

В.В. Цуканов, К.Г. Ноздрачев, Ю.Л. Тонких, Е.П. Бронникова

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРА ПРИ ИБС И ХОЛЕЛИТИАЗЕ

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

Цель. Изучить метаболические факторы, защищающие коренных жителей северных регионов Сибири от холелитиаза и ИБС. *Методы.* Выполнено эпидемиологическое исследование холелитиаза и ИБС в восьми населенных пунктах Эвенкии и Якутии, в ходе которого изучено здоровье 1154 эвенов и эвенков и 1591 европеоида. Осуществлялось определение липидного состава и спектра желчных кислот желчи, содержание липидов, спектра липопротеидов, нейтральных липидов и фосфолипидов в сыворотке и плазме крови. *Результаты.* У европеоидов распространенность холелитиаза составила 8,8%, ИБС – 18,8%, среди монголоидов эти показатели были равны 1,5% ($p < 0,001$) и 10,2% ($p < 0,001$). Содержание общего холестерина в сыворотке крови у европеоидов было значительно выше в сравнении с эвенками и эвенками. Тогда как в желчи у монголоидов превалировало содержание холестерина, желчных кислот и первичных холатов. Содержание основных субстратов ЛХАТ-реакции позволяло судить о значительно более высокой эффективности эстерификации холестерина у эвенов и эвенков в сравнении с европеоидами. *Заключение.* Ведущей причиной, защищающей монголоидов высоких широт от холелитиаза и ИБС, следует считать высокоэффективный механизм обратного транспорта холестерина, важным компонентом которого является активный синтез желчных кислот и транспорт стероидов в желчь.

Ключевые слова: распространенность, холелитиаз, ишемическая болезнь сердца, липиды, желчные кислоты.

Возможная ассоциация холелитиаза и ишемической болезни сердца (ИБС) не является совершенно новой идеей. Этот вопрос стал постоянным объектом для исследований со времени, когда холестерин был обнаружен в качестве важной составляющей части и в атеросклеротических бляшках, и в желчных камнях. Вместе с тем до настоящего времени серьезных исследований, направленных на изучение взаимосвязи распространенности этих заболеваний, недостаточно, а в России подобные работы практически отсутствуют.

Материал и методы

После отбора типичных районов проживания коренного населения осуществлено поперечное (одномоментное) обследование населения Эвенкии и Якутии, проживающего в бассейне рек Подкаменная Тунгуска, Хатанга, Вилюй и Алдан. Работа выполнялась в населенных пунктах Суринда, Полигус, Мирюга, Суломая, Куюмба, Ошарово, Чиринда, Эконда Байкитского и Илимпейского районов Эвенкии и п. Тополинный Томпонского района Якутии, расположенных между 63 и 67 градусами северной широты. Распространенность холелитиаза и ИБС изучена при помощи 50% случайной выборки, выполненной на основании поименных списков населения. Всего обследовано 1154 эвена и эвенка (512 муж-

чин, 642 женщины) и 1591 европеоид (724 мужчины, 867 женщин). Средний возраст европеоидов составил 35,7 года, а у северных народностей – 35,8 лет.

Для диагностики холелитиаза использовались ультразвуковое сканирование на портативном аппарате фирмы «Алока» и пероральная холецистография. Кардиологическое обследование включало интервьюирование на основании анкеты со стандартным опросником Роуза, клиническое обследование с регистрацией электрокардиограммы в покое, двукратное измерение артериального давления. Стандартный опрос на выявление стенокардии напряжения, расшифровка электрокардиограмм по Миннесотскому коду проводились кардиологом, прошедшим стандартизацию в Институте профилактической кардиологии ВКНЦ РАМН. Для окончательной регистрации ИБС осуществлялись повторная регистрация ЭКГ покоя и осмотр с регистрацией результатов ЭКГ покоя и осмотр с регистрацией результатов в стандартном опроснике для выявления стенокардии напряжения среди лиц с диагнозом ИБС, велоэргометрия с гипервентиляцией; ЭКГ-пробы с дипиридамолом, хлоридом калия, анаприлином. В случае неясного диагноза пациенты приглашались в клинику НИИ МПС СО РАМН для углубленного обследования. В рамках данной работы были госпитализированы 135 европеоидов

(47 мужчин, 88 женщин) и 94 коренных (26 мужчин, 68 женщин) жителей Эвенкии и Якутии.

