

- рые отравления опиатами в городе Иркутске и в Иркутской области // Сиб. мед. журнал. – 2003. – № 2. – С.57-63.
7. Иванец Н.Н. Руководство по наркологии Т.1. – М.: Мед.практика, 2002. – 444 с.
8. Иванец Н.Н. Руководство по наркологии Т.2. – М.: Мед.практика, 2002. – 504 с.
9. Игольница Л., Василенко С.Р. Экспериментальный опыт внедрения программы спецкурса «Здоровый образ жизни» в образовательные учреждения г. Иркутска в 1996-1998 годах // Тез. межд. конф. «Наркомания, алкоголизм – угроза цивилизации». – Иркутск, 1998. – С.74-76.
10. Карлсон Х.Й., Ребель Д., Степаненко В. Профилактика наркомании в ВУЗе // Тез. межд. конф. «Наркомания, алкоголизм – угроза цивилизации». – Иркутск, 1998. – С.15.
11. Коробкина З.В., Попов В.А. Профилактика наркотической зависимости у детей и молодежи. – Москва, 2002. – С.192.
12. Лучинникова В.Н., Кривелевич Е.Б., Яценко А.Ф. // РАМН. Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко. – Москва, 1997. – С.108-113.
13. Медик В.А. Социально значимые болезни современности // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 3. – С.18-20.
14. Медик В.А., Юрьев В.К. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению. Часть1. Общественное здоровье. – Москва, 2003. – С.137-139.
15. Медиус А.И., Пушкиов В.А. Проблемы наркологии в современной России // Сиб. мед. журнал. – 2004. – № 5. – С.61-65.
16. Менделевич В.В., Муганцева Л.А. Распространенность наркомании среди подростков в Российской Федерации // Наркология. – 2003. – № 6. – С.2-6.
17. Надеждин А.В. Современные проблемы профилактики наркологических заболеваний // Наркология. – 2002. – № 8. – С.31-32.
18. Новоселов В.Н., Швырева О.В. Острые отравления наркотическими веществами за 1999-2000 гг. по г. Новосибирску // «Вестник» Межрегиональной Ассоциации «Здравоохранение Сибири». – 2002. – № 4. – С.112-14.
19. Осташев С. Догоним и перегоним Голландию // Медицинская газета. – 1998. – № 63. – С.3.
20. Поздняк В.Б., Лисковский О.В., Лелевич В.В и др. Опыт организации наркологической помощи в Нидерландах // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 1997. – № 2. – С.19-21.
21. Постановление губернатора Иркутской области «О концепции профилактики наркомании в Иркутской области» от 29.12.2002г. №180/631-п.
22. Ракицкий Г.Ф. Клинико-динамические, индивидуально-психологические и социальные особенности больных опийной наркоманией в Хабаровском крае: Автoref. дис. ...канд.мед.наук. – Хабаровск, 2002. – 25 с.
23. Северный А.А., Шевченко Ю.С. Некоторые организационно-методические проблемы профилактики наркомании у детей и подростков // Наркология. – 2002. – № 8. – С.42-47.
24. Сидоров П.И. Пропаганда здорового образа жизни в наркологической превентологии // Наркология. – 2002. – № 5. – С.2-13.
25. Социально-значимые заболевания населения в 2002 г. // Статистические материалы. – Москва. – 2003. – С.46-56.
26. Ульян Р.Е. Построение многофакториального алгоритма для выявления лиц, употребляющих наркотические вещества: Автoref. дис. ...канд.мед.наук. – Новосибирск, 2003. – 23 с.
27. Чичерин Л.П., Романов М.В., Патока Н.А. Подростковый центр: специфика деятельности, основные проблемы // Поликлиника – 2002. – № 5. – С.50-59.
28. Чичерин Л.П. Медико-психологические аспекты охраны здоровья подрастающего поколения // Поликлиника. – 2003. – № 2. – С.12-15.
29. Ясникова Е.Е. // Мат. первой областной науч.-метод. конференции. – Иркутск, 2004. – С.128-133.

© КОНОВАЛОВА Т.Т. –

РОЛЬ ЛИПИДОВ В СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (сообщение 2)

Т.Т. Коновалова, И.П. Смирнова

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; Красноярская краевая клиническая больница № 1, гл. врач – Б.П. Маштаков)

Резюме. В научном обзоре рассматривается роль липидов в структурно-функциональной организации клеточных мембран. Об изменении липидов при процессе атерогенеза. Раскрываются вопросы коррекции нарушений липидного обмена при ишемической болезни сердца и проблемы.

Ключевые слова. Липидный обмен, ишемическая болезнь сердца, научный обзор.

