

Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипопропротеидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами

Е.И. Соколов¹, В.А. Метельская², Н.В. Перова², Г.Н. Щукина¹, В.М. Фомина¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва. ²Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Platelet aggregation, dyslipoproteinemia and polyunsaturated fatty acids

E.I. Sokolov¹, V.A. Metelskaya², N.V. Perova², G.N. Shchukina¹, V.M. Fomina¹

¹Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow. ²State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

В настоящей работе проведен анализ результатов исследований, касающихся сопряженности повышенной функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с составом полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) их мембран, с особенностями содержания и состава ПНЖК в фосфолипидах липопротеидов сыворотки крови, а также с характером и выраженностью дислипопропротеидемий (ДЛП). Приведены данные о том, что нарушения состава и ФАТ часто сопровождающие ДЛП и зависящие от характера ДЛП, влияют на агрегационную способность тромбоцитов, с одной стороны через изменение липидного состава тромбоцитарных мембран, а с другой – через модуляцию продукции соединений, регулирующих ФАТ, таких как тромбоксан A_2 . Проанализированы возможные подходы к коррекции повышенной агрегации тромбоцитов посредством модуляции липидного состава их мембран за счет нормализации липопротеидного состава и спектра с помощью медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: тромбоциты, агрегация, дислипопропротеидемия, полиненасыщенные жирные кислоты, арахидоновая кислота.

The article reviews the trials on the association between increased functional activity of platelets and platelet membrane polyunsaturated fatty acids (PUFA), PUFA in serum lipoprotein phospholipids, and dyslipoproteinemia (DLP) type and severity. Platelet structural and functional disturbances, often accompanying DLP and influenced by its type, affect platelet aggregation – via platelet membrane lipid modification, as well as via modified synthesis of platelet functional activity modulators (e.g., TxA_2). Possible approaches to platelet hyperaggregation correction are discussed, including membrane lipid modulation via lipoprotein profile normalization during pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment.

Key words: Platelets, aggregation, dyslipoproteinemia, polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid.

Согласно современным представлениям, нарушения в системе гемостаза при ишемической болезни сердца (ИБС) во многом обусловлены увеличенной функциональной активностью тромбоцитов (ФАТ), а именно их повышенной способностью к адгезии и агрегации. Участие тромбоцитов в развитии атеросклеротического процесса и тромбообразовании реализуется через множество механизмов. Тромбоциты могут вызвать первичное повреждение эндотелия в местах турбулентного движения крови; они первыми реагируют на повреждение сосудистой стенки; присоединение к рецепторам их мембран фибриногена и других активных белков приводит

к агрегации тромбоцитов [12,35]. При активации тромбоцитов из них высвобождается целый ряд биологически активных соединений, усугубляющих тромбообразование, в т.ч. арахидоновая кислота и ее метаболиты, аденозиндифосфат (АДФ), факторы роста, медиаторы воспаления и т.п. [19,32].

Повышенное тромбообразование служит одним из ключевых факторов, способствующих развитию атеротромбоза и его клинических проявлений. Вследствие острого тромбоза и окклюзии артерий развивается инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), мозговой инсульт (МИ), наступает внезапная смерть (ВС). Острый тромбоз может

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 925-02-50, 631-25-44
e-mail: VMetelskaya@gnicpm.ru

развиться как осложнение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), баллонной ангиопластики (БАП), атерэктомии или стентирования коронарных артерий (КА). Вероятность развития тромбоза определяется рядом факторов, в т.ч. тромбогенностью сосудистой стенки, наличием нарушений в соотношении факторов свертывающей и противосвертывающей систем и фибринолитической активности крови, а также усиленной способностью тромбоцитов к адгезии и агрегации [42].

Накопленные в литературе данные свидетельствуют о существовании взаимосвязи между повышенной склонностью к тромбообразованию и наличием атерогенных нарушений спектра липопротеидов (ЛП) плазмы крови — дислипидемий (ДЛП); выявлен целый ряд биохимических и патофизиологических механизмов, обеспечивающих эту взаимосвязь [1,19,37]. Действительно, ФАТ во многом определяется липидным составом их мембран, в т.ч. жирно-кислотным составом фосфолипидов, входящих в состав тромбоцитарных мембран, который, в свою очередь, зависит от липидного профиля плазмы крови и, прежде всего, от фосфолипидного состава ЛП, а в связи с этим и от наличия ДЛП, ее характера и степени выраженности. Особо важная роль принадлежит полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), которые служат предшественниками ряда биологически активных соединений, регулирующих множество физиологических процессов, в т.ч. и тромбообразование.

