

Г.Г.Воронов, А.А. Чиркин,
Н.Ю. Коневалова, Ю.В. Сараев

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ГАММА- ЛИНОЛЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННОГО ФОСФАТИДИЛХОЛИНА У ЛИКВИДАТОРОВ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Витебский государственный
медицинский институт

У ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС обнаружены биохимические признаки нарушения липидтранспортной системы на 10 лет раньше, чем у больных ИБС. Для коррекции дислипотеинемии и повреждения печени у больных ИБС применены в течение 180 дней препараты полиненасыщенного фосфатидилхолина (эссенциале-форте) и гамма-линоленовой кислоты (бораго-гландин-100).

ВВЕДЕНИЕ

На основании экспериментальных и клинических наблюдений была выдвинута концепция ускоренного развития атеросклероза у лиц, подвергшихся действию комплекса неблагоприятных факторов аварии на Чернобыльской АЭС. Установлено достоверное увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца у населения наиболее загрязненной радионуклидами Гомельской области, начиная с 1989 года. Отмечена более высокая частота и более раннее развитие заболеваний, сопровождающихся вторичными дислипотеинемиями. Среди ликвидаторов в 46% случаев выявлен четвертый тип дислипотеинемии (гипертриглицеридемия) [7, 12]. У части ликвидаторов нарушения реактивности липидтранспортной системы оказались устойчивыми и прослеживались через 8-10 лет после катастрофы [8, 9, 11].

Возможной причиной развития устойчивых радиационно-связанных дислипотеинемий, как показали экспериментальные и клинические наблюдения, может быть либо радиационно-индуцированное, либо независимое от радиационного воздействия поражение печени [2, 3, 4, 6]. Коррекция таких дислипотеинемий возможна с помощью препаратов полиненасыщенного фосфатидилхолина [10, 14] и гамма-линоленовой кислоты [13]. Целью работы была сравнительная лабораторная оценка 6-месячного применения полиненасыщенного фосфатидилхолина и отдельно гамма-линоленовой кислоты у больных ишемической болезнью сердца и ликвидаторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением было 50 доноров, 60 ликвидаторов и 59 больных ИБС. Средний возраст доноров и ликвидаторов совпадал: $36,8 \pm 0,8$ лет и $37,6 \pm 0,6$ лет соответственно. Средний возраст больных ИБС был более чем на 10 лет больше ($48,9 \pm 1,0$ лет). Группа ликвидаторов была отобрана из 246 обследованных, а группа больных ИБС - из 400 обследованных, используя в качестве критериев включения сонографические и биохимические (содержание в плазме крови билирубина, активность гамма-ГТТ, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, а также холестерин, фосфолипиды и аполипотеины ЛПВП) признаки повреждения печени легкой степени. Все ликвидаторы принимали участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в мае-июне 1986 года (официальная доза облучения $8,52 \pm 0,8$ БЭР). Основные клинико-лабораторные исследования были выполнены с помощью тест-полосок сухой химии на анализаторе Рефлотрон фирмы Boehringer Mannheim GmbH. Липопотеины высокой плотности (ЛПВП) получали методом преципитации гепарином в присутствии ионов марганца [5]. В составе ЛПВП определяли содержание аполипотеинов спектрофотометрически [1], холестерина по Абелю, фосфолипидов по Свенбергу и Свеннерхолму [15]. Фосфолипидный

спектр ЛПВП оценивали методом двумерной тонкослойной хроматографии с измерением содержания фосфора в каждой пятне по Васьяковскому [16] и выражали соотношение основных классов фосфолипидов в процентах.

Каждая из групп ликвидаторов и больных ИБС была разделена на две одинаковые подгруппы: пациенты первой подгруппы получали в течение 180 дней полиненасыщенный фосфатидилхолин в виде препарата эссенциале-форте фирмы Rhone-Poulenc Rorer GmbH (Германия-Франция) по 3 капсулы утром и 3 капсулы вечером (1800 мг), пациенты второй подгруппы получали в течение 180 дней гамма-линоленовую кислоту в виде препарата

бораголандин-100 фирмы Betuland Company Ltd (Польша) по 3 капсулы в день (150 мг). Контрольные исследования крови производились через 6 месяцев приема препаратов и спустя 8 месяцев после начала наблюдения (т.е., через 2 месяца после прекращения приема препаратов).

Полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики по Стьюденту-Фишеру с использованием стандартного пакета программ «Статграф».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены лабораторные данные, характеризующие обследуемых лиц.

Таблица 1. Сравнительная характеристика биохимических показателей плазмы крови у ликвидаторов и больных ИБС

| Показатель | Доноры (50) | Ликвидаторы (60) | Больные ИБС (59) |
|---------------------------|-------------|--------------------------|----------------------------|
| Холестерин общий, ммоль/л | 4.57 ± 0.12 | 4.97 ± 0.11 | 5.48 ± 0.12 ^{1,2} |
| Холестерин ЛПНП, ммоль/л | 2.53 ± 0.11 | 2.95 ± 0.09 ¹ | 3.56 ± 0.11 ¹ |
| Холестерин ЛПОНП, ммоль/л | 0.53 ± 0.02 | 0.88 ± 0.53 ¹ | 0.85 ± 0.06 ¹ |
| Триглицериды, ммоль/л | 1.15 ± 0.05 | 1.91 ± 0.15 ¹ | 1.89 ± 0.13 ¹ |
| Индекс атерогенности | 2.11 ± 0.11 | 4.19 ± 0.26 ¹ | 4.92 ± 0.32 ¹ |
| Глюкоза, ммоль/л | 5.01 ± 0.20 | 4.28 ± 0.08 ¹ | 4.83 ± 0.11 ² |
| Билирубин, мкмоль/л | 9.53 ± 0.45 | 15.6 ± 0.70 ¹ | 14.0 ± 0.50 ¹ |
| Мочевина, ммоль/л | 4.79 ± 0.21 | 4.50 ± 0.23 | 5.72 ± 0.17 ^{1,2} |
| γ-ГГТ, Ед/л | 20.9 ± 1.9 | 62.1 ± 4.6 ¹ | 42.0 ± 4.6 ^{1,2} |
| АлАТ, Ед/л | 21.3 ± 0.9 | 59.0 ± 3.3 ¹ | 50.6 ± 1.5 ^{1,2} |
| АсАТ, Ед/л | 22.6 ± 0.9 | 32.5 ± 1.9 ¹ | 31.0 ± 2.0 ¹ |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 87.4 ± 2.2 | 105.9 ± 5.0 ¹ | 87.9 ± 3.6 ² |
| Состав ЛПВП: | | | |
| Холестерин, ммоль/л | 1.52 ± 0.05 | 1.09 ± 0.06 ¹ | 1.06 ± 0.04 ¹ |
| Аполипопротеины, г/л | 1.83 ± 0.12 | 1.49 ± 0.04 | 1.57 ± 0.06 ¹ |
| Фосфолипиды, ммоль | 1.90 ± 0.06 | 1.50 ± 0.07 ¹ | 1.55 ± 0.04 ¹ |
| Лизофосфатидилхолины, % | 11.9 ± 0.9 | 14.7 ± 0.7 ¹ | 16.9 ± 0.6 ^{1,2} |
| Сфингомиелины, % | 10.9 ± 0.8 | 10.6 ± 0.5 | 15.8 ± 0.5 ^{1,2} |
| Фосфатидилхолины, % | 66.9 ± 1.6 | 67.7 ± 0.9 | 59.6 ± 0.9 ^{1,2} |
| Фосфатидилэтаноламины, % | 5.53 ± 0.38 | 4.35 ± 0.30 ¹ | 4.80 ± 0.20 |
| Полиглицерофосфаты, % | 3.93 ± 0.37 | 2.54 ± 0.24 ¹ | 2.69 ± 0.14 ¹ |

Примечание: В скобках указано количество обследованных лиц.