Понять роль биологической мембраны для жизнедеятельности организма и при развитии патологии возможно на основе ее морфо-функциональной организации. В соответствии с принятой в настоящее время моделью С. Сингера и Дж. Никольсена [65] структуру мембран составляет непрерывный бимолекулярный слой липидов, который образуют фракции фосфолипидов и свободный холестерин с асимметрично встроенными в него белками. При этом углеводородные цепи

жирных кислот направлены внутрь, а полярные группы обращены к белковому слою. Авторы сравнивают клеточную мембрану с «липидным морем», в котором белки-айсберги плавают при различном уровне погружения. Белки, чтобы выполнять свои функции, должны вращаться и двигаться. Липидный бислой асимметричен: нейтральные по заряду фосфотидилхолин (ФХ) и сфингомиелин (СМ) локализуются преимущественно на внешней поверхности, тогда как фосфатидилета-

ноламин (ФЭ), фосфатидилсерин (ФС) и не содержащий азота фосфатидилинозитол (ФИ) – на внутренней поверхности мембран. Эта неоднородность обеспечивает фосфолипидную асимметрию мембран. Роль фосфолипидов определяется рядом функциональных показателей: их микровязкость, кристаллическая структура, мембранный потенциал играют существенную роль в реализации ферментов [10,15,16,22,56]. Для нормального функционирования бислоя необходимо жидкокристаллическое состояние с достаточной подвижностью углеводородных цепей фосфолипидов и сохранением асимметрии. Изменение качественного и количественного состава фосфолипидов мембран оказывает влияние на активный транспорт органических веществ и электролитов, что сказывается на жизнедеятельности клеток и организма в целом. Анализируя литературу по мембранологии, неоспоримым является факт, что липиды принимают участие в основных функциях клеточных мембран, и являются неизменным структурным и функциональным элементом любой биологической мембраны [56].

Также неоспоримо, что нет жизненной функции, которая осуществлялась бы не белками, однако белки функционируют при обязательном участии различных липидов, без которых большинство функций реализоваться не могут [5,15,22]. Активность мембранных белков зависит от локальной области бислоя, при этом липиды создают необходимую среду и действуют как аллостерические регуляторы, модулирующие активность ферментов. Для ферментативной активности важна химическая структура индивидуальных фосфолипидов и состояние микровязкости липидного бислоя. Так, эффективность аденилатцилазы обеспечивают ФС, ФИ и ФЭ; на активность ферментов синтеза нуклеиновых кислот влияют – СМ, ФЭ и ФХ. Для реконструкции $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы важна структура полярных головок фосфолипидов и микро-вязкость липидного бислоя [45].

Важным структурным элементом клеточных мембран является холестерин. Он существенно влияет на физико-химическое состояние бислоя мембран, способствует его упорядоченности, большей компактности (конденсирующий эффект ХС) [16]. Наличие ХС в мембране определяет стабильность структуры, которая образовалась в ходе эволюции. Увеличение содержания ХС в мембранах резко меняет скорость диффузионных процессов и физико-химические характеристики бислоя [13,39]. В клеточных и субклеточных мембранах ХС распределен неравномерно. Более 90% ХС клетки содержится в плазматической мемbrane; в мембранах митохондрий его нет. Создается впечатление, что ХС клетки сосредоточен на границе с внешней средой. Различие фосфолипидов и ассоциированного ХС определяет асимметрию клеточной мембранны [37,42,61]. Нарушения асимметрии липидов выявляются в разных клетках при разных условиях. Правильное положение ФС важно для многих физиологических функций, включая распознавание клеток, коагуляцию, апоптоз, слияние клеток [48].

Для нормального функционирования ферментных систем необходимо определенное состояние микровязкости бислоя, которая оценивается большинством авторов соотношением холестерин/фосфолипиды [66]. В то же время показано, что микровязкость – величина интегральная и зависит от ряда характеристик взаимодей-

ствующих между собой мембранных липидов, состав которых и скорость окисленных превращений взаимосвязаны за счет физико-химической системы регуляции [9].

Мембранные липиды выступают посредниками в ответе клетки на действие гормонов [36]. Характер микровязкости играет существенную роль в стимулировании аденилатцилазы рецептором, связавшим гормон, причем, активность фермента прямо пропорциональна величине окисляемости липидов в мембране [102]. Фосфатидилинозиты и сфингомиелины выступают посредниками в реализации внешних воздействий на клетку; фосфолипиды участвуют в метаболических реакциях, протекающих как в самой мембране, так и в клетке в целом [15,21]. Таким образом, клеточная мембрана – это универсальная регуляторная структура, определяющая направленность метаболических процессов, характер межклеточных и межсистемных взаимодействий.

Для изучения структурно-функциональной организации биомембран в норме и при развитии патологических процессов широко пользуются моделью клеток, причем оптимальной физиологической моделью представляется – эритроцит как классический объект мембранологии. На эритроците проведены фундаментальные исследования, послужившие основой современных представлений о структуре мембран, что, в известной степени, характеризует пластическую функцию на уровне всего организма [41]. Изменения в мембранах эритроцитов могут развиваться параллельно процессам, происходящим в клетках артериальной стенки. На возможность такого параллелизма указывает общая особенность эндотелия артерий и эритроцитов: высокая концентрация кислорода и низкий метаболический расход [14,30]. С другой стороны, эритроциты и клетки интимы сосудов подвергаются наибольшему контакту с плазменными ЛП, поэтому для этих клеток существует общая направленность в изменении регуляции ХС и функциональных свойств плазматических мембран [11]. Липидный состав эритроцитарной мембраны человека содержит около 42% ХС, 17% ФХ, 15% ФЭ, 13% СМ, 8% ФИ, 1-3% ФС, 3-5% ЛФХ и нейтральных липидов [39]. Оптимумом соотношения холестерин/фосфолипиды является 1:2. Снижение содержания ХС приводит к развитию гемолитических процессов, избыток ингибирующе влияет на обмен фосфолипидов и на перегруппировки липидов в мембране [18,39]. Данные о подвижности ХС в эритроцитарной мемbrane, возможность встраивания в нее дополнительных количеств стеароида позволяют предполагать, что ХС эритроцитарной мембраны выполняет в организме двоякую роль: во-первых, это структурный компонент плазматической мембраны, играющий важную роль в функционировании эритроцитов, во-вторых, это транспортная форма свободного ХС, быстро обменивающегося с ЛП плазмы, благодаря чему она может играть роль своеобразного холестеринового буфера [39].

