



## ЛИТЕРАТУРА

1. Гапанович В. Я. Болезни уха, горла и носа / В. Я. Гапанович, П. А. Тимошенко – Мн.: Вышэйшая школа., 2002. – 272 с.
2. Зарубин М. М. Лечение болезней ЛОР-органов/ М. М. Зарубин– Ростов-на-Дону: Новейший справочник, Феникс., 2007. – 240 с.
3. Лютов В. В. Состояние и реактивность системного кровообращения при высокой предрасположенности к гипертонической болезни и в начальной стадии первичной артериальной гипертензии у военнослужащих: Автореф. дис. ... докт. мед. наук/ В. В. Лютов. – СПб., 2005. – 34 с.
4. Пальчун В. Т. Оториноларингология/В. Т. Пальчун, А. И. Крюков. – М.: Медицина, 2001. – 620 с.
5. Bhattacharyya N. The role of infection in chronic rhinosinusitis / N. Bhattacharyya //Curr Allergy Asthma Rep. – 2002. – Vol. 2. – P. 500–506.
6. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin /R. K. Kharbada, B. Walton, M. Allen et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2600–2604.

УДК: 616. 28–008. 14:577. 125

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АПОПРОТЕИДА Е  
И ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ**

**С. Г. Бойко\*\*\*, А. М. Канева##, А. Д. Пчелинцева\*#,**

**Н. Н. Потолицына##, Е. Р. Бойко##, Ю. К. Янов\*\*\***

*\*ГУЗ «Консультативно-диагностический центр Республики Коми, Сыктывкар  
(Директор – В. В. Старченко)*

*##Центр хорошего слуха ООО «Исток Аудио Трейдинг», Сыктывкар  
(Директор – к. м. н., С. Г. Бойко)*

*##Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар*

*(Зав. отделом экологической и социальной физиологии человека – проф. Е. Р. Бойко)*

*\*\*Коми филиал ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»  
г. Сыктывкар*

*(Зав. курсом оториноларингологии – к. м. н. С. Г. Бойко)*

*\*\*\*ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ ЛОР Росмедтехнологий»  
(Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)*

Относительно низкая эффективность лечения и проблемы проведения адекватной профилактики сенсоневральной тугоухости (СНТ) обуславливают то, что число таких пациентов составляет постоянно большую величину, несмотря на имеющийся определенный прогресс в понимании причин ее развития [12]. Принято считать, что СНТ – понятие собирательное, указывающее на поражение слухового анализатора на любом из уровней сложной рецепторно-проводниковой системы. В целом СНТ является полиэтиологическим заболеванием, основными причинами которого считаются сосудистые заболевания, инфекционные факторы, токсические воздействия, травмы, шум и вибрация [3]. Условия кровоснабжения внутреннего уха, анатомические особенности его кровеносных сосудов, большая лабильность и высокая чувствительность рецепторов создают благоприятную почву для клинического проявления именно во внутреннем ухе даже кратковременных нарушений микроциркуляции [2].

В последнее время накапливается все больше фактов, позволяющих считать, что развитие СНТ в большей степени обусловлено все же нарушениями гемодинамики головного мозга, и именно микроциркуляции во внутреннем ухе вследствие изменения реологических свойств крови и нарушения метаболизма сывороточных липидов [11].



Имеющиеся данные литературы убедительно свидетельствуют, что оценка уровней в крови апопротеидов, участвующих в формировании разных классов сывороточных липопротеидов является современным и чувствительным тестом, позволяющим судить о глубине и степени прогрессирования атеросклеротического процесса [8, 9]. Кроме того, имеются свидетельства о том, что нарастание доли атерогенных сывороточных липопротеидов и понижение уровня антиатерогенных липопротеидов коррелирует с нарушением слуховой функции [20]. В настоящее время продолжается поиск современных биохимических кардиомаркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику и составлять эффективный прогноз, в том числе и у пациентов с СНТ.

