

## ВЛИЯНИЕ ЦИПРОФИБРАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*И.П. Смирнова, Ю.И. Гринштейн, Т.Т. Коновалова, К.Г. Ноздрачев*

(Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск - директор, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии - зав. д.б.н. В.В. Фефелова, Красноярская государственная медицинская академия - ректор д.м.н. проф. В.И. Прохоренков, кафедра терапии ФУВ - зав. д.м.н. проф. Ю.И. Гринштейн)

**Резюме.** С целью изучения влияния ципрофибрата на липидный обмен проведен мониторинг липидных спектров плазмы и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Проведено сравнение показателей с группой здоровых лиц, через 21 день и 3 месяца приема препарата. Липидный статус у больных ИБС до лечения: гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, снижение процессов эстерификации холестерина в плазме и окислительной способности липидов, дестабилизация липидной структуры ядра и поверхностного слоя ЛПВП. Через 21 день лечения формируется ауторегуляторный уровень липидов, близкий здоровым лицам и остается таковым через 3 месяца. Оптимизация липидной структуры ЛПВП создает условия для увеличения обратного транспорта холестерина в печень.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), основой которой является атеросклероз коронарных артерий, в настоящее время остается ведущей в структуре заболеваемости и смертности наиболее трудоспособного населения промышленно развитых стран, в том числе России, что определяет важность борьбы с этим грозным заболеванием.

Одним из путей патогенеза атеросклероза признается нарушение липидного обмена, ведущее к развитию дислипидемий [2, 10, 11, 13, 14, 15]. Липопротеидная теория базируется на дисбалансе распределения холестерина между кровью и тканями. В этой связи изучение физиологической функции липопротеидов (ЛП), их роли в патогенезе атеросклероза и коррекции функциональных свойств с целью снижения уровней липидов в сыворотке крови является актуальным.

Применение гиполипидемических лекарственных средств стало возможным 3 десятилетия назад [12]. В настоящее время имеется большой выбор высокоэффективных гиполипидемических препаратов, среди которых - ингибиторы ИМГ-КоА-редуктазы (статины) и дериваты фибровой кислоты (фибраты).

Представителем третьего поколения фибратов является ципрофибрат (липанор) французской фирмы «Sanofi-Chinoïn». Под его влиянием у больных с гиперлипидемиями происходит существенное снижение концентраций триглицеридов (ТАГ), общего холестерина (ОХС), холестерина ЛП низкой плотности (ХсЛПНП) и увеличивается холестерин ЛП высокой плотности

(ХсЛПВП); проводимое лечение характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности [7, 12]. В отечественной литературе имеются единичные сведения о применении ципрофибрата. Поскольку под действием этого препарата происходит перераспределение холестерина между атерогенными и антиатерогенными ЛП, интерес заключается в понимании молекулярных механизмов коррекции функциональных свойств ЛП-частиц.

Целью настоящего исследования явился мониторинг липидных спектров плазмы и выделенных из нее ЛПВП у больных ИБС, получающих ципрофибрат с традиционным лечением.

### Материалы и методы

Обследовано 40 больных ИБС (30 муж., 10 жен.) 35-55 лет до начала лечения ципрофибратом, через 21 день и 3 месяца приема препарата. Все больные основной группы получали ципрофибрат в суточной дозе 100 мг. Во время лечения серьезных причин для отмены препарата не наблюдалось, 6 человек выбыли из-за нежелания лечиться. Показатели липидов у больных сравнивали с группой практически здоровых лиц - 40 человек (30 муж., 10 жен.) 25-40 лет.

У всех обследуемых взята венозная кровь утром натощак после 12-14-часового голодания. Кровь стабилизирована ЭДТА (1мг/мл). Плазму отделяли от эритроцитов. Для изучения показателей липидного обмена использовали цельную плазму и получали ЛПВП путем гепарин-марганцевого осаждения апо-В-содержащих ЛП [8]. Определение общих липидов плазмы (ОЛ) проводили с использованием стандартных наборов