Обмен липидов в эритроците не изолирован, отдельные классы липидов находятся в динамическом равновесии с плазменным пулом. Особенno активно обмениваются жирные кислоты; путем пассивного транспорта эритроциты получают полиеновые жирные кислоты от ЛПВП [33,37]. В обмене постоянно участвуют около 10% клеточных липидов, что обеспечивает состав и асимметрию липидов в бислое [42,61].

Заслуживает интереса обмен ХС между плазмой и мембранами эритроцитов, осуществляемый с помощью ЛП плазмы. Эритроциты получают ХС от ЛПНП при непосредственном контакте, а ЛПВП осуществляют отток стероида из бислоя мембран [21,28,29,37]. Согласно этому уровню ХС в мембранах эритроцитов может определяться процессами поступления и удаления с ЛП плазмы крови. Перегруженность эритроцитарной мембраны ХС может приводить к нарушению функции эритроцитов вследствие изменения физических свойств мембраны и активности ряда мембранных ферментов [34,39]. Перегруженность эритроцитарных мембран ХС может быть и следствием торможения активности энзима ЛХАТ [32]; увеличения микровязкости поверхностного монослоя акцепторов (ЛПВП) [26]; окисленности ЛП плазмы, причем, окисленные ЛПНП увеличивают подачу ХС на эритроциты, а у окисленных ЛПВП снижается ХС-акцепторная функция [1,28,29]. В то же время отмечается, что у здоровых людей уровень ХС в мембранах эритроцитов не зависит от его содержания в плазме [21,38].

Мембрана эритроцита выполняет ряд важнейших функций: барьерную, транспортную, рецепторную, регулирует проницаемость ионов и незелектролитов, обеспечивает эффективный перенос кислорода и углекислого газа, поддерживает способность клетки к деформации [10]. Выяснение механизмов изменения физико-химических свойств эритроцитарных мембран и роли их в патогенезе атеросклероза является одной из актуальных задач молекулярной кардиологии. Одной из гипотез формирования атеросклеротического процесса в коронарных артериях является «мембранный» гипотеза [57]. На основе представлений о структуре биологических мембран, в частности о конденсирующем влиянии ХС на фосфолипидный бислой ряд авторов полагают, что аналогичные изменения в мембранах гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Они рассматривают эти изменения как первый из биохимических процессов, следствием которого является клеточная пролиферация. Ю.М. Лопухиным и соавт., (1983) сформулирована гипотеза «холестериноза», согласно которой, клеточные мембранны, накапливая ХС, переходят в состояние холестериноза; атеросклероз рассматривается авторами как осложненный холестериноз. Основной интерес исследователей к данной проблеме приходится на 70-80-е годы. Большинство авторов обнаруживало заметное повышение уровня ХС и отношения ХС/ФЛ в эритроцитах у больных ИБС [2,17,21,34,39]. У больных ИБС, у которых не отмечено ангиографически выраженного атеросклероза коронарных артерий и резких изменений уровня ХС в плазме крови, уже выявлялась значительная структурная перестройка в мембранах эритроцитов [17]. Изменения соотношения липидов в мембранах эритроцитов нарастали по мере прогрессирования атеросклеротического процесса [23].

Обнаружено, что у больных ИБС происходят выраженные изменения биоэнергетических процессов синтеза соединений и их утилизации, что сочеталось с нарушением функционирования $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -АТФазы [2,17,34]. При этом степень изменения активности фермента зависела от типа гиперлипидемии [17]; с увеличением тяжести заболевания молярное соотношение ХС/ФЛ было максимальным и при этом была наимень-

шая активность $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -АТФазы [2]. Увеличение площади мембраны и повышение ее жесткости при обогащении ХС может ухудшать деформируемость и гемодинамические свойства эритроцитов. Перестройка фосфолипидного спектра мембран приводит у больных ИБС к изменению текучести липидной фазы бислоя, увеличению объема эритроцитов, снижению их деформируемости и способствует утолщению базальной мембраны сосудистой стенки, замедлению кровотока, повышению агрегации форменных элементов [34,35].

Изменение физических свойств мембран эритроцитов обусловлено не только повышением молярного отношения ХС/ФЛ, но и уменьшением количества полиеновых жирных кислот у больных ИБС [37]. Изучение жирнокислотного состава эритроцитов используется отдельными авторами как индикатор нарушения липидного обмена [4]. При развитии атеросклероза проходит блокада пассивного транспорта полиеновых жирных кислот от ЛПВП на эритроциты и их клеточный дефицит, что угнетает функционирование специфических ионотранспортных АТФаз [10,37]. Изменение соотношения полиеновых и насыщенных жирных кислот обусловлено перестройкой фосфолипидных составляющих мембран. В период обострения ИБС у больных отмечается увеличение отношения ХС/ФЛ с преобладанием в спектре фосфолипидов нейтральных фракций – СМ и ФХ [20].