Для решения вопроса о взаимосвязи заболеваний желчнокаменной болезни и ИБС нами проанализированы материалы 4411 аутопсий, выполненных с 1980 по 1982 гг., с 1990 по 1992 гг. и с 2000 по 2002 гг. в больнице №20 и больнице скорой медицинской помощи г. Красноярска.

Изучение биохимического состава дуоденальной желчи, включавшее определение общих фосфолипидов реактивами и методом фирмы «Lachema», общих желчных кислот и холестерина [4] и спектра желчных кислот методом газожидкостной хроматографии [1], проведено у 329 европеоидов (95 мужчин, 245 женщин) и 444 коренных жителей (146 мужчин, 298 женщин) Эвенкии и Якутии. Вычислялись коэффициенты насыщения желчи холестерином, в том числе индекс Томаса-Хоффманна [15].

Забор венозной крови для определения биохимических показателей осуществлен у 330 европеоидов (121 мужчина, 209 женщин) и у 388 коренных жителей (130 мужчин, 258 женщин). Определение общего холестерина сыворотки крови проводилось по методу L.L. Abell et al. [7]. Калибровка метода выполнялась по сывороткам, полученным в ВКНЦ РАМН. Холестерин липопротеинов высокой плотности определялся по методу В.Н. Титова и соавт. [6]. Содержание триглицеридов в сыворотке определялось реактивами и методами фирмы Lachema. Фракционирование липопротеинов сыворотки крови проведено методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле [2]. Для исследования липидного состава плазмы крови была использована методика, разработанная В.Н. Ростовцевым и Г.Е. Резник (1982), включающая тонкослойную хроматографию фракций нейтральных липидов, фосфолипидов (ФЛ), эфиров холестерина (ЭХС) с базовым определением уровня общих липидов (ОЛ) сульфосфосфованилиновым методом [5]. Средний возраст европеоидов, у которых было выполнено биохимическое исследование сыворотки, равнялся 38,1 лет, а у северных народностей – 36,5 лет.

Статистическая обработка выполнена на персональном компьютере при помощи пакета SPSS, разработанного в Стэнфордском университете (США).

Результаты и обсуждение

Распространенность холелитиаза составила 8,8% (у мужчин – 3,4%, у женщин – 14,6%) у европеоидов и 1,5% (у мужчин – 0,6%, у женщин – 2,3%) – среди монголоидов, $p < 0,001$. Распространенность ИБС была равна 18,8% (у мужчин – 24,2%, у женщин – 11,9%) у европеоидов

и 10,2% (у мужчин 13,2% у женщин – 7,1%) – у эвенов и эвенков, $p < 0,001$.

Низкая распространенность ИБС у северных народностей является известным фактом [8]. Распространенность холелитиаза в высоких широтах исследована в меньшей степени. Принято считать, что желчнокаменная болезнь является редкой патологией в странах Юго-Восточной Азии и Африки [13], для которых характерно вегетарианское питание. Поэтому полученные нами результаты представляются, безусловно, интересными.

При исследовании взаимосвязи заболеваний мы обнаружили, что у европеоидов Эвенкии и Якутии холелитиаз регистрируется у 12,7% лиц с ИБС и у 6,4% пациентов без коронарной патологии ($p < 0,02$). При анализе аутопсий желчнокаменная болезнь отмечалась у 23,4% лиц с ИБС и только в 9,7% случаев у лиц без ИБС ($p < 0,001$). У эвенов и эвенков изучение этой проблемы не дало очевидных результатов в связи с низкой распространенностью холелитиаза.

Наиболее квалифицированное эпидемиологическое исследование взаимосвязи ИБС и холелитиаза было выполнено в штате Массачусетс (США) в 1950-1980 годы. Авторы наблюдали 4798 здоровых взрослых пациентов в течение 26 лет, после чего пришли к выводу о наличии ассоциации между коронарной и билиарной патологией у мужчин [9].

Мы исследовали липидный состав желчи и сыворотки крови и обнаружили аналогичный биохимический профиль у больных ИБС и холелитиазом (Таблица 1, 2). С нашей точки зрения, это указывает на значимость нарушений липидного метаболизма в патогенезе исследованных заболеваний и, в определенной степени, объясняет их взаимосвязь.