БИО-А-ТЕСТ (Чехия) на спектрофотометре СФ-26. Методом тонкослойной хроматографии получали липидные спектры плазмы и ЛПВП [5]. Хроматографирование проводили в насыщенных парах растворителей хроматографических камер. Фракционировали нейтральные липиды и фосфолипиды: общие фосфолипиды (ОФЛ), свободный холестерин (СХ), свободные жирные кислоты (СЖК), триглицериды (ТАГ), эфиры холестерина (ЭХС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол (ФС + ФИ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ). Хроматограммы денситометрировали в отраженном свете на «Хромоскан-200». Расчет относительного содержания фракций липидов определяли из суммы пиков на денситограммах, концентрации липидов вычисляли из уровня общих липидов плазмы. О достоверности различий судили по критерию t-Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Проведено сравнение показателей липидных спектров плазмы и ЛПВП у больных ИБС и здоровых лиц (табл. 1). У больных в плазме отмечалось достоверное увеличение содержания общих липидов, холестерина и триглицеридов ( $p < 0.001$ ) и снижение - эфиров холестерина ( $p < 0.001$ ). Достоверно не изменялся процент общих фосфолипидов, но содержание фосфотидилхолина повышалось ( $p < 0.001$ ), а суммы легкоокисляемых фракций фосфолипидов - снижалось (фосфатидилсерин + фосфотидилинозитол + фосфатидилэтаноламин,  $p < 0.001$ ). В спектре липидов ЛПВП изменения аналогичны плазме: увеличение содержания триглицеридов и фосфатидилхолина ( $p < 0.001$ ), снижение - эфиров холестерина и легкоокисляемых фракций фосфатидилсерин + фосфатидилинозитол + фосфатидилэтаноламин ( $p < 0.001$ ).

Нами предпринята попытка охарактеризовать процессы в липидном обмене у больных ИБС, используя соотношения липидных фракций. Показателем свободные жирные кислоты/триглицериды можно определить направленность процессов либо в сторону липогенеза, либо липолиза, поскольку свободные жирные кислоты, высвобождающиеся в результате гидролиза триглицеридов жировой ткани, ТАГ-жир, синтезированный печенью, а в печени и жировой ткани процессы обмена идут однонаправленно [4]. Значительное снижение показателя СЖК/ТАГ за счет высокого процента ТАГ свидетельствует о выраженном липогенезе у больных ИБС. Гиперлипидемия, гипертриглицериде-

мия, гиперхолестеринемия, активный липогенез определяют высокий липидный фон крови, где вместе с этим снижено содержание легкоокисляемых фракций фосфолипидов - фосфатидилсерин + фосфатидилинозитол + фосфатидилэтаноламин.

Для характеристики процессов обмена липидов между плазмой и тканями мы используем показатель - величина окисляемости липидов (ВОЛ), - аналогично исследованиям Е.А. Мальцева и Е.Б. Бурлакова [3]. Эти авторы обозначили фосфолипиды фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и фосфатидилэтаноламин как легкоокисляемые липиды, а сфингомиелин и фосфатидилхолин - как трудноокисляемые. Величина окисляемости липидов вычисляется как отношение легкоокисляемые/трудноокисляемые липиды. То есть  $ВОЛ = (ФС + ФИ + ФЭ) / (СМ + ФХ)$ . В норме обмен липидов регулируемый процесс [13], липиды плазмы в составе ЛП утилизируются различными тканями, поглощение липидов клетками пропорционально их внутриклеточным превращениям. Увеличение содержания в ЛП легкоокисляемых фракций фосфолипидов будет ускорять механизм их окислительных превращений за счет полиненасыщенных жирных кислот. Активный липогенез наряду со снижением окисляемости плазменных липидов и высоким уровнем общих липидов плазмы могут свидетельствовать в пользу снижения утилизации липидов плазмы тканями и увеличения потока субстратов на ресинтез жира, что, мы полагаем, происходит у больных ИБС.

Нами отмечено, что гиперхолестеринемия у больных сочетается с уменьшением процента эфиров холестерина в плазме. Известно, что основная масса эфиров холестерина образуется в плазме на ЛПВП. С ЛПВП прочно связан фермент лецитин(фосфатидилхолин)холестерол-ацетилтрансфераза (ЛХАТ), осуществляющий перенос жирной кислоты из  $\beta$ -позиции фосфатидилхоли-

Таблица 1.  
Показатели липидов плазмы крови и ЛПВП у больных ИБС и здоровых жителей ( $M \pm m$ )

