



УДК 616. 28-008: 577. 125

**КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ  
С СНТ ПРЕПАРАТАМИ, ВЛИЯЮЩИМИ  
НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ТРАНСПОРТ ЖИРНЫХ КИСЛОТ****С. Г. Бойко<sup>1,2</sup>, С. Г. Кетов<sup>3</sup>, Н. Н. Потолицина<sup>4</sup>, А. Ю. Людина<sup>4</sup>,  
М. Б. Пономарев<sup>4</sup>, Т. Ф. Семенова<sup>2</sup>, Е. Р. Бойко<sup>4</sup>, Ю. К. Янов<sup>5</sup>***1 – Центр хорошего слуха ООО «Исток Аудио Трейдинг», г. Сыктывкар  
(Директор – канд. мед. наук С. Г. Бойко)**2 – Коми филиал ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»,  
г. Сыктывкар**(Зав. курсом оториноларингологии – канд. мед. наук С. Г. Бойко)**3 – МУЗ «Центральная поликлиника г. Сыктывкара»**(Главный врач – С. С. Середа)**4 – Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар**(Директор – академик РАН Ю. С. Оводов)**5 – ФГУ Санкт-Петербургский НИИ ЛОР Росмедтехнологий**(Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)*

Достаточно высокая распространенность сенсоневральной тугоухости (СНТ) среди населения индустриально развитых стран представляет собой существенную социальную проблему, требующую специфических мер профилактики и коррекции. Во многом неудовлетворительные результаты профилактики СНТ обусловлены тем, что эта патология считается полиэтиологическим заболеванием, среди основных причин которой такие распространенные в обществе факторы как сосудистая патология, токсические воздействия, травмы, шум [10, 19]. Особое значение в патогенезе СНТ имеют анатомические особенности кровоснабжения внутреннего уха и высокая чувствительность рецепторов к гипоксии, что способствует клинической реализации кратковременных нарушений микроциркуляции [14, 16, 17]. Существует мнение, что в целом гиперлипидемия коррелирует с нарушением слуховой функции, и, несмотря на то, что, эта дискуссия все еще продолжается, ведется поиск современных биохимических кардиомаркеров имеющих клинико-диагностическое значение в терапии СНТ [3, 7].

Считается, что одним из перспективных кардиомаркеров является «апопротеин Е» (апоЕ), который синтезируется многими тканями, и присутствующий во всех классах сывороточных липопротеидов [2]. Нами показано, что примерно у 50% пациентов с СНТ выявляются отклонения в содержании сывороточного уровня апоЕ [8, 9]. Кроме того, нами установлено, что среди работников, имеющих сильный (90дБ) производственный шум на рабочем месте, со средним возрастом по группе  $34,26 \pm 7,17$  лет, более 73% обследованных имели отклонение в содержании апоЕ, причем у 62,5% отмечалось понижение уровня этого регуляторного белка ниже норматива [1].

Биологическое значение апоЕ определяется: его участием в активном переносе в клетки жирных кислот (ЖК) – важнейших энергетических субстратов; участием в транспорте холестерина в организме [5, 12]. Показано, что апоЕ синтезируется многими клетками, в том числе особенно интенсивно нервными клетками, а также макрофагами, в условиях повреждения нервной ткани [13]. Содержание апоЕ в крови человека в норме варьирует в пределах 2,7–4,5 мг/дл, и выход этого показателя за пределы норматива – повышение или понижение его содержания в периферической крови реализуется формированием гиперхолестеринемии, или гиперхолестеринемии сочетанной с гипертриглицеридемией [12].

Важное практическое значение с учетом изложенного может иметь оптимизация уровня сывороточного апоЕ как важнейшего элемента профилактики развития СНТ. Поскольку од-

ним из механизмов действия апоЕ является регуляция процессов транспорта ЖК, то представляется возможным рассмотреть возможность практического использования этого механизма. В этой связи несомненный интерес может представлять применение в качестве средства профилактики препаратов, включенных в Регистр лекарственных средств России и оказывающих влияние на процессы внутриклеточного транспорта ЖК.