Наше внимание привлекли результаты изучения содержания липидов в сыворотке крови на популяционном уровне (Таблица 3).

Таблица 1
Содержание липидов в сыворотке крови (ммоль/л) у пришлых жителей, больных ИБС (M±m)

Липиды Пациенты	Общий ХС	ХС ЛПВП	ТГ
1. Больные ИБС n=25	7,22±0,25	1,40±0,20	2,40±0,16
2. Больные ЖКБ n=23	7,11±0,26	1,34±0,11	2,48±0,14
3. Здоровые лица n=228	5,19±0,14	1,46±0,08	1,60±0,05
$P_{1,2}$	>0,8	>0,4	>0,7
$P_{1,3}$	<0,001	>0,7	<0,001

Примечание: общий ХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Таблица 2

Соотношение липидов желчи у пришлых жителей, больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели Пациенты	ХХКн	ФЛ/ХСн	Ин	ХХКв	ФЛ/ХСв	Ив
1. Больные ИБС = 19	11,22±0,71	2,12±0,10	0,83±0,05	8,46±0,55	1,89±0,10	0,97±0,04
2. Больные ЖКБ n=21	9,84±0,69	1,70±0,14	0,94±0,04	8,66±0,70	1,21±0,11	1,10±0,05
3. Здоровые лица n=116	13,19±0,41	2,87±0,08	0,66±0,01	13,19±0,51	2,50±0,07	0,71±0,02
P_{1-2}	>0,2	<0,05	>0,1	>0,7	<0,001	>0,05
P_{1-3}	<0,05	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: ХХКн – холато-холестериновый коэффициент печеночной порции; ФЛ/ХСн – фосфолипиды/холестерин печеночной порции; Ин – индекс Томаса-Хофманна печеночной порции; ХХКв – холато-холестериновый коэффициент пузырной порции; ФЛ/ХСв – фосфолипиды/холестерин пузырной порции; Ив – индекс Томаса-Хофманна пузырной порции.

Таблица 3

Содержание липидов сыворотки крови (ммоль/л) у населения Азиатского Севера ($M \pm m$)

Липиды Пациенты	Общий ХС	ХС ЛПВП	ТГ
1. Европейцы	6,05±11 (n=330)	1,48±0,05 (n=330)	1,90±0,04 (n=328)
2. Монголоиды	5,15±0,09 (n=388)	1,72±0,05 (n=348)	1,45±0,03 (n=363)
P_{1-2}	<0,001	<0,01	<0,001

Примечание: общий ХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Факт нормолипидемии у северных народностей представляется парадоксальным. Дело в том, что рацион коренных жителей состоит в основном из мясных и рыбных продуктов и практически не содержит клетчатки [16]. Вместе с тем современные исследователи не подвергают сомнению утверждение, что у вегетарианцев концентрация холестерина (ХС) в сыворотке ниже, чем у всеядных людей [12]. В кооперативных работах регистрируется отчетливая тенденция к повышению содержания липидов крови в направлении с юга на север при сопоставлении результатов, полученных в различных регионах Европы [14]. Возникает вопрос: как объяснить явление нормолипидемии, которое, по всей видимости, является ключом к пониманию причин низкой распространенности ИБС и холелитиаза у северных народностей [3]?

Полученные результаты, с учетом белково-липидного типа питания эвенов и эвенков, логично объяснить наличием мощных метаболических механизмов защиты, препятствующих прежде всего включению избытка холестерина в клетки. Важнейшим из таких механизмов является обратный транспорт холестерина. По современным представлениям [11], обратный транспорт холестерина состоит из 4 основных ступеней:

1. Переход свободного холестерина из периферических клеток на пре- β 1-ЛПВП;
2. Эстерификация свободного холестерина с помощью фермента ЛХАТ;
3. Перенос эфиров ХС с ЛПВП на апо-В со-

Таблица 4

Содержание липидов желчи (г/л) у населения Азиатского Севера ($M \pm m$)

Липиды Пациенты	Снх	Снжк	Снфл
1. Европейцы	0,653±0,011 (n=327)	7,212±0,129 (n=327)	1,548±0,146 (n=316)
2. Монголоиды	0,903±0,016 (n=279)	9,111±0,109 (n=279)	2,730±0,072 (n=251)
P_{1-2}	<0,001	<0,01	<0,001

Примечание: Снх – содержание холестерина в печеночной порции; Снжк – содержание желчных кислот в печеночной порции; Снфл – содержание фосфолипидов в печеночной порции.