| Липиды        | Больные ИБС             |                         | Здоровые           |                   |
|---------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|
|               | Плазма                  | ЛПВП                    | Плазма             | ЛПВП              |
| К-во человек  |                         |                         |                    |                   |
| ОЛ(г/л)       | $7.2 \pm 0.32^{***}$    |                         | $4.3 \pm 0.07$     |                   |
| ОФЛ(%)        | $8.8 \pm 0.3$           | $11.6 \pm 0.46$         | $9.1 \pm 0.29$     | $11.7 \pm 0.39$   |
| СХ(%)         | $17.0 \pm 0.3$          | $17.9 \pm 0.4$          | $17.5 \pm 0.4$     | $17.8 \pm 0.51$   |
| СЖК(%)        | $4.5 \pm 0.3$           |                         | $4.8 \pm 0.2$      |                   |
| ТАГ(%)        | $29.9 \pm 0.8^{***}$    | $24.1 \pm 1.13^{***}$   | $17.8 \pm 0.34$    | $11.0 \pm 0.21$   |
| ЭХС(%)        | $39.7 \pm 0.7^{***}$    | $46.3 \pm 1.09^{***}$   | $50.8 \pm 0.68$    | $59.4 \pm 0.77$   |
| ОХС(ммоль/л)  | $10.6 \pm 0.46^{***}$   |                         | $7.6 \pm 0.17$     |                   |
| ТАГ(ммоль/л)  | $2.6 \pm 0.85^{***}$    |                         | $0.9 \pm 0.26$     |                   |
| СЖК/ТАГ(отн.) | $0.15 \pm 0.012^{***}$  |                         | $0.272 \pm 0.0013$ |                   |
| ЛФХ(%)        | $5.6 \pm 0.2$           |                         | $5.1 \pm 0.17$     |                   |
| СМ(%)         | $11.1 \pm 0.6$          | $9.4 \pm 0.5$           | $11.0 \pm 0.45$    | $9.1 \pm 0.37$    |
| ФХ(%)         | $71.9 \pm 0.98^{***}$   | $72.3 \pm 0.8^{***}$    | $66.9 \pm 0.71$    | $67.8 \pm 0.54$   |
| ФС+ФИ+ФЭ(%)   | $9.1 \pm 0.3^{***}$     | $8.2 \pm 0.26^{***}$    | $13.8 \pm 0.3$     | $12.0 \pm 0.29$   |
| ВОЛ(отн.)     | $0.110 \pm 0.004^{***}$ | $0.100 \pm 0.003^{***}$ | $0.177 \pm 0.005$  | $0.156 \pm 0.004$ |
| СХ/ЭХС(отн.)  | $0.429$                 |                         | $0.344$            |                   |
| ФХ/ЭХС(отн.)  | $1.81$                  |                         | $1.32$             |                   |

Достоверность различий с группой здоровых: \*\*\* -  $p < 0.001$

на на молекулу свободного холестерина. Скорость катализируемой ЛХАТ реакции зависит от количества свободного холестерина, апо-А1, эфиров холестерина и фосфатидилхолина [1]. Следовательно, по соотношениям свободный холестерин/эфиры холестерина и фосфатидилхолин/эфиры холестерина можно оценивать активность процессов образования эфиров холестерина. Увеличение этих показателей у больных ИБС свидетельствует о снижении активности процессов эстерификации холестерина в плазме. Это подтверждается состоянием липидного спектра ЛПВП.

Несмотря на различия физико-химических свойств, ЛП плазмы построены по единому принципу: имеют ядро, состоящее из триглицеридов и эфиров холестерина, и поверхностный монослой, образованный фосфолипидами, свободным холестерином и апобелками. За ЛПВП закреплена центральная роль в процессах обмена между отдельными классами ЛП плазмы, при этом уровень ЛПВП определяет эффективность систем транспорта и трансформации липидов в сосудистом русле [1]. Класс ЛПВП гетерогенен и представлен подклассами ЛПВП<sub>2</sub> и ЛПВП<sub>3</sub> [9]; изменения липидных составляющих подклассов при гипо-а-холестеринемии имеют одинаковую направленность [1, 6]. Исходя из этого, по показателям липидного спектра ЛПВП можно судить о липидной структуре частиц. По изменению содержания липидных фракций мы предполагаем дестабилизацию липидной структуры ядра и поверхностного слоя частиц ЛПВП. Снижение доли холестерина в ЛПВП происходит за счет его основной формы - эстерифицированной, что наряду с высоким уровнем общего холестерина плазмы свидетельствует об активизации переноса эфиров холестерина на атерогенные ЛП и снижении обратного транспорта холестерина в печень. Повышение доли фосфатидилхолина и снижение легкоокисляемых фракций фосфатидилсерина + фосфатидилинозитола + фосфатидилэтаноламина в поверхностном слое и увеличение триглицеридов в ядре, вероятно, изменяют взаимоотношения между слоями частиц, ухудшая субстратную специфичность для функционирования апобелков и энзима ЛХАТ у больных ИБС.