**Целью настоящего исследования** было изучение состояния липидтранспортной системы крови и жирнокислотный профиль периферической крови у пациентов с СНТ, имеющих пониженный уровень апоЕ в динамике приема препарата, оказывающего влияние на трансмембранный транспорт жирных кислот.

#### **Пациенты и методы исследования**

В группу наблюдения были отобраны сплошным методом мужчины трудоспособного возраста ( $41,1 \pm 5,52$  лет), имеющие СНТ, у которых по данным биохимического анализа липидного профиля периферической крови был понижен уровень апоЕ ниже рекомендуемого норматива ( $n=11$ ). Из группы наблюдения исключались лица со смешанной формой тугоухости, с СНТ, возникшей как следствие воспалительных процессов, приема ототоксических препаратов, тяжелых травм. Активность процесса определяли при сборе анамнеза, изучении амбулаторных карт больных. Все отобранные в группу наблюдения пациенты были ознакомлены с условиями проведения исследования и дали свое аргументированное согласие на его проведение. В период приема препарата пациенты не принимали никаких других лекарственных средств и вели присущий им обычный образ жизни.

В исследовании был использован препарат милдронат, оказывающий антигипоксическое и ангиопротекторное действие, применяемый также как профилактическое средство [11]. Препарат влияет на концентрацию карнитина – переносчика ЖК через митохондриальную мембрану в матрикс, где последняя используется как энергетический субстрат – окисляется по механизму  $\eta$ -окисления [15, 16]. Таким образом, препарат влияет на процессы транспорта ЖК через биологические мембраны, которые являются лимитирующими этапами метаболизации ЖК.

Все пациенты обследовались три раза в утреннее время, строго натощак: до приема препарата, на 15 и 30 сутки приема препарата. Пациенты принимали препарат в дозировках по 250 мг (1 табл.) 2 раза в сутки во время еды в течение 30 дней. Анализ клинико-биохимических показателей выполнялся нами как описано ранее [3], с использованием специальных наборов.

Уровень ЖК плазмы крови (пул неэтерифицированных и этерифицированных ЖК) определялся газохроматографически. Пробоподготовка ЖК включала экстракцию липидов из плазмы по J. Folch и получение метиловых эфиров ЖК. Анализ ЖК проводили на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» с пламенно-ионизационной детекцией на кварцевой капиллярной колонке SE-54. Идентификацию ЖК осуществляли с использованием соответствующих стандартов. Количественный расчет проводили с помощью программы «Аналитик 1. 21» с использованием внутреннего стандарта – 1 ммоль/л раствора маргариновой кислоты (С17: 0).

Контрольную группу составили практически здоровые молодые мужчины ( $n=16$ ), у которых в ходе углубленного клинико-биохимического обследования была исключена патология ЛОР-органов и дислипидемия.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью прикладного пакета программ «STATISTICA» (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001). Достоверность различий между изучаемыми выборками по анализируемым показателям оценивали с помощью критерия Крускала-Уоллиса с последующим попарным межгрупповым сравнением величин методом Данна. Различия и коэффициенты корреляции считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования**

Представленные в таблице клинико-биохимические показатели в группе наблюдения были достаточно характерны для лиц имеющих низкий уровень апоЕ [8]. В среднем по группе наблюдения уровень общего холестерина (ОХ) был несколько выше целевых значений рекомендуемых экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (менее 5,0 ммоль/л) [4].

Уровень триглицеридов (ТГ) в группе наблюдения соответствовал средним уровням норматива (до 1,7 ммоль/л), хотя и был несколько выше, чем в контрольной группе, которую,



как мы отмечали выше, составили совершенно здоровые и более молодые мужчины – методически формирование этой группы имело целью контроль метода.