В настоящей работе содержится анализ результатов исследований, касающихся сопряженности повышенной ФАТ с составом ПНЖК их мембран, с особенностями содержания и состава ПНЖК в фосфолипидах ЛП, а также с характером и выраженностью ДЛП; проанализированы возможные подходы к коррекции повышенной агрегации тромбоцитов посредством модуляции липидного состава их мембран за счет нормализации липопротеидного состава и спектра.

Механизмы нарушений физиологических свойств тромбоцитов

Связь агрегационных свойств тромбоцитов с составом ПНЖК фосфолипидов их мембран

Важнейшим представителем ПНЖК является арахидоновая кислота (С 20:4 n-6), которая служит основным субстратом биосинтеза целой серии биологически активных регуляторов биохимических и физиологических процессов, а именно эйкозаноидов, к которым относятся простагландины (PG), тромбоксаны (TX), лейкотриены (LT), липоксины (LX) и гидрокسيэйкозатетраеновые кислоты (HETE). С участием ферментов циклооксигеназы и 5-липоксигеназы из арахидоновой кислоты в тромбоцитах синтезируется TXA_2 — фактор агрегации

тромбоцитов и вазоспазма сосудистой стенки и LT 4 класса (LTB_4), которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса и воспаления.

ПНЖК n-3 ряда: эйкозапентаеновая, С 20:5 n-3 (ЭПК), и докозагексаеновая, С 22:6 n-3 (ДГК) кислоты относятся к незаменимым ЖК, т.е. они не синтезируются в организме человека; в процессах липоксигенеза и циклооксигенеза они конкурируют с арахидоновой кислотой. Конкурентный антагонизм между n-3 ПНЖК и арахидоновой кислотой реализуется в положительных изменениях спектра PG, TX и LT: снижается продукция тромбоцитами тромбогенного TXA_2 , а вместо него продуцируется физиологически менее активный TXA_3 , это способствует меньшей агрегации тромбоцитов; в эндотелиальных клетках не снижается продукция простагландина (I_2 — PGI_2), способствующего вазодилатации, но вдобавок к нему из ЭПК синтезируется PGI_3 , который также содействует вазодилатации; снижается продукция LTB_4 — индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов, и одновременно из ЭПК образуется небольшое количество LTB_5 , который менее активен, чем B_4 и конкурирует с ним за связывание с рецепторами, приводя, таким образом, к противовоспалительному эффекту. Результатом изменения баланса между арахидоновой кислотой и n-3 ПНЖК в сторону ЭПК и ДГК является увеличение вазодилатации и уменьшение агрегации тромбоцитов.

Другая незаменимая для организма человека ПНЖК — α -линоленовая кислота (С 18:3 n-3). Она образуется в зеленых листьях растений и водорослях из линолевой кислоты (С 18:2 n-6). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла содержат значительные количества α -линоленовой кислоты. В организме животных и человека α -линоленовая кислота (С 18:3 n-3) может превращаться в длинноцепочечные ЭПК и ДГК.

Описан ряд других антиатеротромбогенных эффектов n-3 ПНЖК: увеличение фибринолитической активности вследствие повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора; умеренное снижение артериального давления (АД) при мягкой артериальной гипертензии (АГ); снижение вазоспастического ответа на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина (АТ); увеличение эндотелий-зависимой релаксации КА в ответ на действие брадикинина, серотонина, АДФ и тромбина [16,28].

Тромбоксан-зависимые нарушения агрегации тромбоцитов

TXA_2 образуется в тромбоцитах и выделяется в кровоток при их агрегации. Он является мощным проагрегантом и вазоконстриктором. PGI_2 синтезируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов; активируя фермент аденилатциклазу, PGI_2 способствует увеличению содержания в клетках

циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и торможению мобилизации кальция, что не только препятствует агрегантной активации тромбоцитов, но и вызывает релаксацию сосудов [30].