державшие липопротеины с помощью белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР);

4. Окисление эфиров холестерина в печени до желчных кислот.

Мы сделали попытку оценить некоторые ступени этого процесса. В спектре липопротеидов доля ЛПВП составила у эвенов и эвенков 56,9±2,4%, у европейцев – 42,1±1,9% ($p < 0,001$). Имелись отличия у обследованных популяций в содержании основных субстратов ЛХАТ (лецитинхолестеролацилтрансфераза) реакции. Содержание в плазме крови фосфатидилхолина у монголоидов было равно 0,572±0,01 г/л, лизофосфатидилхолина – 0,079±0,003 г/л; эфиров холестерина – 1,72±0,03 г/л; у европейцев эти показатели составили соответственно 0,430±0,01 г/л ($p < 0,001$), 0,068±0,003 г/л ($p < 0,05$); 1,14±0,03 г/л ($p < 0,001$).

Интересные результаты были получены при определении содержания липидов и спектра желчных кислот в желчи. Выяснилось, что концентрация стероидов в печеночной порции дуроденальной желчи и соотношение первичные желчные кислоты/вторичные желчные кислоты [(хенодезоксихолевая + холевая) / (дезоксихолевая + дегидрохолевая)] было значительно выше у северных народностей в сравнении с европейцами (Таблица 4, 5). Эти данные принципиально важны, так как синтез и секреция в желчь холатов является основным путем экскреции холестерина из организма человека [17].

В целом, с нашей точки зрения, полученные

Таблица 5

Спектр желчных кислот желчи (%) у населения Азиатского Севера ($M \pm m$)

Холаты Популяция	ДХКн	ХДХКн	ДГХКн	ХКн
1. Европеоиды	33,59±1,29 n=174	54,63±1,12 n=174	6,45±0,68 n=174	5,33±0,51 n=174
2. Монголоиды	21,90±1,13 n=128	63,44±1,37 n=128	5,41±0,70 n=128	9,25±0,87 n=19
P_{1-2}	<0,001	<0,001	>0,02	<0,001

Примечание: ДХКн – содержание дезоксихолевой кислоты в печеночной порции; ХДХКн – содержание хенодезоксихолевой кислоты в печеночной порции; ДГХКн – содержание дегидрохолевой кислоты в печеночной порции; ХКн – содержание холевой кислоты в печеночной порции.

результаты позволяют однозначно считать, что обратный транспорт холестерина у северных народностей является значительно более активным, чем у европеоидов. Именно высокоэффективный обратный транспорт холестерина у коренных жителей обуславливает стабильность липидного метаболизма, нарушение которого приводит к возникновению холелитиаза и ИБС [8, 10].

В заключение необходимо констатировать следующее. У северных народностей определяется низкая распространенность холелитиаза и ИБС. У европеоидов Сибири установлен факт ассоциации распространенности билиарной и коронарной патологии. Ведущей причиной, защищающей монголоидов высоких широт от холелитиаза и ИБС, следует считать высокоэффективный механизм обратного транспорта холестерина, важным компонентом которого является активный синтез желчных кислот и транспорт стероидов в желчь.

METABOLIC FACTORS OF PROTECTION FROM ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHOLELITHIASIS IN NATIVE POPULATIONS OF THE NORTH

V.V. Tsukanov, K.G. Nozdrachev, Y.L. Tonkikh, E.P. Bronnikova

The purpose is to study the metabolic factors defending the natives inhabitants of northern regions of Siberia from a cholelithias and ischemic heart disease. *Methods*. We carried out epidemiological research of cholelithias and ischemic heart disease in eight settlements of Evenkia and Yakutia, during which we was studied the health in 1591 Europoids and in 1154 Evens and Evenks. We determined the lipid content and bile acid spectrum in duodenal bile; contents of lipids, spectrum of lipoproteins, neutral lipids and phospholipids in blood serum and plasma. *Results*. The prevalence of cholelithias was 8,8 %, ischemic heart disease - 18,8 % for Europoids, these parameters were peer 1,5 % ($p < 0,001$) and 10,2 % ($p < 0,001$) for Mongoloids. The contents of common cholesterol in blood serum in Europoids was much higher compared in Evens and Evenks. But the contents of cholesterol, bile acids and primary cholates prevailed in bile of Mongoloids. The contents of the