В литературе имеются многочисленные указания на связь процессов атерогенеза с активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО) и состоянием антиоксидантных систем (АОС) организма – ферментативного и неферментативного звена [8, 10]. В этой связи следует отметить, что состояние АОС во многом зависит от витаминного статуса организма [10], поскольку неферментативное звено АОС представлено в первую очередь жирорастворимыми витаминами – токоферолом (витамин Е) и ретинолом (витамин А). В функционировании ферментативного звена АОС большую роль играет рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) являющийся коферментом антиоксидантного фермента глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2). Ранее Р. Р. Lefebvre et al [18] показали, что оксидативный стресс приводит к возникновению апоптоза и гибели наружных и внутренних волосковых клеток и нейронов. Показано, что у пациентов с острой СНТ нарастает уровень вторичных продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения АОС крови [12]. Вместе с тем, процессы СРО – затрагивают различные биохимические субстраты в клетке и липиды лишь один из этих субстратов, поэтому роль и значение отдельных маркеров и продуктов СРО все еще является предметом обсуждения. Между тем, оценка состояния элементов АОС также может иметь большое практическое значение в клинической диагностике [10, 15].

Одним из современных и перспективных кардиомаркеров является «апопротеид-Е» (апо-Е). Считается, что этот биохимический показатель может иметь самостоятельное значение именно в диагностике нарушений липидного обмена при различных видах сердечно-сосудистой патологии [5, 9, 10]. В последние годы появились сообщения о роли апо-Е как ингибитора СРО. В ряде экспериментальных исследований показана способность апо-Е ингибировать образование продуктов СРО в атерогенных классах липопротеидов [16, 17, 21]. Также в эксперименте показана связь повреждения улитки с гиперлипидемией, атеросклерозом, состоянием процессов СРО и эндотелиальной дисфункцией на экспериментальной группе мышей с выключенной функцией апо-Е [19]. Вместе с тем, вопрос о роли апо-Е в патогенезе развития СНТ, связи его с состоянием АОС, клинико-диагностическое и прогностическое значение этих маркеров для пациентов с СНТ остается не вполне понятным. Это во многом связано с тем, что в ряде клинических ситуаций эти показатели оказываются все же неинформативными.

**Целью настоящего исследования** было изучение особенностей метаболизма апо-Е и его взаимосвязь с обеспеченностью организма витаминами, участвующими в функционировании АОС у пациентов с СНТ.

#### **Материал и методы исследования**

Сплошным методом обследовались все пациенты, посетившие прием сурдолога в Республиканском Диагностическом центре, и отбирались пациенты с «чистой» формой хронической СНТ (n=40). 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 проходили тональную пороговую аудиометрию в экранированной сурдокамере (фон внешнего шума не превышал 30 дБ) на диагностическом аудиометре «AD-28, INTERACOUSTICS». Речевую аудиометрию выполняли на этом же аудиометре с использованием таблиц Г. И. Гринберга и Л. А. Зиндера (1957) – двусложные слова несбалансированной русской речи, записанной на CD-дисках фирмой «Siemens



Audiologische-technik». Импедансная аудиометрия осуществлялась на приборе «AZ-26, INTERACOUSTICS».

В утреннее время, строго натощак у отобранных в группу наблюдения пациентов из локтевой вены забиралась кровь в вакутайнеры. Сразу после забора крови готовились гемолизаты цельной крови, сыворотка отделялась центрифугированием. В образцах крови с использованием спектрофотометра «Spectronic Genesis-6» и флуориметра «АБЛФ-2» определялись показатели сывороточных липидов наборами «Chronolab», витаминов (с использованием реактивов «Sigma» и «Fluka», как нами описано ранее [4].

Контрольную группу (n=12) составили практически здоровые лица того же возраста без признаков ЛОР-патологии. Полученные результаты обрабатывались с помощью программы Biostatistics (version 4. 03) для Windows. Достоверность различий между группами рассчитывали по непараметрическому критерию Манна Уитни [6].

### Результаты исследования

Анализ результатов показал, что у всех больных выявлена сенсоневральная форма тугоухости различной степени, тональная пороговая аудиометрия позволила определить ее количественные характеристики. Важно отметить, что аудиометрические данные у больных свидетельствовали о наибольшем снижении слуха на высокие частоты параллельно по костной и воздушной проводимости. Формы аудиограмм распределились следующим образом: пологонисходящая, крутонисходящая, горизонтальная. Слуховой дискомфорт был умеренно повышен (на 10–20 дБ) у пациентов группы, при этом у некоторых больных чувство дискомфорта было выражено не на всех частотах.

При анализе результатов речевой аудиометрии установлено следующее – для них характерной была нерезко выраженная тонально-речевая диссоциация с преимущественным нарушением разборчивости речи. При увеличении интенсивности звука до максимальной возможности аудиометра (100 дБ) выявляется парадоксальное падение разборчивости (12,5 %), что возможно свидетельствует о центральном типе нарушения.