¹- достоверное отличие по сравнению с группой доноров (P<0.05);

²- достоверное отличие по сравнению с группой ликвидаторов (P<0.05)

По сравнению с донорами в отобранных группах ликвидаторов и больных ИБС были выявлены биохимические признаки поражения печени: повышение уровня билирубина, активности гамма-ГТТ, АлАТ, АсАТ, уменьшение количества холестерина, фосфолипидов и аполипопротеинов ЛПВП. У ликвидаторов было ниже, чем у доноров, но в пределах нормальных величин, содержание глюкозы, а также была выявлена более высокая активность щелочной фосфатазы в плазме крови. По сравнению с донорами в плазме крови ликвидаторов и больных ИБС выявлены нарушения липидтранспортной системы, заключающиеся в увеличении содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, индекса атерогенности. В составе фосфолипидов ЛПВП ликвидаторов было увеличено относительное содержание лизофосфатидилхолинов за счет уменьшения доли фосфатидилэтаноламина и полиглицерофосфатов. Фосфолипидный состав ЛПВП больных ИБС свидетельствовал об увеличении гидрофобности частиц: относительное увеличение фракций сфингомиелинов и лизофосфатидилхолинов на фоне уменьшения содержания фосфатидилхолина. Таким образом, удалось отобрать две группы пациентов, имеющих достаточно близкие лабораторные характеристики состояния печени и липидтранспортной системы, а именно группа работающих и не считающих себя больными ликвидаторов и группа больных ИБС. Учитывая, что между этими группами обследованных лиц разница в среднем возрасте около 10 лет, можно предположить более быстрое развитие атерогенных изменений липидтранспортной системы у ликвидаторов.

Для коррекции выявленных изменений в обеих группах пациентов было проведено 6-месячное лечение препаратами эссенциале-форте и борагогландином-100 (таблица 2). Прием эссенциале-форте обеспечил у ликвидаторов нормализацию содержания фосфолипидов ЛПВП и достоверное снижение в плазме

крови активности щелочной фосфатазы, АлАТ и гамма-ГТТ. У больных ИБС этот препарат дополнительно привел к уменьшению величины индекса атерогенности. Применение борагогландина-100 у ликвидаторов вызвало уменьшение количества триглицеридов, а также активности гамма-ГТТ, АлАТ и щелочной фосфатазы в плазме крови. Спустя 2 месяца после завершения приема препарата было выявлено повышение содержания фосфолипидов в составе ЛПВП. У больных ИБС прием борагогландина-100 вызвал уменьшение величины индекса атерогенности, а также повышение количества аполипопротеинов и фосфолипидов ЛПВП.

Не было обнаружено влияния обоих препаратов на фосфолипидный состав ЛПВП у ликвидаторов и найдено однотипное нормализующее действие препаратов на фосфолипидный состав ЛПВП у больных ИБС: уменьшение относительного содержания лизофосфатидилхолинов, сфингомиелинов и увеличение количества фосфатидилхолинов.

Таким образом, у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС обнаружены биохимические признаки нарушения липидтранспортной системы на 10 лет раньше, чем у больных ИБС. Это может свидетельствовать о более быстром развитии дислипидопроteinемий у лиц, которые подвергались действию неблагоприятных радиационно-экологических факторов. Для коррекции и возможной профилактики развития этих изменений применены препараты полиненасыщенного фосфатидилхолина (мебранотропный препарат) и гамма-линоленовой кислоты (предшественник арахидоновой кислоты). Выявлены признаки положительного действия препаратов на состав ЛПВП и активность ферментов, характеризующих поражение печени. Основные положительные эффекты препаратов на биохимические показатели плазмы крови сохранялись в течение двух месяцев после прекращения лечения.