Через 21 день приема ципрофибрат у больных ИБС произошли изменения в липидном спектре плазмы и ЛПВП (табл. 2). В плазме значительно снизилось содержание общих липидов, триглицеридов, фосфатидилхолина ( $p < 0.001$ ) и увеличилось - фосфатидилсерина + фосфатидилинозитола + фосфатидилэтаноламина и эфиров холестерина ( $p < 0.001$ ), увеличились значения

соотношений свободные жирные кислоты/триглицериды и фосфатидилхолин/эфиры холестерина. Это свидетельствует об изменении метаболизма липидов: снижении липосинтетических процессов, увеличении окислительной способности липидов в тканях, активизации процессов эстерификации холестерина в плазме. В ЛПВП изменения аналогичные: снижение доли триглицеридов ( $p < 0.001$ ) и фосфатидилхолина ( $p < 0.02$ ), увеличение - фосфатидилсерина + фосфатидилинозитола + фосфатидилэтаноламина и эфиров холестерина ( $p < 0.001$ ), увеличились показатели величины окисляемости липидов ( $p < 0.001$ ) и снизились значения триглицериды/эфиры холестерина. Изменение липидных составляющих ЛПВП свидетельствует в пользу оптимизации структуры частиц, поскольку изменения происходят в направлении метаболизма липидов у здоровых лиц. Уменьшение содержания фосфатидилхолина и увеличение процента эфиров холестерина указывает на повышение активности процессов эстерификации холестерина на ЛПВП; увеличение доли легкоокисляемых липидов фосфатидилсерина + фосфатидилинозитола + фосфатидилэтаноламина при нормализации структуры ядра частиц может быть определяющим моментом для активизации функционирования энзима ЛХАТ. Есть сведения, что ципрофибрат увеличивает продукцию самих частиц ЛПВП [12]. Полученные нами результаты показывают, что ципрофибрат повышает антиатерогенные свойства ЛПВП, благодаря оптимизации структуры ЛП-частиц и на этой основе увеличивает транспорт эстерифицированного холестерина к печени.

Через 3 месяца лечения ципрофибратом существенных изменений в липидных спектрах не происходило, наблюдалось незначительное снижение легкоокисляемых фракций фосфатидил-

Таблица 2.  
Показатели липидов плазмы крови и ЛПВП у больных ИБС в процессе лечения ципрофибратом ( $M \pm m$ )

|        | Липиды         | До лечения  | Через 21 день  | Через 3 месяца |
|--------|----------------|-------------|----------------|----------------|
|        | К-во человек   | 40          | 34             | 34             |
| ПЛАЗМА | ОЛ (г/л)       | 7.22±0.32   | 4.77±0.14***   | 4.67±0.09***   |
|        | СХ (%)         | 17.0±0.3    | 16.9±0.36      | 16.5±0.47      |
|        | СЖК (%)        | 4.5±0.3     | 4.4±0.25       | 3.8±0.26       |
|        | ТАГ (%)        | 29.9±0.8    | 21.7±0.88***   | 21.6±0.89***   |
|        | ЭХС (%)        | 39.7±0.7    | 48.6±0.84***   | 49.4±0.88***   |
|        | ФХ (%)         | 71.9±0.98   | 67.4±0.8 ***   | 67.0±0.62***   |
|        | ФС+ФИ+ФЭ (%)   | 9.1±0.3     | 12.3±0.38***   | 10.5±0.37**    |
|        | ВОЛ (отн.)     | 0.110±0.004 | 0.155±0.005*** | 0.131±0.005*** |
|        | СЖК/ТАГ (отн.) | 0.150       | 0.202          | 0.213          |
|        | СХ/ЭХС (отн.)  | 0.428       | 0.347          | 0.334          |
| ЛПВП   | ФХ/ЭХС (отн.)  | 1.81        | 1.39           | 1.36           |
|        | СХ (%)         | 17.9±0.45   | 17.1±0.5       | 17.9±0.49      |
|        | ТАГ (%)        | 24.1±1.13   | 14.1±0.8***    | 12.6±0.48***   |
|        | ЭХС (%)        | 46.3±1.09   | 57.8±1.2***    | 58.3±0.87***   |
|        | ФХ (%)         | 72.3±0.8    | 69.3±0.7*      | 67.7±0.7***    |
|        | ФС+ФИ+ФЭ (%)   | 8.2±0.26    | 10.5±0.38***   | 9.4±0.38**     |
|        | ВОЛ (отн.)     | 0.100±0.003 | 0.134±0.005*** | 0.121±0.005*** |
|        | ТАГ/ЭХС (отн.) | 0.520       | 0.244          | 0.216          |

Достоверность различий с группой до лечения:

\*-  $p < 0.02$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.001$

серина + фосфатидилинозитола + фосфатидилэтаноламина и величины окисляемости липидов, но они оставались выше, чем до начала лечения. По соотношениям липидных фракций не изменялась направленность процессов в липидном обмене, установившаяся к 21 дню лечения, в направлении обмена у здоровых лиц.

