J, Chang U.J, Lee J.S. Inhibitory Effects of fucoidan in 3T3-L1 adipocyte differentiation// Marine Biotechnology. 2009. Vol. 11. P. 557–562.
13. Mamo J.C.L., Elsegood C.L., Gennat H.C., Yu K. Degradation of chylomicron remnants by macrophages occurs via phagocytosis // Biochemistry. 1996. Vol. 35. P. 10210–10214.
14. Wang S.Z., Bi A.F. Clinic observation of fucoidan on patients with hyperlipidemia // Med. J. Qilu. 1994. Vol. 16. P. 173–174
15. Yokota T., Nagashima M., Ghazizadeh M. Kawanami O. Increased effect of fucoidan on lipoprotein lipase secretion in adipocytes // Life. 2009. Vol. 84. P. 523–529.

Поступила в редакцию 26.02.2010.

CORRECTING LIPID EXCHANGE IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER LIMB VESSELS WITH FUCUS EVANESCEPS-DERIVED SULPHATED POLYSACCHARIDE

K.V. Maistrovsky¹, T.S. Zaporozhetsk¹, V.G. Rapovka², T.N. Zvyagintseva³, N.M. Shevchenko³

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), ² Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Siberian Branch of RAMS (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia), ³ Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS (159 100 Ann. of Vladivostok Av. Vladivostok 690022 Russia)

Summary – The authors estimate efficiency of applying biologically active additive ‘Fucolam’ derived from brown algae *Fucus evanesceps* as a part of comprehensive treatment of patients suffering from obliterating atherosclerosis of lower limb vessels in effort to correct lipid and carbohydrate metabolism. The study group included patients with dislipidemy caused by increased levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, and atherogenicity coefficient. The patients were prescribed to apply ‘Fucolam’ by two capsules a day during 21 days. As reported, application of biologically active additive as a scheme of conservative treatment of obliterating atherosclerosis allows stabilising cholesterol distribution between the lipoprotein fractions and decreasing atherogenicity coefficient.

Key words: atherosclerosis, lipid exchange, fucoidans.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 4, p. 47–50.