Таблица 2. Действие бораголандина-100 и эссенциале-форте на биохимические показатели крови у ликвидаторов и больных ИБС

| Показатель | До лечения | Эссенциале форте | | Бораголандин - 100 | |
|----------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 6 месяцев | 8 месяцев | 6 месяцев | 8 месяцев |
| Ликвидаторы | n = 60 | n = 29 | n = 29 | n = 30 | n = 30 |
| Общий холестерин | 4.97 ± 0.11 | 4.72 ± 0.12 | 4.73 ± 0.11 | 4.88 ± 0.19 | 4.95 ± 0.17 |
| Холестерин ЛПВП | 1.09 ± 0.06 | 0.99 ± 0.06 | 0.98 ± 0.06 | 1.11 ± 0.06 | 1.12 ± 0.06 |
| Индекс атерогенности | 4.19 ± 0.26 | 4.20 ± 0.30 | 4.21 ± 0.27 | 3.65 ± 0.32 | 3.76 ± 0.30 |
| Триглицериды | 1.91 ± 0.15 | 1.72 ± 0.14 | 1.86 ± 0.16 | 1.37 ± 0.11 ¹ | 1.48 ± 0.12 |
| γ-ГТТ | 62.1 ± 4.6 | 52.1 ± 6.9 | 46.2 ± 4.4 ¹ | 37.6 ± 3.7 ¹ | 41.2 ± 3.6 ¹ |
| АЛТ | 59.0 ± 3.3 | 36.6 ± 2.40 ¹ | 38.6 ± 1.8 ¹ | 38.5 ± 1.7 ¹ | 41.5 ± 1.4 ¹ |
| Щелочная фосфатаза | 105.9 ± 5.0 | 78.5 ± 3.2 ¹ | 82.9 ± 2.8 ¹ | 84.9 ± 3.0 ¹ | 83.4 ± 3.5 ¹ |
| Аполипротеины ЛПВВ | 1.49 ± 0.04 | 1.55 ± 0.05 | 1.57 ± 0.05 | 1.63 ± 0.07 | 1.65 ± 0.06 ¹ |
| Фосфолипиды ЛПВП | 1.50 ± 0.07 | 1.79 ± 0.06 ¹ | 1.80 ± 0.06 ¹ | 1.63 ± 0.06 | 1.73 ± 0.08 ¹ |
| Больные ИБС | n = 59 | n = 28 | n = 28 | n = 29 | n = 29 |
| Общий холестерин | 5.48 ± 0.12 | 5.24 ± 0.14 | 5.22 ± 0.14 | 5.42 ± 0.15 | 5.43 ± 0.14 |
| Холестерин ЛПВП | 1.06 ± 0.04 | 1.09 ± 0.03 | 1.08 ± 0.03 | 1.20 ± 0.07 | 1.20 ± 0.06 |
| Индекс атерогенности | 4.92 ± 0.32 | 3.97 ± 0.23 ¹ | 3.99 ± 0.22 ¹ | 3.83 ± 0.23 ¹ | 3.79 ± 0.20 ¹ |
| Триглицериды | 1.89 ± 0.13 | 1.63 ± 0.12 | 1.64 ± 0.11 | 1.73 ± 0.19 | 1.83 ± 0.16 |
| γ-ГТТ | 42.0 ± 4.6 | 41.1 ± 5.0 | 46.7 ± 5.0 | 27.0 ± 3.5 ¹ | 32.3 ± 4.70 |
| АЛТ | 50.6 ± 1.5 | 35.5 ± 1.6 ¹ | 34.8 ± 1.2 ¹ | 54.7 ± 2.4 | 55.2 ± 2.4 |
| Щелочная фосфатаза | 87.9 ± 3.6 | 81.5 ± 3.3 | 89.4 ± 3.5 | 87.2 ± 3.5 | 87.9 ± 4.2 |
| Аполипротеины ЛПВП | 1.57 ± 0.06 | 1.60 ± 0.06 | 1.55 ± 0.06 | 1.99 ± 0.06 ¹ | 1.93 ± 0.06 ¹ |
| Фосфолипиды ЛПВП | 1.55 ± 0.04 | 1.84 ± 0.05 ¹ | 1.84 ± 0.05 ¹ | 1.74 ± 0.05 ¹ | 1.74 ± 0.05 ¹ |

Примечание: ¹-достоверное отличие по сравнению с группой «до лечения» (P < 0.05)

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов М.П., Тофило А.П., Богданова К.И. Метод определения количества и состава пребета- и бета-липопротеинов в сыворотке крови // Депонир. рукопись. М., 1986, Деп. 1/345 ВИНТИ.