Изучение активности фермента аденилатциклазы в тромбоцитах показало ее снижение у большинства больных ИБС с гиперлипидемией (ГЛП) [9], что, как полагают, явилось одной из причин повышения адгезии и агрегации тромбоцитов, приведших в ряде случаев к повторным ИМ. Полученные результаты нашли свое подтверждение в опытах на кроликах и крысах, у которых было обнаружено снижение активности аденилатциклазы в тромбоцитах при алиментарной ГЛП и экспериментальном атеросклерозе.

ТХА₂ и PGI₂ оказывают на тромбоциты и гладкую мускулатуру прямо противоположное действие. При нормальных физиологических условиях действие PGI₂ и TX сбалансировано, при этом участие PGI₂ в вазодилатации, видимо, минимально, а основной эффект PGI₂ связан именно с торможением агрегации тромбоцитов [22,24]. В то же время повышенная агрегационная способность тромбоцитов может быть обусловлена нарушением равновесия между этими регуляторными соединениями, связанными, в частности с преобладанием в качестве предшественника эйкозаноидов арахидоновой кислоты над ЭПК и ДГК.

Связь агрегации тромбоцитов с нарушениями спектра ЛП крови

Обычно агрегацию тромбоцитов регистрируют графически; принцип метода основан на изменении интенсивности света, прошедшего через богатую тромбоцитами плазму. При этом уменьшается оптическая плотность (светопропускания) вследствие увеличения числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты и снижения концентрации свободных тромбоцитов в окружающей агрегаты среде. Степень светопропускания исследуемой обогащенной тромбоцитами плазмы сразу после добавления индуктора условно принимают за 0%, а светопропускание обедненной тромбоцитами плазмы этого же человека за 100%. Промежуточные степени агрегации соответственно имеют значения в диапазоне светопропускания от 0% до 100%. В качестве индукторов агрегации используют АДФ, адреналин, серотонин, коллаген и др. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализируют агрегационную кривую, записанную в течение 10 минут без индукторов [5,14,38].

В течение многих лет интерес исследователей привлекает взаимосвязь между спектром ЛП крови, особенно при ДЛП, и составом мембран тромбоцитов, а также влияние нарушений в системе ЛП на ФАТ. Было показано, что гипертриглицеридемия (ГТГ) сочетается с повышением агрегации тромбоцитов и снижением фибринолиза [36], а повышен-

ная агрегация тромбоцитов, в свою очередь, связана с возрастанием риска ИБС [18]. При атерогенных ДЛП повышенное содержание холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и наличие их химически-модифицированных форм, возможно, являются факторами, модифицирующими функции тромбоцитов. Согласно современным представлениям, модифицированные, в первую очередь, окисленные ЛНП (ЛНПок), вовлечены не только в патогенез атеросклероза, но могут участвовать и в тромбогенезе, поскольку они активируют тромбоциты. В пользу этого свидетельствуют данные о специфическом связывании химически модифицированных ЛНП с тромбоцитами крови человека, что сопровождается усилением АДФ- и тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов [33,43]. Активированные тромбоциты в свою очередь продуцируют соединения, усиливающие окислительную модификацию ЛНП, проникающих из плазмы крови в сосудистую стенку через эндотелий. Иными словами, возникает «порочный круг», связывающий нарушения систем липидного транспорта и гемостаза, что во многом объясняет повышенный риск тромбоза при ДЛП [6,15].

Имеющаяся в литературе информация о взаимосвязи агрегации тромбоцитов с ИБС весьма разноречива. В ряде эпидемиологических исследований обнаружена ассоциация повышенной ФАТ с наличием и выраженностью ИБС, тогда как в других работах такая связь отсутствует [18]. В последнее время, наряду с такими факторами риска (ФР) атеротромбоза, как курение, снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение АД и гипергликемия, в качестве независимого ФР осложнений ИБС выделяют и спонтанную агрегацию тромбоцитов [15].

У больных ИБС тромбоциты крупнее и быстрее агрегируют в ответ на добавление агонистов, особенно адреналина [31]. Возможно, этому способствует наличие атерогенных ДЛП, которые часто присутствуют у больных ИБС.