При акустической импедансометрии у обследованных пациентов, не было выявлено каких либо характерных нарушений, поскольку в процессе предварительного отбора были исключены все больные с нарушениями в среднем ухе и дисфункциями слуховой трубы. Тип кривых тимпаногамм обследованных лиц относился к типу А. Обследование отобранных пациентов с СНТ показало, что пороги акустического рефлекса у них преимущественно были понижены.

Результаты биохимического исследования свидетельствуют о том, что лица, включенные в контрольную группу, не имели дислипидемии и характеризовались удовлетворительным витаминным статусом (табл.).

Пациенты с СНТ не отличались от контроля по возрасту (табл.). Показатели общего холестерина и триглицеридов у них также не отличались от контрольных показателей и были нормальными с клинико-биохимических позиций [7, 9]. Следует подчеркнуть, что в практической деятельности врач зачастую ориентируются именно на эти показатели, которые в отобранной нами группе были совершенно нормальными как мы уже отметили. Содержание апо-Е в группе с СНТ было несколько ниже, чем в контроле, но достоверных отличий не наблюдалось ( $p > 0,005$ ).

Анализ витаминного статуса у пациентов с СНТ показал, что у них было существенно понижено (ниже норматива) содержание токоферола – ключевого природного антиоксиданта. У этих же больных было достоверно понижено относительно контрольной группы – но в пределах норматива содержание ретинола ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с СНТ отмечена плохая обеспеченность организма витамином В2. В целом этот факт вписывается в известные представления о том, что для коррекции у пациентов с СНТ рекомендуется использование витаминов группы В. Содержание витамина С в контрольной группе и у пациентов с СНТ не различалось, и соответствовало нормативу показателя.

Вместе с тем, проведенный анализ персональных результатов биохимического анализа показал, что среди пациентов с СНТ 40 % обследованных имели пониженный (ниже норматива) уровень апо-Е. Анализ выявил одномоментный дефицит обоих жирорастворимых витаминов

Таблица

Показатели сывороточных липидов, аполипопротеина Е и маркеров витаминного статуса у пациентов с СНТ

	Возраст	Общий холестерин	Триглицериды	Апо Е	Ретинол	Токоферол	Витамин С	Витамин В2 (ФАД-эффект)
Норматив показателя		до 5,0 ммоль/л	0,45-1,86 ммоль/л	2,7 - 4,5 мг/дл	30-70 МКГ/дл	8-15 МКГ/мл	0,70-1,20 МКГ/дл	не более 1,20 усл.ед.
Контрольная группа, (n = 12)	44,0 ± 15,7	4,19 ± 0,75	0,95 ± 0,20	3,95 ± 0,44	56,11 ± 14,17	9,82 ± 2,13	0,97 ± 0,17	1,15 ± 0,29
Пациенты с СНТ, (n = 40)	47,8 ± 13,1	4,11 ± 0,79	0,97 ± 0,22	3,58 ± 1,05	39,28 ± 24,54 ***	7,33 ± 3,29 **	0,89 ± 0,24	1,41 ± 0,38 *
<b>Из них:</b>								
Пациенты с низким содержанием апоЕ ретинола, токоферола, витамина В2 (n = 11)	41,1 ± 12,0	3,78 ± 0,58	0,93 ± 0,20	2,58 ± 0,42 ***	42,56 ± 34,70 *	7,32 ± 4,22 *	0,92 ± 0,16	1,53 ± 0,33 **
Пациенты с низким содержанием ретинола, токоферола, витамина В2 (n = 14)	49,0 ± 12,3	4,36 ± 0,68	0,94 ± 0,22	4,03 ± 0,44	24,86 ± 4,43 ***	5,40 ± 1,30 ***	0,84 ± 0,14 *	1,32 ± 0,39 *
Пациенты с дефицитом витамина В2 (n = 6)	44,8 ± 11,8	3,63 ± 0,61	0,94 ± 0,21	3,89 ± 0,79	42,72 ± 11,58	7,62 ± 2,06	1,05 ± 0,42	1,76 ± 0,24 **
Пациенты с низким содержанием апо Е (n = 5)	55,8 ± 15,8	4,19 ± 1,16	1,05 ± 0,18	2,61 ± 0,36 **	66,99 ± 27,71	11,20 ± 3,38	0,72 ± 0,35	1,18 ± 0,41
Пациенты с высоким содержанием апо Е (n = 4)	56,7 ± 10,2	4,75 ± 0,97	1,12 ± 0,38	5,49 ± 0,71 **	45,89 ± 6,45	9,46 ± 1,45	0,95 ± 0,13	1,10 ± 0,11