Таким образом, у больных ИБС с гиперлипидемией выявлены глубокие патологические изменения в липидном обмене: выраженный липогенез, снижение активности процессов эстерификации холестерина в плазме и окислительной способности липидов, снижение обратного транспорта холестерина в печень за счет дестабилизации липидной структуры частиц ЛПВП. Лечение ципрофибратом формирует ауторегуляторный уровень липидов, близкий к таковому здоровых людей; снижается активность липосинтетических процессов, повышается окисляемость липидов. Оптимизация липидной структуры ЛПВП создает условия для активизации процессов эстерификации холестерина посредством энзима ЛХАТ. Увеличение содержания эфиров холестерина в ЛПВП свидетельствует об увеличении потока холестерина в печень. Изучение на молекулярном уровне липидного обмена у больных ИБС под влиянием ципрофибрата показало достижение оптимизации в ключевых звеньях метаболизма липидов.

#### Литература

1. Герасимова Е.Н., Перова Н.В. Саморегуляция функционального состояния липопротеидов высокой плотности и нарушение ее при гипоальфахолестеринемии // Вопросы медицинской химии. - 1985, Вып. 1. - С. 32-40.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидотении и атеросклероз. - Л.: Медицина, 1984. - 168 с.
3. Мальцева Е.А., Бурлакова Е.Б. Различия в ответе мембран клеток мозга и печени при действии *in vitro* антиоксиданта и жирной кислоты (по изменению циклаз и вязкости) // Биологические мембраны. - 1986. - Т. 3, № 8. - С. 733-738.
4. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. - М.: Мир, 1977. - С. 252-262.
5. Ростовцев В.Н., Резник Г.Е. Количественное определение липидных фракций в крови // Лабораторное дело. - 1982. - № 4. - С. 26-29.
6. Рууте Э.К., Герасимова Е.Н., Горшкова И.Н., Перова Н.В. Исследование подклассов липопротеидов высокой плотности методом спинных меток // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. - М.: Медицина, 1983. - С. 103-113.
7. Сусеков А.В., Суркова Е.В., Творогова М.Г., Арабидзе Г.Г. и др. Липанор при лечении атерогенных гиперлипидемий у пациентов высокого риска осложнений атеросклероза: профиль безопасности и переносимости // Российский кардиологический журнал. - 1996. - № 6. - С. 22-27.
8. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Задо А.А. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в альфалипопротеидах // Лабораторное дело. - 1979. - № 1. - С. 36-41.
9. Anderson D.W., Nicols A.V., Pan S.S. et al. High density lipoprotein distribution: Resolution of three major components in a normal population Sample // Atherosclerosis. - 1978. - Vol. 29. - P. 161-179.
10. Assmann G. Lipid metabolism and atherosclerosis. - Stuttgart: Schattmauer, Verlag, 1982. - 34 p.
11. Austin Melissa A. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease the epidemiologic evidence beyond // Amer. J. Epidemiol. - 1989. - № 2. - P. 249-259.
12. Betteridge J. Ципрофибрат - эффективный новый препарат // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - № 1. - С. 82-85.
13. Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis // Science. - 1986. - Vol. 232. - P. 34-47.
14. Jossens J.V. Mechanism of hypercholesterolemia and atherosclerosis // Acta Cardiol. - 1988. - Suppl. № 29. - P. 63-83.
15. Mancini M., Rubba R. Hyperlipidemia as a risk factor // Arter. Pollut. Integr. View Atheroscler., Proc. NATO Adv. Study. Inst. - New York, London, 1983. - P. 271 - 281.

#### THE INFLUENCE OF CIPROFIBRATE ON THE LIPID METABOLISM INDICES IN PATIENT WITH IHD

I.P. Smirnova, Yu.I. Grinshtein,  
T.T. Kononova, K.G. Nozdrachov

(Krasnoyarsk Research Institute of Northern Problems, Krasnoyarsk State Medical Academy)

To study the influence of ciprofibrate on lipid metabolism the monitoring of lipid spectra of the plasma and high density lipoproteins (HDL) in patients with ischemic heart disease (IHD) was carried out. We compared the indices with the group of normal people in 21 days and 3 months of the preparation intake. The lipid status in the patients with IHD before the treatment was: hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, decrease of the processes of esterification of cholesterol in the plasma and oxidizing ability of the lipids, destabilization of the lipid structure of the nucleus and the superficial layer of HDL. In 21 days of the treatment the autoregulatory level of lipids that is close to that of normal people is formed. In 3 months it remains the same. Optimization of the lipid structure of HDL creates conditions for the increase of the reverse cholesterol transport into the liver.