В работе [2] было обнаружено, что ФАТ у больных ИМ меняется в зависимости от срока заболевания, возрастая в 1-7 сутки; агрегация тромбоцитов к 30 дню от начала заболевания и через год после перенесенного ИМ остается более высокой, чем у больных стенокардией, но без ИМ в анамнезе. Повышение агрегации тромбоцитов у больных ИМ было сопряжено с развитием таких осложнений заболевания, как нарушения ритма и проводимости, недостаточность кровообращения, перинфарктная стенокардия. Связь повышенной агрегационной способности тромбоцитов с развитием осложнений обусловлена, по-видимому, нарушением микроциркуляции и появлением очагов ишемии миокарда в результате образования тромбоцитарных агрегатов и высвобождения из тромбоцитов в кровяной ток вазоактивных соединений, в первую очередь, ТХА₂.

Для выяснения причин описанных колебаний ФАТ изучали взаимосвязь между липидным составом ЛП плазмы крови и тромбоцитарных мембран, а также анализировали влияние параметров системы ЛП на ФАТ, которую оценивали по нарастанию скорости их АДФ-индуцированной агрегации, у больных в разные сроки после острого ИМ [2].

Известно, что в острый период ИМ уровень ХС сыворотки крови снижается, что связано, по-видимому, с повышенной утилизацией ХС для восстановления клеточных мембран. Действительно, в ряде работ было показано, что химический состав тромбоцитов в значительной мере определяется липидным профилем плазмы крови [12,35]. Полученные результаты дают основание полагать, что повышение агрегации тромбоцитов в острый и подострый периоды ИМ зависит от характера изменений спектра ЛП на этой стадии заболевания. Действительно, снижение концентрации ХС ЛВП, имевшее место у больных ИМ, сопровождалось увеличением концентрации ХС в тромбоцитах и возрастанием скорости образования тромбоцитарных агрегатов [2,5]. У больных ИМ была выявлена взаимосвязь между агрегационной способностью тромбоцитов и липидным составом их мембран; оказалось, что повышение агрегации тромбоцитов у больных ИМ связано с увеличением содержания в мембранах ХС и снижением в них доли фосфолипидов [2].

ДЛП и нарушения в системе гемостаза, в первую очередь склонность к тромбообразованию, вносят существенный вклад в патогенез сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [20]. Оказалось, что тромбоциты больных СД-2 более чувствительны к действию соединений, индуцирующих их агрегацию. Это, вероятно, связано с большей концентрацией гликопротеиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов таких больных, а также со сниженной по сравнению с лицами без СД-2 активностью гуанилатциклазы — фермента, активируемого оксидом азота (NO) и участвующего в образовании цГМФ. Адгезию тромбоцитов к ЛП, иммобилизованным в лунках микротитровальной плашки, изучали у пациентов с метаболическим синдромом (МС) — высокоатерогенным сочетанием у одного больного нарушений липидного спектра крови, углеводного обмена, АГ, абдоминального ожирения. Показано, что ЛП плазмы крови у лиц с МС обладают более высоким потенциалом индуцировать адгезию тромбоцитов [34].

В литературе имеются данные о том, что высокий уровень ХС ЛНП в крови сопряжен с повышенной продукцией тромбоцитами ТХА₂, тогда как при повышенном содержании ХС ЛВП его синтез угнетается [37]. В условиях *in vitro* изучали способность ЛП плазмы крови человека модулировать продукцию ТХА₂ тромбоцитами [13]; при этом в эксперименте использовали ЛП разных классов,

полученные как из плазмы крови здоровых добровольцев, так и больных атеросклерозом. Оказалось, что ТХ-продуцирующая способность тромбоцитов зависела от класса ЛП: липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), ЛНП, ЛВП₂ или ЛВП₃, с которыми тромбоциты инкубировались, от того, получены ли эти ЛП из крови здоровых людей или больных с атеросклерозом, а также от того, к тромбоцитам каких пациентов — здоровых или больных ИБС, добавляли ЛП. Было обнаружено, что ЛОНП здоровых людей тормозили, а ЛОНП больных активировали образование ТХА₂ тромбоцитами здоровых. Обе субфракции ЛВП — ЛВП₂ и ЛВП₃, выделенные из плазмы крови здоровых людей, тормозили образование ТХА₂ тромбоцитами как здоровых, так и больных атеросклерозом. ЛВП₂ больных ИБС тормозили образование ТХА₂ только тромбоцитами здоровых лиц, а ЛВП₃ больных ИБС, тормозили образование ТХА₂ тромбоцитами больных атеросклерозом. Таким образом, вариации ТХ-продуцирующей способности тромбоцитов в значительной мере обусловлены количеством и, очевидно, свойствами и липидным составом ЛП, окружающих их в крови, что, по-видимому, связано с изменениями липидного состава мембран тромбоцитов в присутствии ЛП разных классов. ЛП, выделенные из плазмы крови больных ИБС с выраженным атеросклерозом, обладают более высоким потенциалом активировать ТХ-продуцирующую способность тромбоцитов.