При изучении липидных перестроек мембран эритроцитов у больных ИБС встречаются разноречивые данные. Так, И.М. Корочкиным с соавт. (1988) было зарегистрировано незначительное увеличение ХС и дефицит общих фосфолипидов с уменьшением содержания «кислых» фракций – ФЭ при тенденции к повышению «основных» – СМ и ФХ. Об уменьшении в мембранах эритроцитов уровня общих фосфолипидов с дестабилизацией фосфолипидного спектра и обогащением мембран эритроцитов ХС сообщают М.И. Ганкин (1993) и И.П. Смирнова (1999). Также имеются данные об отсутствии изменений в уровне индивидуальных фракций ФЛ и стабильности мембран эритроцитов [11]. Неоднозначность имеющихся данных обусловлена, по-видимому, различиями методов исследования, состава обследуемых групп, популяционными различиями и в некоторых случаях их малочисленностью.

Ряд исследователей выявил активизацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах при атерогенезе в экспериментальных и клинических исследованиях [14]. ПОЛ в широком смысле определяется как окислительное повреждение полиненасыщенных липидов в биологических системах [59]. Существует гипотеза о свободнорадикальной регуляции агрегационной способности тромбоцитов. Важным компонентом клеточных мембран, входящим в состав фосфолипидов – (ФХ, ФИ, ФЭ), является арахидоновая кислота, которой в настоящее время приписывается роль одного из эндогенных физиологических регуляторов мембранный проницаемости, поскольку арахидоновая кислота находится на пересечении важнейших путей клеточного метаболизма. Ее содержание в мембранах увеличивается при ишемии сердца, мозга, печени, активации тромбоцитов и нейтрофилов. Метabolizm арахидоновой кислоты связан с работой ФИ-сигнального каскада [6]. Эти же нарушения клеточного метаболизма по имеющимся литературным сведениям

связаны также с обменом ХС в клеточных мембранах при атерогенезе. Отсюда следует, что накопление ХС в биологических мембранах при сердечно-сосудистой патологии представляется нежелательным и требует соответствующих методов коррекции.

Разработка молекулярно-клеточных основ липопротеидной теории атеросклероза, выяснение закономерностей метаболизма внутриклеточной регуляции кругооборота ХС открыла новую эпоху в изучении молекулярных механизмов в лечении дислипопротеидемии и привело к созданию нового поколения гиполипидемических препаратов, влияющих на нарушенный липидный обмен.

К настоящему времени известно, что воздействия на нарушенный липидный обмен, можно уменьшить проявления ИБС и отсрочить ее осложнения у больных с различными типами дислипопротеидемии [37,40]. Гиполипидемическая терапия приводит к улучшению функции эндотелия, уменьшению числа адгезивных молекул, нормализации свертывающей системы крови и восстановлению подавленного при гиперхолестеринемии образования окиси азота (NO) – потенциально-го вазодилататора и ингибитора пролиферации и адгезии клеток. Другой причиной может быть улучшение диффузии кислорода через капиллярную стенку при сниженном уровне ХС и ЛПНП. Длительная гиполипидемическая терапия, воздействия на атеросклеротическую бляшку, уменьшает содержание экстрацеллюлярного ХС липидного ядра бляшки, а также ХС макрофагов и пенистых клеток. Такая бляшка делается более плоской, что ведет к улучшению динамики и к «упрочнению» покрышки бляшки и снижению вероятности образования тромба [21]. В результате гиполипидемической терапии снижается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и показатель общей смертности [43,60].

Применение гиполипидемических препаратов стало возможным три десятилетия назад. Цель ее – снижения уровня липидов. Возможной она стала, когда появились клофibrate (дериват фиброевой кислоты) и холестерамин (секвестрант желчных кислот) [43]. К настоящему времени известно множество препаратов влияющих на липиды крови, среди которых выделяются два класса: статины (ингибиторы 3 ГМГ КоА-редуктазы) и фибрараты (производные фиброевой кислоты).

Статины, обладая мощной гиполипидемической активностью, привлекли к себе всеобщее внимание и несомненно являются лучшими для лечения наследственной гиперхолестеринемии [63]. Статины, угнетая синтез ХС в печени, вызывают увеличение продукции рецепторов к ЛПНП [66]. На сегодняшний день известно пять статинов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, которые оказывают сходное влияние на липидный обмен. В многоцентровых исследованиях снижение уровня ХС и ХС ЛПНП при лечении статинами оказывало благоприятное влияние на течение атеросклероза. Снижалась общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота госпитализаций, как и прогрессирование атеросклероза, происходила регрессия имеющихся атеросклеротических поражений.

К наиболее крупным многоцентровым, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованиям относится EXEL, в котором участвовало 362 клиники

США, было включено 8245 больных с умеренной ГХС II а и II б типами. После 48 недель приема ловастатина отмечалось снижение в среднем ОХС на 22%, ХС ЛПНП на 34%, ТАГ на 10%, а уровень ХС ЛПВП повысился на 7% [54].