main substratums of LCHAT- reacting allowed to judge about significant more high efficiency of cholesterol esterification in Evens and Evenks in comparing with Europoids. *Conclusion*. The main cause defending Mongoloids of high latitudes from cholelithias and ischemic heart disease is the high - efficiency mechanism of cholesterol return transport, which relevant component is the active synthesis of bile acids and transportation of sterins into bile.

Литература

1. Кадыров, А.Х. Определение желчных кислот в желчи методом газожидкостной хроматографии / А.Х. Кадыров, З.М. Орзиев, Г.Б. Ташмуразова // Лаб. дело. — 1986. — № 6 — С. 343-345.
2. Маграчева, Е.А. Метод определения спектра липопротеидов в сыворотке крови / Е.А. Маграчева // Вопр. мед. химии. — 1972. — № 5. — С. 652-655.
3. Механизм нормолипидемии у северных народностей / В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Е.П. Бронникова, В.Т. Манчук // Клини. медицина. — 1999. — № 2. — С. 38-39.
4. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В.П. Мирошниченко, Л.Л. Громашевская, М.Г. Касаткина, Г.А. Козачек // Лаб. дело. — 1978. — № 3. — С. 149-153.
5. Ростовцев, В.Н. Количественное определение липидных фракций в плазме крови / В.Н. Ростовцев, Г.Е. Резник // Лаб. дело. — 1982. — № 4. — С. 26-29.
6. Титов В.Н. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в альфа-липопротеидах / В.Н. Титов, Е.Д. Бренер, Г.Г. Халтаев // Лаб. дело. — 1979. — № 1. — С. 36-41.
7. Abell, L.L. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity / L.L. Abell, B.B. Levy, B.B. Brodie // J. Biol. Chem. — 1952. — Vol. 195. — № 1. — P. 357-366.
8. Bjerregaard, P. Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland / P. Bjerregaard, G. Mulvad, H.S. Pedersen // Int. J. Epidemiol. — 1997. — Vol. 26. — № 6. — P. 1182-1190.
9. Bortnichak, E.A. The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts / E.A. Bortnichak, D.H. Freeman, A.M. Ostfeld // Am. J. Epidemiology. — 1985. — Vol. 121. — № 1. — P. 19-30.
10. Cohen, D.E. Cholesterol carriers in human bile are lamellae involved? / D.E. Cohen, E.W. Kaler, M.C. Carey // Hepatology. — 1993. — Vol. 18. — № 6. — P. 1522-1531.

11. Lipids: current perspectives: Vol.1. Lipids and lipoproteins / Ed. D.J. Betteridge. — London, Martin Dunitz, 1996. — 114 p.
12. *Melby, C.L.* Blood pressure and blood lipids among vegetarian, semivegetarian and nonvegetarian African Americans / C.L. Melby, M.L. Toohey, J. Cebrick // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 59. — № 1. — P. 103-109.
13. *Okamoto, M.* Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer / M. Okamoto, H. Okamoto, F. Kitahara // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — № 2. — P. 446-450.
14. Seneca Euronut: serum lipids // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1991. — Vol. 45. — № 3. — Suppl. — P. 53-61.
15. *Thomas, P.J.* A simple calculation of the lithogenic index of bile expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates / P.J. Thomas, A.F. Hofmann // *Gastroenterology.* — 1973. — Vol. 65. — № 4. — P. 698-700.
16. *Tsukanov, V.V.* Cholelithiasis prevalence among the northern population of Russia / V.V. Tsukanov, Y.L. Tonkikh, N.N. Grishenko // *International Congress on Circumpolar Health, 9th: Abstracts.* — Reykjavik, 1993. — P.D. 14-12.
17. *Vlahcevic, Z.R.* Regulation of bile acid synthesis / Z.R. Vlahcevic, D.M. Heuman, P.B. Hylemon // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 13. — № 3. — P. 590-600.