Возможности коррекции повышенной агрегации тромбоцитов

Очевидно, что важнейшим звеном коррекции повышенной агрегационной способности тромбоцитов является нормализация липидного состава мембран самих тромбоцитов. Наряду с этим обнаружены взаимосвязи между нарушениями ФАТ и изменениями липидного состава их мембран, с одной стороны, и отклонениями в показателях липидного спектра плазмы крови, с другой, дают основание для одного из подходов к снижению повышенной агрегации тромбоцитов и, соответственно, профилактике осложнений ИБС, использовать коррекцию ДЛП.

Диета считается одним из важнейших факторов, влияющих как на уровень липидов в составе ЛП плазмы крови, так и на систему гемостаза и тромбообразования. Именно от количества потребляемого с пищей жира и его состава зависит активность продукции ТХ и агрегация тромбоцитов, а также уровень в плазме крови фибриногена, факторов свертывания и фибринолиза.

Впервые возникшую стенокардию считают ранним проявлением ИБС, для которого характерны выраженные атеротромбогенные нарушения, способствующие быстрому прогрессированию заболе-

вания [10]. В связи с этим весьма перспективным подходом с точки зрения профилактики осложнений представляется коррекция атеротромбогенных нарушений, основанная на модификации диеты, направленной одновременно на нормализацию как ЛП спектра крови, так и липидного состава тромбоцитов.

Было продемонстрировано, что использование препарата фосфолипидов «Эссенциале форте», содержащих n-6 ПНЖК, включая линолевую и арахидоновую кислоты, сопровождалось снижением агрегационной способности тромбоцитов. Это было обусловлено нормализацией липидного состава их мембран: снижением содержания ХС и увеличением доли фосфатидилхолина [3,16].

Другим мощным пищевым фактором нормализации ДЛП и уменьшения агрегационной способности тромбоцитов являются длинноцепочечные n-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК). Животным с экспериментальным атеросклерозом (крысы, содержащимся на атерогенной диете) в течение 6 месяцев в пищу добавляли n-3 ПНЖК: ДГК (22:6) и ЭПК (20:5), либо подсолнечное масло, богатое n-6 ПНЖК. Оказалось, что добавление животным в пищу n-3 ПНЖК сопровождалось снижением выраженности ДЛП, сопряженным с нормализацией функциональной активности тромбоцитов [11].

Показано, что рыбная диета, содержащая 5 г в день n-3 ПНЖК, у больных с впервые возникшей стенокардией нормализовала не только спектр ЛП крови, но и функциональное состояние тромбоцитов. Отмечено снижение TXA_2 -синтетазной активности тромбоцитов, стимулированных АДФ и снижение концентрации его стабильного метаболита TXB_2 при повышенном потреблении длинноцепочечных n-3 ПНЖК [7,8].

Интересно, что в когорте пожилых японцев отрицательная корреляция между агрегацией тромбоцитов и содержанием n-3 ПНЖК в сыворотке крови была обнаружена только в подгруппе с высоким потреблением рыбы и морепродуктов [25].

В одном из исследований [29] сравнивали содержание ПНЖК в фосфолипидах тромбоцитов жителей Мельбурна, мигрировавших из Китая, и лиц европеоидной расы. Было обнаружено, что в тромбоцитах мигрантов из Китая уровень ПНЖК n-3 ряда был более высоким по сравнению с лицами европеоидной расы, что, по-видимому, вносит определенный вклад в низкую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этих лиц. Более того, была обнаружена положительная корреляция между содержанием в тромбоцитах ЭПК (n-3 20:5) и ДГК (n-3 22:6) и потреблением рыбы, тогда как связь между содержанием докозапентаеновой кислоты (ДПК, n-3 22:5) и потреблением рыбы оказалась отрицательной.