В исследовании FATS с помощью повторных ангиографий изучалось действие ловастатина с колестиполом при атеросклеротических окклюзиях в артериях. Установлено, что уровень ХС снизился на 34%, ХС ЛПНП на 46%. При повторном ангиографическом исследовании в 32% случаев у больных была обнаружена регрессия стенозов коронарных артерий [62]. В исследовании 4S не только показана важная роль повышенного уровня ХС ЛПВП и способность симвастатина достоверно улучшать липидный профиль плазмы (за счет снижения ХС ЛПНП), но и впервые продемонстрирована возможность улучшать выживаемость больных ИБС [63]. Известны и другие исследования, в которых показана роль гиполипидемического воздействия на стабилизацию атеросклеротического процесса и частичного обратного развития атероматоза в венечных и каротидных артериях [52].

Однако в клинической практике чаще встречаются комбинированные гиперлипидемии. Поэтому при сочетании гиперХС с выраженной гипертриглицеридемией фибрараты остаются средством выбора [63].

В клинической практике за рубежом широко используются фибрараты третьего поколения, представителем которого является ципрофибрарат, обладающий более выраженным действием на липиды крови по сравнению с другими фибраратами [47,49,51].

Фибрараты оказывают множественное действие на процессы образования липидов. Они уменьшают синтез триглицеридов, включающихся в состав ЛПОНП и увеличивают активность фермента ЛПЛ, который расщепляет ЛПОНП. Эти два эффекта ведут к уменьшению содержания в крови ЛПОНП и, соответственно, ТАГ. Поэтому при приеме фибраратов наблюдается значительное снижение уровня ТАГ (50%) за счет ЛПОНП и ЛППП и повышение (до 25%) уровня ЛПВП [46,53,67].

Под влиянием ципрофибрата у больных с гиперлипидемиями происходит существенное снижение ТАГ, ОХС, ХС ЛПНП и увеличение ХС ЛПВП. Известно, что ципрофибрарат превосходит многие другие фибрараты по влиянию на уровень ЛПВП [45,46,49]. Также отмечается, что в кровеносном русле увеличивается синтез частиц-ЛПВП. Кроме этого ципрофибрарат снижает повышенный уровень атерогенного ЛП (а) [54].

В ряде работ отмечено, что ципрофибрарат оказывает влияние не только на липидный обмен, но и на систему коагуляции, снижая уровень фибриногена [47,53] и углеводный обмен, повышая толерантность к глюкозе [63].

В результате проведенных крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований по снижению уровня липидов при первичной и вторичной профилактике ИБС было показано, что проводимое лечение характеризуется хорошим профилем эффективности и переносимости ципрофибрата у больных с разными типами ГПЛ, оказывая мощное действие на все атерогенные ЛП [51,60]. Но к настоящему времени пока нет убедительных данных в пользу того, что монотерапия фибраратами третьего поколения (безафибрарат, фенофибрарат, ципрофибрарат) снижает сердечно – сосудистую за-

болеваемость и смертность, хотя в ряде стран запада запланированы и проводятся клинические испытания фибраторов с клиническими и ангиографическими контралями [55].

Ципрофибрат на Российском рынке появился сравнительно недавно и в нашей стране не имеется достаточного опыта в применении данного препарата, поскольку существуют единичные научные исследования, которые подтверждают результаты международных исследований (по механизму действия, эффективности и переносимости). Так, В.А. Сусековым и соавт., (1996-1998), у лиц с гиперлипидемиями через 3 месяца применения препарата выявлено снижение ОХС, ХС ЛПНП, ТАГ и увеличение ХС ЛПВП. В.В. Кухарчук с соавт. (1996) исследовалось влияние ципрофибрата на липидный обмен у больных с первичными ГЛП на протяжении 3 месяцев. Также отмечалось снижение концентраций ОХС, ТАГ, индекса атерогенности и увеличение ХС ЛПВП. Однако через один месяц после отмены препарата наблюдалось возвращение этих показателей к исходным величинам. Следует отметить, что исследуемые группы больных были неоднородны, включали как лиц с первичной, так и вторичной гиперлипидемией.

В настоящее время действие фибраторов на липидный и ЛП – обмен сложно и до конца не выяснено [21,63,67]. Предполагается усиление процессов обратного транспорта ХС из периферических клеток в печень, что выражается повышением уровня ХС ЛПВП [47,60,63]. Ципрофибрат эффективнее снижает уровень ЛПНП, чем симвастатин [49] и гемфиброзил [31]. С другой стороны гипохолестеринемический эффект фибраторов оказывает угнетающее действие на 3-окси-3-метил-глутарил-СоА-редуктазу – на фермент, лимитирующий скорость синтеза ХС [53].

Существующий статус quo липидной диагностики – это определение триады показателей (ОХС, ХС ЛПВП, ТАГ) и индекс атерогенности, которые позволяют характеризовать склонность к развитию атеросклероза. Однако, данные показатели носят статистический характер и выработаны при эпидемиологических исследованиях. Количественные статистические предикторы атеросклероза, используемые эпидемиологами в массовых исследованиях не могут механически переносится в клинику для характеристики индивидуального прогноза заболевания, так как индивидуальные предикторы атеросклероза связаны не с количественными, а с качественными сдвигами в системе ЛП [31].