**Примечание:** \* - различия по сравнению с контролем достоверны при  $p < 0,05$ ; \*\* - при  $p < 0,05$ ; \*\*\* - при  $p < 0,001$



А и Е у 62,5 % пациентов. В то же время, у 77,5 % лиц с СНТ отмечен недостаток в организме витамина В<sub>2</sub>, причем у ряда пациентов дефицит этого витамина был выражен весьма значительно. В ряде ситуаций показатель ФАД-эффекта (маркер обеспеченности организма рибофлавином) достигал 1,8–1–9 усл. ед. – что весьма редко встречается на популяционном уровне [13].

Учитывая эти материалы, всех пациентов мы разделили на основании оценки результатов биохимического исследования следующие группы:

- с низким содержанием апо-Е, витаминов А, Е и витамина В<sub>2</sub> (табл.);
- с низким содержанием витаминов А, Е и витамина В<sub>2</sub>;
- с очень высоким дефицитом витамина В<sub>2</sub>;
- группу с изолированно низким содержанием апо-Е;
- группу с изолированно высоким содержанием апо-Е;

У пациентов с изолированно низким апо-Е отмечена хорошая обеспеченность жирорастворимыми витаминами, нормальная обеспеченность витамином В<sub>2</sub> и удовлетворительные показатели сывороточных липидов (общий холестерин и триглицериды). Таким образом, в этой группе пациентов с развившейся СНТ единственным биохимическим маркером, отличающимся от норматива оказался именно апо-Е. Необходимо отметить, что у пациентов с высоким апо-Е (которую составили только женщины) также выявлялись удовлетворительные показатели витаминной обеспеченности – как витамином В<sub>2</sub>, так и жирорастворимыми витаминами. Показатели сывороточных липидов в этой группе, также были в пределах норматива, и не отличались от контроля. В целом пациенты этих двух групп были более старшего возраста по сравнению со всеми остальными выделенными нами подгруппами пациентов с СНТ.

Можно предположить, что изолированные отклонения только одного показателя апоЕ были обусловлены генетическими особенностями распределения аллелей этого гена у обследованных лиц. Дискуссия на эту тему активно идет в литературе, и наши собственные материалы выявили высокую частоту встречаемости минорных вариантов распределения аллеля апо-Е (что реализуется в изолированно высокий или низкий апо-Е) у населения региона [14].

У пациентов с очень плохими показателями обеспеченности организма витамином В<sub>2</sub>, также пониженным было содержание токоферола на фоне удовлетворительных показателей апоЕ, сывороточных липидов и других витаминов. Этот контингент больных представляет собой особую группу наблюдения, поскольку причины развития избирательных витаминных дефицитов у них не связаны с уровнем апо-Е. Вероятнее всего это лица с грубыми нарушениями структуры рациона, и поскольку пути поступления в организм витамина В<sub>2</sub> и токоферола хорошо известны и во многом не совпадают, то в этой группе пациентов возможна достаточно эффективная лекарственная или диетическая коррекция витаминного статуса.

Самую молодую группу обследованных составили пациенты, у которых отмечались одновременно плохие показатели витаминного статуса (дефицит витаминов А, Е и В<sub>2</sub>) и низкий уровень апо-Е. Таким образом, эта группа представляет собой наиболее неблагоприятный контингент, как на момент обследования, так и в прогностическом плане. Сочетание биохимических неблагоприятных элементов у этих пациентов с СНТ приводит к ранней манифестации заболевания, и возможности по данным биохимического анализа составить в целом неблагоприятный прогноз развития как СНТ, так и других форм сердечно-сосудистой патологии у этих лиц.

Проведенный анализ биохимических маркеров у пациентов с СНТ показал высокую диагностическую значимость определения современных кардиомаркеров (апо-Е) и показателей витаминного статуса организма, которые позволяют разграничивать отдельные формы СНТ, патогенез развития которых может отличаться. Полученные материалы свидетельствуют, что определенную перспективу может иметь включение некоторых клинико-биохимических маркеров в раздел лабораторных показателей при формировании автоматизированного сурдологического регистра территории [1].