Показатель холестерина липопротеидов высокой плотности (холЛПВП) в группе наблюдения был понижен как относительно рекомендуемых нормативов, так и относительно контроля. В результате коэффициент атерогенности (КА) у тестируемых мужчин был существенно повышен (норма до 3,5 усл. ед). Вследствие описанных особенностей показателей сывороточных липидов показатели сывороточных апопротеинов также имели свои особенности. В группе наблюдения был несколько повышен уровень апоВ, и снижены показатели апоА1. Уровень апоЕ, как и было предусмотрено формированием группы наблюдения, был существенно понижен.

В группе наблюдения содержание отдельных ЖК (табл.) было несколько выше по сравнению с контролем и отражало описанные выше особенности липидного состава липопротеидов. В жирнокислотном профиле пациентов преобладали пальмитиновая, олеиновая и линолевая ЖК, на долю которых приходится около 70% всех ЖК, что согласуется с данными литературы [12].

Таблица

**Показатели липидтранспортной системы крови, активность фермента  $\gamma$ -ГТ и жирнокислотный профиль периферической крови у пациентов с не осложненной формой СНТ, имеющих исходно пониженный уровень апоЕ в динамике приема препарата милдронат ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Контроль	прием препарата		
		до приема препарата	15 дней приема препарата	30 дней приема препарата
Общий холестерин, ммоль/л	4,21±0,18	5,21±0,75	4,44±0,61	4,07±0,65**
Триглицериды, ммоль/л	0,88±0,08	1,04±0,42	1,05±0,32	0,97±0,20
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,11	0,71±0,21	0,67±0,17	0,71±0,18
Коэффициент атерогенности усл.ед.	2,62±0,53	6,33±0,85	5,62±0,96	4,73±0,78*
апоА1, мг/дл	190,0±56,2	171,4±37,3	178,5±33,2	210,5±77,0
апоВ, мг/дл	67,8±17,9	109,1±26,7	99,2±24,7	81,2±23,3*
апоЕ, мг/дл	3,75±0,52	1,55±0,92	1,87±0,95	2,10±0,63
$\gamma$ ГТ, нмоль/(с*л)	778,7±229,6	615,5±108,6	923,6±805,8	1108,0±580,2
<b>Жирные кислоты периферической крови,</b> ммоль/л				
миристиновая (С14:0)	0,05±0,02	0,10±0,05	0,13±0,06	0,11±0,05
пальмитиновая (С16:0)	1,14±0,08	1,96±0,89	2,16±1,01	1,91±0,72
пальмитолеиновая (С16:1)	0,07±0,01	0,18±0,17	0,18±0,15	0,17±0,10
стеариновая (С18:0)	0,40±0,04	0,60±0,24	0,64±0,28	0,57±0,24
олеиновая (С18:1)	1,78±0,18	2,68±1,22	2,67±1,17	2,65±1,28
линолевая (С18:2)	0,84±0,11	1,38±0,76	1,42±0,86	1,23±0,57
линоленовая (С18:3)	0,13±0,02	0,16±0,09	0,15±0,09	0,13±0,07
арахидоновая (С20:4)	0,24±0,03	0,39±0,22	0,40±0,20	0,43±0,22

**Примечание:** достоверность различий по сравнению со стартовыми показателями: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ;

Прием препарата уже через 15 дней (половина рекомендуемого курса) отразился на липидном профиле обследованных лиц. Эти тенденции продолжились и в последующем, и по окончании курса стали совершенно отчетливыми (табл). Прежде всего, у пациентов снизился уровень ОХ – хотя ранее о подобном эффекте препарата в литературе не сообщалось. Уровень ТГ в ходе приема препарата не изменился, как и содержание холЛПВП. В то же время, снижение показателей ОХ происходило за счет холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и закономерно реализовалось в снижение показателей КА. Изменение показателей ОХ, отражающее соответствующие трансформации состава сывороточных липопротеидов, проявлялись в соответствующих трансформациях апобелков. Курс приема препарата сопровождался умеренным повышением уровня апоА1, и достоверным понижением уровня апоВ – именно эти позитивные изменения являются еще одним убедительным доказательством благоприятных перестроек в липидтранспортной системе периферической крови.