Фундаментальные исследования атеросклероза находятся в новой качественной фазе, когда теоретические разработки стали достаточно полезными для нужд клиники, и было бы значительным упрощением сводить лечение атеросклероза к снижению уровня ХС крови [27,40]. В то же время исследования показывают, что формирование ускоренного липоидоза возможно и на фоне сниженного ОХС плазмы, если гипохолестеринемия вызывает снижение концентрации ХС ЛПВП, что приводит к обогащению частиц ЛПВП свободным ХС. Также показано, что на фоне повышенного уровня ХС ЛПВП прогрессирует атеросклероз, если он определяется повышением свободной фракции ХС (дисбаланс в содержании свободного и этерифицированного ХС ЛПВП) [19]. Автор утверждает, что такие частицы ЛПВП приобретают диаметрально противоположные свойства, уподобляясь атерогенным ЛП, поэтому предлагается видоизменить формулу коэффициента атерогенности введением отношения эфиры холестерина/свободный холестерин (ЭХС/ХС).

Эпидемиологические исследования в России показали, что 60% взрослого населения в настоящее время нуждаются в интенсивной коррекции атерогенных дислипопротеидемий [7]. Международный опыт показывает, что гиполипидемическая терапия выходит на приоритетный уровень при вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений. В этой связи требуется продолжение разработки информативных критериев в оценки состояния липидного обмена у больных ИБС, поскольку положительные терапевтические воздействия гиполипидемических препаратов не могут быть адекватно оценены лишь по количественным сдвигам в уровне ХС и ЛП [27]. Необходимы также критерии и для обоснования применения результатов крупномасштабных международных исследований в повседневной практике.

Дальнейшее развитие указанных соображений мы видим в собственных исследованиях, которые могли бы полнее раскрыть нарушения липидного обмена у больных ИБС. Нам представляется, что для решения поставленных задач необходимо исследование липидного обмена у больных ИБС с учетом пола, функционального класса стенокардии, сопутствующего заболевания (артериальной гипертонии) на организменном, клеточном и молекулярном уровнях, а также выявление изменений в липидном обмене на фоне годичной гиполипидемической терапии.

THE ROLE OF LIPIDS IN STRUCTURE-FUNCTIONAL ORGANIZATION OF CELLULAR MEMBRANES IN ATHEROGENESIS AND THEIR CORRECTION IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE (message 2)

Т.Т.Коновалова, И.П. Смирнова

(Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital № 1)

The role of lipids in structure-functional organization of cellular membranes is considered in the scientific review. The change of lipids in the process of atherogenesis is also considered. The problems of correction of lipid metabolism disturbances in ischemic heart disease are under discussion.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова О.А. Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза // Эфферентная терапия. – 2000. – № 1. – С.24-31.
2. Активность $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -АТФазы и содержание холестерина в мембранах эритроцитов больных коронарным ате-
- росклерозом при различных дислипопротеинемий / Т.И. Торховская, Б.Г., Ходжакулиев, Э.М. Халилов и др. // Вопр. мед. химии. – 1983. – № 5. – С.69-73.
3. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Современные подходы к лечению ишемической болезни сердца // Современные подходы к лечению ишемической болезни сердца: Матер. междунар. симпоз. – СПб, 1996. – С.3-11.