2. Гребенников И.Н. Активность лизосомальных липолитических ферментов печени при дислипопротеинемиях свободно-радикального генеза и их коррекция. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук, Минск, 1994.

3. Коневалова Н.Ю. Реактивность липидтранспортной системы крови при

холестеринопатиях. Автореферат дисс. ... докт. биол. наук, Минск, 1994.

4. Куликов В.А. Постгепариновая липолитическая активность сыворотки крови при экспериментально индуцированных дислиппротеинемиях. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Минск, 1993.

5. Перова Н.В. (ред.). Выделение ЛПВП методом преципитации // Современные методы исследования ЛПВП (Методические рекомендации). - М. - 1983. - С. 3-7.

6. Сараев Ю.В. Роль липопротеинов высокой плотности в развитии и предупреждении дислиппротеинемий свободно-радикального и стрессового генеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Минск, 1993.

7. Чиркин А.А. Радиационно-экологические дислиппротеинемии и концепция ускоренного развития атеросклероза в постчернобыльском периоде / Материалы работы республиканского пленума и семинара специалистов клинической лабораторной диагностики «Радиационно-индуцированные дислиппротеинемии и атеросклероз», Минск, 1996, с. 3-13.

8. Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю., Воронов Г.Г., Ядройцева И.А. Особенности реактивности липидтранспортной системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС по сравнению с больными ИБС / Реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Беларусь. Витебск, 1997, С. 158-159.

9. Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю., Конопля Е.Ф. и др. Реактивность липидтранспортной системы и концепция ускоренного развития атеросклероза в постчернобыльском периоде // Республ. съезд терапевтов, Тез. докл., Минск, 1996, С. 196-197.

10. Чиркин А.А., Коневалова Н.Ю., Гребенников И.Н. и др. Действие полиненасыщенного фосфатидилхолина на активность антиоксидантных и липолитических ферментов при алиментарной гиперхолестеринемии у облученных крыс // Вопр. мед. химии, 1994. - Т. 40, № 2. - С. 24-28.

11. Шамарин В.М., Шальнова С.А., Кукушкин С.К. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыль-

ской АЭС по итогам скринирующего исследования в 1993-1995 гг. // Кардиология. - 1996. - № 3. - С. 44-46.

12. Chirkin A.A. Gamma-radiation-induced dyslipoproteinemia and accelerated development of atherosclerosis / X - th International Symposium of Atherosclerosis. - 1994. - 109, № 1, 2. - P. 134-135.

13. Chirkin A.A., Voronov G.G., Konevalova N.Yu., Brzosko W.J. Laboratory control of treatment of radiation related hepatitis in Chernobyl liquidators with Boragolandina-100/ Progress in liver disease diagnostics. Abstract of 1- th scientific conference of the Polish association for the study of the liver, Szczecin, 1996. - P. 47.

14. Gundermann K. - J. The «essential» phospholipids as a membrane therapeutic. Szczecin, 1993, 285 p.

15. Svannborg A., Svennerholm L. Plasma total lipid cholesterol, triglycerides, phospholipids and free fatty acids in a healthy scandinavian population // Acta Med. Scand. - 1961. - Vol. 169. - P. 43-46.

16. Vaskowsky V.E., Kostetsky E.I., Vasenlin J.M. A universal reagent for phospholipids analysis // J. Chromatogr. - 1975. - Vol. 114. - P. 129-141.

SUMMARY

COMPARATIVE LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE HEPATOTROPIC EFFECT OF THE PREPARATIONS OF γ -LINOLENIC ACID AND POLYENENICPHOSPHATIDYLCHOLINE IN CHERNOBYL LIQUIDATORS AND PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE

Liquidators of the affects of Chernobyl accident were found to develop the symptoms of lipid transport damages 10 years earlier than patients with ischemic heart disease (CIHD). To correct this dyslipoproteinemia and the liver damages the preparations of polyenicphosphatidylcholine (essentiale-forte) and γ -linolenic acid (boragolandina-100) were used for 180 days in a group of liquidators and patients with CIHD.