#### **Выводы:**

*Проведенное исследование показало, что развитие хронической формы СНТ отмечается у пациентов с плохими показателями обеспеченности организма витаминами – компонентами АОС организма человека с одной стороны, и снижением уровня апоЕ с другой. Комбинация этих*



*биохимических признаков обуславливает разную скорость развития клинических проявлений СНТ в возрастном плане. Представленные материалы могут быть полезны для проведения профилактики среди контингентов пациентов с СНТ, у которых практическая необходимость коррекции уровня жирорастворимых витаминов недооценивается.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автоматизированный сурдологический регистр – основа информационного обеспечения управления сурдологической помощью населению региона /Ю. К. Янов, А. А. Корнеев, В. И. Кувакин, и др. //Рос. оторинолар. – 2005. – № 2. – С. 105–109.
2. Ализде И. Т. Нарушение слуховой функции и микроциркуляции у больных сахарным диабетом /И. Т. Ализде //Вестн. оторинолар. 2007. № 1. С. 11–13.
3. Анохина Е. А. Применение перфторана в лечении больных с острой формой сенсоневральной тугоухости и изучение его влияния на оксидантную и антиоксидантную системы плазмы крови /Е. А. Анохина //Рос. оторинолар. 2007. № 1. С. 15–17.
4. Витаминный статус и его коррекции у работников химически вредных производств европейского Севера /Е. Р. Бойко, Н. Н. Потолицына, Т. В. Кузнецова, и др. //Бюлл. научного Совета Медико-экологические проблемы работающих. – 2006. – № 3. – С. 62–66.
5. 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. Лаб. диагностика. – 2007. – № 1. – С. 16–18.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика /С. Гланц. – М.:Практика, 1998. – 459 с.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Рекомендации экспертов Всерос. Научн. общества кардиологов (ВНОК). М., 2004.
8. Изучение иммунологических механизмов развития атеросклероза и новые методы его диагностики и лечения /А. Н. Климов, В. А. Нагорнев, А. Д. Денисенко и др. //Медиц. академический журн. – 2005. – Т. 5. – № 2. – С. 18–32.
9. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов /В. В. Долгов, В. Н. Титов, М. Г. Творогова, и др. – М. 2004. – 43 с.
10. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты /Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. – М. – 2006. – 556 с.
11. Особенности нарушения липидного обмена у пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью различного генеза /В. Т. Пальчун, Н. Л. Кунельская, Н. А. Сергеева, и др. //Вестн. оторинолар. – 2005. – № 4. – С. 28–30.
12. 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.
13. Подходы к оценке обеспеченности организма витаминами В1 и В2 /В. Б. Спиричев, Н. В. Блажевич, В. М. Коденцова и др. //Вопросы питания. – 1995. – № 6. – С. 3–8.
14. Полиморфизм гена апопротеина Е АПОЕ в популяциях России и сопредельных стран /С. А. Боринская, Н. Р. Кальина, Е. Д. Санина и др // Генетика. – 2007. – Т. 43. – № 10. – С. 1434–1440.
15. Сезонные аспекты оксидативного стресса у человека в условиях Севера /Е. Р. Бойко, В. Г. Евдокимов, Н. А. Вахнина и др. //Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т. 41. – № 3. – С. 44–48.
16. Apolipoprotein E phenotype affects the malondialdehyde-modified LDL concentration and forearm endothelial function in postmenopausal women /M. Tsuda, M. Sanada, Y. Higashi et al. //Clin Endocrinol (Oxf). – 2004. – V. 61. – № 5. – P. 619–625.
17. Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population /M. C. Gottlieb, C. H. Schwanke, A. F. Santos et al. //Genet. Mol. Res. – 2005. – V. 4. – № 4. – P. 691–703.
18. Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies /PP. Lefebvre, B. Malgrange, F. Lallemand et al. //Audiol. Neurootol. – 2002. – V. 7. – № 3. – P. 165–170.
19. Morphological and functional alterations of the cochlea in apolipoprotein E gene deficient mice /Y. Guo, C. Zhang, X. Du, et al. //Hear Res. – 2005. – V. 208. – № 1–2. – P. 54–67.
20. Suzuki K. Influence of serum lipids on auditory function /K. Suzuki, M. Kaneko, K. Murai et al. //Laryngoscope. – 2000. – V. 110. – № 10. – Pt1. – P. 1736–1744.
21. The receptor binding domain of apolipoprotein E is responsible for its antioxidant activity /T. Pham, A. Kodvawala, Y. Hui et al. //Biochemistry. – 2005. – V. 44. – № 20. – P. 7577–7582.