На фоне приема группой добровольцев относительно невысоких доз препарата n-3 ПНЖК

(1 г в день) в течение 12 недель имело место статистически достоверный рост их содержания в фосфолипидах плазмы крови и тромбоцитов; при этом в наибольшей степени и довольно быстро (в течение первой недели) увеличивалось содержание ДПК (n-3 22:5), тогда как нарастание уровня ДГК (n-3 22:6) было более медленным и менее выраженным [17].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что обогащение пищевого рациона ПНЖК n-3 ряда ЭПК и ДГК сопровождается снижением степени ДЛП, в основном, за счет уменьшения концентрации ХС ЛОНП и ТГ, а также нормализацией функции тромбоцитов, что сопряжено с замедлением развития атеротромбоза. Очевидно, это связано с вытеснением этими n-3 ПНЖК арахидоновой кислоты из тромбоцитов, где она служит прямым предшественником TXA_2 . Опубликованные в 1999г результаты многоцентровых исследований, GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Soptavvivenza nell' Infarto moicardio) [21], показали, что добавление n-3 ПНЖК к гиполипидемической диете и адекватной медикаментозной терапии больных, перенесших ИМ, достоверно уменьшает смертность от ИБС и число повторных случаев ИМ.

Кардиопротективное действие красного сухого вина, включает и угнетение патологически высокой агрегации тромбоцитов. Положительное действие приписывают одному из компонентов вина — резвератролу (3,4',5-тригидроксистерилбену) [44,45]. Имеются данные о том, что само по себе потребление алкоголя в умеренных дозах способствует снижению агрегации тромбоцитов [45], наряду с положительными сдвигами в спектре ЛП — увеличением уровня антиатерогенного ХС ЛВП.

В экспериментах на животных (кролики и крысы) обнаружили антитромботическое действие водных экстрактов лука и чеснока на индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов и продукцию ими ТХ; причем оказалось, что эффект лука был более выражен у животных с экспериментальным СД, вызванным стрептозотоцином, чем у здоровых животных [26]. Полагают, что этот эффект обусловлен угнетением фермента циклооксигеназы; наблюдаемое довольно быстрое восстановление активности циклооксигеназы тромбоцитов после однократного введения животным указанных экстрактов свидетельствует, как полагают, о необходимости более частого их применения для достижения благоприятного антиагрегантного эффекта [26,41].

Известно, что помимо ингибирования ключевого фермента синтеза ХС — гидроксиметил (ГМГ)-КоА-редуктазы, гиполипидемические препараты из класса статинов тормозят образование геранилгеранилпирофосфата, необходимого для модификации низкомолекулярного G-белка (Rho-белка). Этот регуляторный белок блокирует трансляцию матричной (информационной) ри-

бонуклеиновой кислоты (мРНК) и, соответственно, синтез фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Устранение блокирующего действия этого белка с помощью статинов приводит к нормализации продукции фермента и образованию биологически активного регулятора вазодилатации — NO.

Одним из благоприятных эффектов NO, наряду с вазодилаторным, служит его способность тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов [39]. На основании полученных данных о снижении агрегации тромбоцитов при терапии статинами можно сделать заключение, что у больных ИБС с СД-2 препараты из группы статинов обладают антиагрегантным действием и, возможно, через усиление синтеза NO замедляют тромбогенез у пациентов высокого коронарного риска.

При оценке влияния гиполипидемической терапии статинами на агрегационную способность тромбоцитов, которую измеряли по величине максимальной агрегации тромбоцитов без индукторов (спонтанная) и при наличии в качестве индуктора АДФ в конечной концентрации 0,5 и 1,0 мкМ было обнаружено, что после приема в течение 12 недель симвастатина или аторвастатина спонтанная максимальная агрегация тромбоцитов достоверно снижалась на 36% в группе больных, получавших симвастатин, и на 38% в группе больных, получавших аторвастатин. АДФ-индуцированная максимальная агрегация тромбоцитов снижалась только в группе больных, получавших аторвастатин — на 18% и 12% при концентрации АДФ 0,5 мкМ и 1,0 мкМ, соответственно [4]. Таким образом, было доказано нормализующее влияние симвастатина и аторвастатина на механизмы, обуславливающие агрегационную способность тромбоцитов.