4. Алимова Е.К., Аствацатурьян А.Т., Жаров Л.В. Жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний. – М.: Медицина, 1978. – 278 с.
5. Андреенко Г.Л., Суворова Л.П. Роль липидов в функциональной активности тромбоцитов // Успехи соврем. биологии. – 1986. – Вып.3 – С.436-448.
6. Арахидоновая кислота обратимо блокирует высокопропицаемые и межклеточные контакты / Д. Хюльзер, Г. Цемпель, Д. Зур и др. // Биол. мембранны. – 1994. – № 1. – С.50-61.
7. Аронов Д.М. Современное состояние и перспективы профилактики и лечения атеросклероза // Терапевт. арх. – 1999. – № 8. – С.5-9.
8. Бергельсон Л.Д. Мембранны, молекулы, клетки. – М.: Наука, 1982. – 183 с.
9. Бурлакова Е.Б., Хохлов А.П. Влияние мембранотропных веществ на состав, структуру и функциональную активность мембран синаптического комплекса // Биол. мембранны. – 1984. – Т. 1, № 2. – С.117-121.
10. Введение в биомембранологию / Под ред. А. А. Болдырева. – М.: МГУ, 1990. – 208 с.
11. Владимиров Ю.А., Арчаков А.Н. Перекисное окисление липидов в биологических мембранных. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
12. Вихерт А.М. Атеросклероз // Руководство по кардиологии / Под. ред. Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1982. – Т. 1. – С.417-443.
13. Влияние липидов мембран на активность ферментов / Е.Б. Бурлакова, М.И. Джалибова, В.О. Гвахария и др. // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М., 1982. – С.113-140.
14. Воскресенский О.Н. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Вопр. мед. химии. – 1970. – № 6. – С.118-123.
15. Геннис Р. Биомембранны: молекулярная структура и функции: Пер с англ.яз. – М.: Мир, 1997. – 614 с.
16. Ивков В.Г., Берестовский Г.Н. Липидный бислой биологических мембранных. – М.: Наука, 1982. – 324 с.
17. Изменение структурных характеристик и активности АТФ в мембранных эритроцитов при ангиографически подтвержденных поражениях коронарных артериях / Л.Г. Артемова, Т.И. Торховская, Б.Г. Ходжакулов и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1984. – № 8. – С.230-233.
18. Изучение микрогетерогенности мембранных эритроцитов с помощью липидспецифических зондов. Влияние холестерина и простагландинов Е1 / Е.М. Маневич, К.М. Лакин, А.И. Арчаков и др. // Биол. мембранны. – 1984. – № 2. – С.145-151.
19. Камышников В.С. Значение исследования фракционного состава холестерина липопротеидов высокой плотности и дисальфалипопротеинемий для выявления атерогенных нарушений // Клинич. лаб. диагностика. – 1994. – № 3. – С.19-21.
20. К вопросу о влиянии алиментарного фактора на АТ-Фазную активность эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца / М.А. Самсонов, Т.А. Цагикян, В.А. Мещерякова, И.А. Фролова // Вопр. питания. – 1987. – № 3. – С.12-16.
21. Клинов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
22. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембранных. – М.: Наука, 1981. – 339 с.
23. Курашов М.И., Богоявленский В.Ф. Электрический заряд и липиды эритроцитов у больных атеросклерозом // Казан. мед. журн. – 1979. – № 6. – С.46-48.
24. Липовецкий Б.М., Константинов В.О. Холестерин кро- ви и сердце человека. – СПб: Наука, 1993. – 127 с.
25. Мальцева Е.Л., Бурлакова Е.Б. Различие в ответе мембранных клеток мозга и печени при действии ин витро антиоксиданта и жирной кислоты (по изменению активности циклаз и вязкости) // Биол. мембранны. – 1986. – № 8. – С.733-738.
26. Нарушение холестерин-акцепторной функции липопротеидов высокой плотности у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.С. Парфенова, Л.Г. Петрова-Маслакова, А.С. Кузнецов и др. // Вопр. мед. химии. – 1988. – № 2. – С.42-46.
27. Новое в изучении патогенеза и лечении атеросклероза / Е.И. Чазов, В.Н. Смирнов, В.С. Репин, В.А. Ткачук // Клинич. медицина. – 1991. – № 3. – С.7-11.
28. Перекисная модификация липопротеидов низкой плотности приводит к рецептор-независимой аккумуляции холестерина в макроцитах человека / Т.В. Вольнова, О.М. Панасенко, Н.В. Заречная и др. // Биол. мембранны. – 1990. – № 2. – С.141-148.
29. Перекисное окисление липидов – фактор, способствующий накоплению холестерина в клетках при атерогенезе / О.М. Панасенко, Т.В. Вольнова, О.А. Азизова, Ю.А. Владимиров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – № 9. – С.277-280.
30. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология мембранных. – М.: Наука, 1987. – 164 с.
31. Репин В.С., Смирнов В.Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. – М., 1989. – 70 с. – (Медицина и здравоохранение. Обзорн. информ. / Союзмединформ).
32. Симовян Э.М., Алимова Е.К. Липидный состав крови, мембранных эритроцитов и сыворотки при менингококковой инфекции у детей // Вопр. мед. хим. – 1984. – № 2. – С.28-33.
33. Страйер Л. Обмен жирных кислот // Биохимия: Пер. с англ. – Т. 2. – М.: Мир, 1985. – 273 с.
34. Структурно-функциональный анализ мембранных эритроцитов с различным содержанием холестерина / Э.М. Халилов, В.С. Ли, О.А. Азизова и др. // Вопр. мед. химии. – 1982. – № 1. – С.81-86.
35. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Кухта В.К. Активность мембранных ферментов, показателей метаболизма в цитоплазме и некоторые функционально-химические особенности эритроцитов с повышенным содержанием холестерина // Вопр. мед. химии. – 1985. – № 5. – С.75-80.
36. Таракулов Я.Х., Саатов Т.С. Роль липидов в реализации эффектов гормонов // Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека. – М.: Наука, 1978. – С.14-15.
37. Титов В.Н. Функциональная роль холестерина: различие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеидов крови // Клинич. лаб. диагностика. – 2000. – № 3. – С.3-10.
38. Уровень холестерина в лимфоцитах периферической крови: взаимосвязь с ИБС у пациентов с различными типами гиперлипидемией / Л.А. Болхова, И.В. Фуки, Е.Ю. Соловьева и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 11. – С.476-479.
39. Холестериноз / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров, Э.М. Коган. – М.: Медицина, 1983. – 192 с.
40. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истинны, гипотезы, спекуляции // Терапевт. архив. – 1998. – № 9. – С.9-16.
41. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембранных. – Минск: Наука и техника, 1989. – 141 с.
42. Lipid levels in serum phospholipids of patients