Что касается показателей апоЕ, то в ходе приема препарата сывороточный уровень этого регуляторного белка выявил отчетливую последовательную тенденцию к нарастанию, особенно заметную к 30 дню терапии ( $H=2,74$ ;  $P=0,25$ ). В этой связи особенный интерес представляют материалы о состоянии сывороточного профиля ЖК обследованных пациентов. Как видно из представленных данных, прием препарата практически не сказывался на показателях насыщенных и мононенасыщенных ЖК. В то же время, содержание полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) демонстрировало отчетливые тенденции к изменению – уровень линолевой и линоленовой кислот снижался, а арахидоновой – несколько нарастал. Указанные тенденции представляются весьма благоприятными, и требуют своего дальнейшего рассмотрения. Известно, что уровень свободной арахидоновой кислоты в плазме крови невелик и является одним из наиболее важных факторов регуляции физиологических и патологических процессов, а также обеспечения функционирования системы гемостаза. Метаболизм арахидоновой кислоты обеспечивает биоэффекторные функции на уровне клеток и во всем организме в целом [6].

В целом, динамика показателей индивидуальных классов ЖК, апопротеинов, отдельных сывороточных липидов взаимно соотносилась, и подтверждала комплексные позитивные перестройки в липидтранспортной системе пациентов с СНТ. В связи отмеченным представляла интерес оценка функционального состояния печени – органа, где происходит наработка поставляемых в кровеносное русло липопротеидов. Следует отметить, что представленные в таблице показатели активности печеночного фермента  $\gamma$ -ГТ свидетельствовали об отчетливой тенденции к повышению функционального состояния печени – активизации ее синтетической функции. В целом выявленные изменения активности фермента  $\gamma$ -ГТ были в пределах принятого норматива (до 2200 нмоль/(с\*л). Вместе с тем, прирост показателей активности  $\gamma$ -ГТ свидетельствует о необходимости ограничения длительности одного курса приема препарата.

Таким образом, проведенное исследование выявило комплексный позитивный эффект приема препарата милдронат на показатели липидтранспортной системы крови у пациентов с сенсоневральной тугоухостью. Дозировки и длительность курса в целом достаточны для достижения отчетливого эффекта, и могут быть использованы в комплексной профилактике развития СНТ.