Другим путем снижения повышенной агрегационной способности тромбоцитов является применение ингибиторов ТХА₂-синтазы и/или антагонистов рецепторов к ТХА₂, которые как антиагреганты

имеют ряд преимуществ по сравнению с аспирином и его аналогами [40]. Действительно, совсем недавно опубликованы данные по характеристике нового фармакологического агента — ВМ-613, обладающего двойным действием — он угнетает активность ТХА₂-синтазы и выступает в роли антагониста рецепторов к ТХА₂ [23]. Это соединение, с одной стороны, снижает продукцию ТХ в тромбоцитах, а с другой, препятствует мобилизации кальция и тормозит агрегацию тромбоцитов. Заслуживают внимания антигипертензивные препараты из класса антагонистов АТ₁-рецепторов к ангиотензину II, поскольку некоторые из них угнетают проагрегационный и вазоконстрикторный эффекты, индуцируемые ТХА₂; причем оказалось, что эти эффекты опосредованы их воздействием на рецепторы к ТХА₂ и обусловлены активацией продукции NO [27].

Таким образом, нарушения состава и ФАТ часто сопровождающие ДЛП и зависящие от характера ДЛП, влияют на агрегационную способность тромбоцитов, с одной стороны через изменение липидного состава тромбоцитарных мембран, а с другой — через модуляцию продукции соединений, регулирующих ФАТ, таких как ТХА₂. Эти данные объясняют положительную динамику клинических эпизодов, обусловленных тромбозом, при эффективном лечении атерогенных ДЛП.

В заключение следует отметить, что к настоящему времени накоплено достаточное количество научных доказательств, свидетельствующих о наличии ряда метаболических путей, связывающих атерогенные ДЛП с факторами адгезии и агрегации тромбоцитов. Получены также важные для практики лечения больных ИБС сведения о том, что нормализация спектра ЛП под влиянием определенных компонентов питания (n-3 ПНЖК, n-6 ПНЖК) и медикаментозного лечения способствует снижению адгезии и агрегации тромбоцитов и, соответственно, замедлению атеротромбогенеза.

Литература

1. Андреев Г.В., Суворов Л.А. Роль липидов в функциональной активности тромбоцитов. Успехи соврем биол 1986; 101(3):436-48.
2. Ботолова Е.Н., Соловьев В.В., Семавин И.Е. и др. Связь агрегации тромбоцитов и их липидов со спектром липопротеидов плазмы крови при инфаркте миокарда. Клиническая медицина 1986; 4: 54-8.
3. Ботолова Е.Н., Соловьев В.В., Озерова И.Н. и др. Влияние эссенциальных фосфолипидов на липидный спектр плазмы крови и агрегационную способность тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1988; 9: 57-61.
4. Васютина Е.И., Метельская В.А., Ахмеджанов Н.М. и др. Сравнительное изучение гиполипидемического эффекта и влияния на агрегацию тромбоцитов аторвастатина и симвастатина у больных коронарной болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и комбинированной гиперлипидемией. Кардиология 2003; 1: 30-5.
5. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лаб дело 1989; 10: 15-8.
6. Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Нарушения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и гиперлипидемии. РКЖ 2003; 5: 11-7.
7. Зыкова В.П., Перова Н.В., Калинин О.М. Исследование генерации ин витро тромбоксана А2 тромбоцитами у больных с впервые возникшей стенокардией под влиянием рыбной диеты. Кардиология 1990; 10: 24-7.
8. Калинин О.М., Влияние диеты, обогащенной омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, на функциональную активность тромбоцитов и липидно-аполипопротеиновый спектр крови при впервые возникшей стенокардии. Тер архив 1990; 9: 77-83.
9. Озерова И.Н., Герасимова Е.Н., Чазова Л.В. Активность аденилатциклазы в тромбоцитах у больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 1975; 7: 72-7.
10. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. РМЖ 2000; 8: 359-64.