- with angina pectoris or fatal myocardial infarction / G.Sculadottor, Fh.Hardarson, N.Sigtusson et al. // *Acta Med. Scand.* – 1985. – Vol. 218. – P.55-58.
43. Baseline characteristics in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial of secondary prevention in patients with average serum cholesterol levels /F.M. Sacks, J.L.Roulean, L.A.Voye et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P.621-623.
44. *Chapman M.J., Bruckert E.* The atherogenic role of triglycerides and small, dense low-density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // *Atherosclerosis.* – 1995. – Vol. 124. Suppl: S. – P.21-28.
45. *Chong P.L.-C., Fortes P.A.G., Jameson D.M.* Mechanism of Inhibition of (Na,K)ATPase by Hidrostatic Pressure Studies with Fluorescent Probes // *J.Biol.Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P.14484-14490.
46. Ciprofibrate treatment with atherogenic lipoprotein phenotype: effect on HDL quality, LDL susceptibility to oxidation and DNA damage / K.Raslova, M.Dobiasova, A.Nagyova et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54, № 9-10. – P.697-699.
47. Ciprofibrate versus gemfibrozil in treatment of primary hyperlipidaemia /H.C.Knipscheer, J.C.De Valois, B.van den Ende et al. // *Atherosclerosis.* – 1996. – Vol. 124. – P.S75-81.
48. *Closse C., Dachary-Prigent L., Boisseau M.R.* Phosphatidylserine-pathway of human erythrocyte adhesion to vascular endothelium, an in vitro study using a flow-based model: Abstr. 10-th Int. Coupr. Biorheol and 3-rd Int. Conf. Clin. Hemorheol, Pesc. July 18-22, 1999 // *Biorheology.* – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P.21.
49. Comparative efficacy and Safety of micronized Fenofibrate and Simvastatin in patients with primary type II A or II B hyperlipidaemia / M.Farnier, F.Bonnefous, N.Debbas et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154. – P.441-449.
50. Comparative evaluation of the effects of ciprofibrate and fenofibrate on lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B / J.Rouffy, B.Chanu, R.Bakir et al. // *Atherosclerosis.* – 1985. – Vol. 54, № 3. – P.273-281.
51. Comparison of the efficacy of simvastatin and standard fibrate therapy in the treatment of primary hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia / E. Bruckert, J.L. Gennes, W. Malbecq, F. Baigts // *Clin. Cardiol.* – 1995. – Vol. 18, № 11. – P.621-629.
52. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy – The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) / D.H. Blankenhorn, S.P. Azen, D.M. Kramsch et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 119. – P.969-976.
53. Effect of ciprofibrate on new predictors of ischemic heart disease: fibrinogen and lipoprotein / D.Mikhailidis, K.Spyropoulos, I.Jagroop et al. // XIII Symp. On Drugs affecting lipid metabolism. – Houston, 1995. – P.129.
54. Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein (a) in patients with dislipidemia. Lipoprotein (a) reduction with sustained-release bezafibrate /A. Bimmermann, C. Boerschmann, W. Schwartzkopff et al. // *Curr. Ther. Res.* – 1991. – Vol. 49. – P.635-643.
55. *Goldbourt U., Shlomit Y., Medalie J.H.* Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men // *Atherosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, № 1. – P.107-113.
56. Influence of altered phospholipid composition of the membrane alter, layer on red blood cell aggregation: relation to shape changes and glycocalyx structure / A.Othmane, M.Bitbol, P.Snobre, P.Mills // *Eur. Biophys J.* – 1990. – Vol. 18, № 2. – P.93-99.
57. *Jackson R.L., Gotto A.M.* Hypothesis concerning membrane structure cholesterol and atherosclerosis // *Atheroscler. Rev.* – 1976. – Vol. 1. – P.1-22.
58. *Khosla P., Rogers M.P., Cunningham V.J.* Hypolipoproteinaemic effects of ciprofibrate // *Biochem. Soc. Trans.* – 1985. – Vol. 16. – P.144.
59. *Khajuria A.* Lipid peroxidation // *Eveymun's Sci.* – 1997. – Vol. 32, № 3. – P.109-113.
60. *Manninen V., Elo M.O., Frick M.H.* Lipid alteration and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study // *JAMA.* – 1988. – Vol. 260. – P.641-651.
61. Phospholipid asymmetry and lipid transport in red cell membrane / A.Zachowski, G.Morrot, A.Herrmann et al. // *Stud. Biophys.* – 1989. – Vol. 134, № 1-2. – P.11-16.
62. Quantitative arteriography in coronary intervention trial: rationale, study design, and lipid response in the University of Washington Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) / B.G. Brown, W.A. Adams, J.J.Albers et al. // *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque* / Ed. By S. Glagov, W.P. Newman, S.A. Schaefer. – New York: Springer-Verlag, 1990. – P.535-550.
63. Scandinavian simvastatin survival study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study / *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P.1383-1389.
64. *Shepherd J.* Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety// *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16. – P.5-13.
65. *Singer S.J.* New concept of biological membrane structure / *Biochem. Soc. Trans.* – 1981. – Vol. 9, № 2. – P.203-206.
66. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesterol storage disease with lovastatin: Implication for regulation of apolipoprotein B synthesis / H.B.Ginsberg, N.-A.Le, M.P.Short et al. // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 80. – P.1692-1697.
67. *Zimetbaum P., Frishman W.H., Kahn S.* Effect of gemfibrozil and other fibrin acid derivatives on blood lipids and lipoproteins // *J.Clin.Pharmacol.* – 1991. – Vol. 31, № 1. – P.25-37.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А. –

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ: МИНИИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (сообщение 3)

C.B. Пинский, В.А. Белобородов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии, зав. – проф. С.Б. Пинский)

Резюме: В работе описаны достижения и перспективы развития современной эндокринной хирургии. Описаны возможности применения малоинвазивных методов при хирургическом лечении доброкачественных образований щитовидной железы.

Ключевые слова. Щитовидная железа, миниинвазивная хирургия, научный обзор