#### **Выводы:**

1. Проведенное исследование показало, что у мужчин с пониженным уровнем сывороточного апоЕ комплексный позитивный эффект на липидтранспортную систему оказывает препарат милдронат, влияющий на механизмы транспорта жирных кислот в клетках.
2. Развивающаяся у мужчин с сенсоневральной тугоухостью дислипидемия и понижение уровня апоЕ могут быть успешно скорректированы в течение 30 дней препаратами, влияющими на внутриклеточный транспорт жирных кислот.
3. Наблюдаемое в ходе терапии у пациентов с сенсоневральной тугоухостью повышение уровня сывороточных показателей апоЕ сопровождается комплексными позитивными перестройками липидного профиля – достоверное снижение показателей общего холестерина (за счет холестерина липопротеидов низкой плотности), коэффициента атерогенности и апоВ.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Биологические маркеры риска развития сенсоневральной тугоухости у работников производств с уровнем шума на рабочем месте 90Дб/ Бойко С. Г., Канева А. М., Кузнецова Т. В. и др. // Рос. оторинолар. 2008. №6. С. 3–8.
2. Бойко Е. Р. Аполипопротеин Е и его значение в клинической физиологии /Е. Р. Бойко, А. М. Канева // Успехи физиол. наук. 2008. №3. С. 3–14.
3. Взаимосвязь показателей мочевой кислоты, Апо-С3 и Апо-Е у здоровых лиц, пациентов с ИБС и гипертонической болезнью /Е. Р. Бойко, А. М. Канева, А. О. Овечкин и др. // Клин. лаборат. диагн. 2007. №1. С. 16–18.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Рек. экспертов Всерос. научн. общ. кардиологов (ВНОК). М., 2004.
5. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. СПб., Питер Пресс, 1995. 304 с.
6. Когтева Г. С. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы / Г. С. Когтева, В. В. Безуглов // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 1. – С. 6–16]
7. Корреляционная связь мочевой кислоты, апо-Е и апо-С3 в условиях нормо- и гиперлипидемии /Е. Р. Бойко, А. О. Овечкин, А. М. Канева и др. // Терапевтический архив. 2007. Т. 79. №12. С. 51–54.
8. Новые биологические маркеры в диагностике сенсоневральной тугоухости /С. Г. Бойко, А. М. Канева, Н. И. Иванов и др. // Рос. оторинолар. 2008. Прил. 1. С. 212–216.
9. Особенности метаболизма апопротеида Е и процессов свободнорадикального окисления в патогенезе развития сенсоневральной тугоухости /С. Г. Бойко, А. М. Канева, А. Д. Пчелинцева и др. // Рос. оторинолар. 2008. №2. С. 5–10.
10. Пальчун В. Т. Коррекция нарушений метаболизма печени при нейросенсорной тугоухости методом квантовой гемотерапии /В. Т. Пальчун, Н. А. Петухова // Вестн. оторинолар. 2001. №6. С. 20–23.
11. Регистр лекарственных средств в России РЛС Энциклопедия лекарств. – 15-й вып. /Гл. ред. Г. Л. Вышковский. – М.: «РЛС-2007», 2006. – С. 572–573.
12. Титов В. Н. Лабораторная диагностика и диетотерапия гиперлипидемий (биологические основы) / В. Н. Титов. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. 328с.
13. Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets /N. Elshourbagy, W. Liao, R. Mahley et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985. V. 82. №1. P. 203–207.
14. Erdem T. Exploration of the early auditory effects of hyperlipoproteinemia and diabetes mellitus using otoacoustic emissions /T. Erdem, O. Ozturan, M. C. Miman // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2003. V. 260. №. 2. P. 62–68.
15. Fatty acid oxidation and related gene expression in heart depleted of carnitine by mildronate treatment in the rat / P. Degrace, L. Demizieux, M. Tsoko et al. // Mol. Cell. Biochem. 2004. V. 258. №1–2. P. 171–182.
16. Interaction of mildronate with the mitochondrial carnitine/acylcarnitine transport protein /F. Oppedisano, D. Fanello, M. Calvani et al. // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2008. V. 22. №1. P. 8–14.
17. Jones NC. A prospective case-control study of 50 consecutive patients presenting with hyperlipidemia /N. C. Jones, A. Davis // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 2001. V. 26. №. 3. P. 189–196.
18. Suzuki K. Influence of serum lipids on auditory function /K. Suzuki, M. Kaneko, K. Murai // Laryngoscope. 2000. V. 110. №10. Pt1. P. 1736–1744.
19. The effect of hyperlipidemia on hearing function /T. Karlidag, Y. Acik, I. Kaygusuz et al. // Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2002. V. 9 №2. P. 112–116.

УДК: 616. 231–089. 85: 616. 234–002: 616. 24

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРАХЕОСТОМОЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н. Э. Бойкова, С. А. Польшер, К. Е. Ильина

ФГУ НКЦ оториноларингологии Росздрава, г. Москва

(Директор – проф. Н. А. Дайхес)

ГП ГНЦ Институт иммунологии ФМБА РФ, г. Москва

(Директор – акад. РАМН Р. М. Хаитов)

Хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются серьезной медико-социальной проблемой, которая с годами становится все более актуальной. По уровню заболеваемости к началу XXI века ХОБЛ заняла место, равное туберкулезу в первой половине XX века [8, 10].