11. Adan Y, Shibata K, Sato M, et al. Effects of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid on lipid metabolism, eicosanoid production, platelet aggregation and atherosclerosis in hypercholesterolemic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63: 111-9.
12. Becker RC. Seminars in thrombosis, thrombolysis and vascular biology platelet activity in cardiovascular disease. *Cardiology* 1991; 79: 49-63.
13. Beitz A, Nikitina NA, Giessler Ch, et al. Modulation of TXA2 generation of platelets by human lipoproteins. *Prostaglan Leukotr & Ess Fatty Acids* 1990; 40: 57-61.
14. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1962; 162: 67-8.
15. Breddin HK, Lippold R, Bittner M, et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1999; 144: 211-9.
16. Cerbone AM, Cirillo F, Coppola A, et al. Persistent impairment of platelet aggregation following cessation of a short-course dietary supplementation of moderate amounts of N-3 fatty acid ethyl esters. *Thromb Haemost* 1999; 8: 128-33.
17. Di Stasi D, Bernasconi R, Marchioli R, et al. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 183-90.
18. Elwood PC, Renaud S, Beswick AD, et al. Platelet aggregation and incident ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Heart* 1998; 80: 578-82.
19. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 157-69.
20. Frohlich J, Steiner G. Dyslipidaemia and coagulation defects of insulin resistance. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; 113: 14-22.
21. GISSI – Prevenzione Investigators Dietary Supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
22. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 2294-8.
23. Hanson J, Rolin S, Reynaud D, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of BM-613, a novel dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 293-301.
24. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 685-91.
25. Imano H, Iso H, Sato S, et al. Determinants of platelet aggregation in 50-70-year-old men from three Japanese communities. *Atherosclerosis* 2002; 165: 327-34.
26. Jung YS, Kim MH, Lee SH, et al. Antithrombotic effect of onion in streptozotocin-induced diabetic rat. *Prostaglan Leuk Ess Fatty Acids* 2002; 66: 453-8.
27. Kalinowski L, Matys T, Chabielska E, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonist inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension* 2002; 40: 521-7.
28. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na+ channels by directly binding of the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93: 3542-6.
29. Li D, Zhang H, Hsu-Hage BH, et al. The influence of fish, meat and polyunsaturated fat intakes on platelet phospholipid polyunsaturated fatty acids in male Melbourne Chinese and Caucasian. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1036-42.
30. Marcus AJ. The eicosanoids in biology and medicine. *J Lipid Res* 1984; 25: 1511-6.
31. McGill DA, Ardlie NG. Abnormal platelet reactivity in men with premature coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 889-900.
32. Michibayashi T. Platelet aggregation and vasoconstriction related of platelet cyclooxygenase and 12-lipoxygenase pathways. *J Atheroscl Thromb* 2005; 12: 154-62.
33. Miller GJ. Lipoprotein and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baill Clin Haematol* 1994; 7: 713-32.
34. Motyka M, Hartwich J, Skrzeczynska J, et al. Lipoprotein composition related to metabolic syndrome as parameters influencing platelet adhesion. *Atherosclerosis* 2004; 5: 98-103.
35. Nassar T, Sachais BS, Akkawi S, et al. Platelet factor 4 enhances the binding of oxidized low-density lipoprotein to vascular wall cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 6187-93.
36. Nordoy A. Lipids as triggering factors in thrombosis. *Thromb Haemost* 1976; 35: 32-48.
37. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of Thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247-51.
38. O'Brien JR. Platelet aggregation. Part II. Some results from a new study. *J Clin Pathol* 1962; 15: 247-51.
39. Riddell DR, Owen JS. Nitric oxide and platelet aggregation. *Vitam Horm* 1999; 57: 25-48.
40. Shafer AI. Antiplatelet therapy *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
41. Thomson M, Mustafa T, Ali M. Thromboxane-B(2) levels in serum of rabbits receiving a single intravenous dose of aqueous extract of garlic and onion. *Prostaglan Leuk Ess Fatty Acids* 2000; 63: 217-21.
42. Tremoli E, Camera M, Toschi V, Colli S. Tissue factor in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 144: 273-83.
43. Volf I, Roth A, Moeslinger T, et al. Stimulating effect of biologically modified low density lipoproteins on ADP-induced aggregation of washed platelets persists in absence of specific binding. *Thromb Res* 2000; 97: 441-9.
44. Wang Z, Huang Y, Zou J, et al. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 2002; 9: 77-9.
45. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, et al. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. *Int J Mol Med* 2001; 8: 3-17.

Поступила 29/11-2005