

Липид-корректирующая и дезагрегационная активность Алликора у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией

Н.И. Громнацкий, Ж.Е. Середицкая, Н.В. Лазарева

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Lipid-lowering and anti-aggregant Allicor activity in patients with moderate hypercholesterolemia

N.I. Gromnatsky, Zh.E. Sereditskaya, N.V. Lazareva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Цель. Оценить влияние длительного (6 мес.) приема Алликора на показатели липидного обмена и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови, а также функциональную активность тромбоцитов у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС).

Материал и методы. В исследование включены 56 больных с клинически выраженным атеросклерозом и 56 пациентов с одним и более фактором риска (ФР) без клинических проявлений атеросклероза. Пациенты каждой группы рандомизированы (по 28 человек) к приему Алликора (300 мг/сут.) или к гиполипидемической диетотерапии. Через 3 мес. приема Алликора у больных с клиническими проявлениями атеросклероза доза увеличена до 600 мг/сут. Определяли показатели липидного спектра (ЛС) крови, липопротеин а (ЛП_а), содержание продуктов ПОЛ в плазме крови, функциональную активность тромбоцитов, индуцированную адреналином, АДФ, ристоцетином, серотонином.

Результаты. Длительное применение Алликора у пациентов обеих групп привело к достоверному уменьшению атерогенных сдвигов ЛС крови, снижению интенсивности ПОЛ, исходно повышенной агрегационной активности тромбоцитов с различными агонистами и к усилению их дезагрегации, в отличие от пациентов, находящихся на гиполипидемической диетотерапии. На содержание ЛП_а прием Алликора в течение 6 мес. не оказывал существенного влияния.

Заключение. Длительный прием (не менее 6 мес.) Алликора может быть рекомендован в качестве средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, с целью нормализации агрегационной и дезагрегационной активности тромбоцитов и липидного обмена у пациентов с умеренной ГХС.

Ключевые слова: атерогенные дислипидемии, тромбоцитарный гемостаз, перекисное окисление липидов, Алликор.

Aim. To assess long-term (6 months) Allicor therapy effects on lipid profile, lipid peroxidation (LP), and functional platelet (PL) activity in patients with moderate hypercholesterolemia (HCH).

Material and methods. The study included 56 patients with clinically manifested atherosclerosis and 56 patients with at least one risk factor (RF), but with no clinical atherosclerosis manifestation. In both groups, the participants were randomized (28 subjects in every sub-group) to Allicor therapy (300 mg/d) or lipid-lowering diet. After three months of Allicor therapy, in patients with clinically manifested atherosclerosis, the dose was increased up to 600 mg/d. Blood lipid profile, as well as the levels of lipoprotein (a), lp (a), plasma LP products, functional PL activity after adrenaline, ADP, ristocetin, and serotonin stimulation were measured.

Results. In both groups, long-term Allicor therapy significantly reduced atherogenic lipid profile changes, LP intensity, and initially enhanced PL activation, increasing PL platelet anti-aggregation, in contrast to diet group. Six-months Allicor therapy did not affect lp (a) levels.

Conclusion. Long-term (at least 6 months) Allicor therapy could be recommended as primary and secondary cardiovascular prevention method, normalizing aggregant and anti-aggregant PL activity, as well as lipid metabolism, in patients with moderate HCH.

Key words: Atherogenic dyslipoproteins, platelet hemostasis, lipid peroxidation, Allicor.

© Коллектив авторов, 2007

e-mail: 1aleksey@orel.ru

Тел.: (4862) 55-64-48

Введение

Дислипотеидемия (ДЛП) и гиперлипотеидемия (ГЛП), в т.ч. ГЛП (а), активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) крови, повышение функциональной активности тромбоцитов являются факторами риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Гиполипидемическую терапию следует сочетать с одновременным воздействием на целый ряд ФР [1,2]. Профилактика атеросклероза должна быть непрерывной, многолетней и эффективной.

До настоящего времени не всегда возможно применение современных, активных, синтетических, липид-снижающих агентов, в частности статинов. Это побуждает использовать в клинике препараты, обладающие умеренным гиполипидемическим действием, хорошей переносимостью, минимумом побочных эффектов и доступные по цене. Одним из средств, издавна применявшихся для профилактики и лечения атеросклероза, является чеснок. Результаты первых клинических исследований, подтверждающих его гиполипидемический эффект, были опубликованы в конце 70-х годов XX века. Описаны антиагрегационный [3], антиокислительный [4,5], иммуномодулирующий [6] и умеренный антигипертензивный [7] эффекты чеснока, а также его способность подавлять пролиферативную активность и накопление холестерина (ХС) в культуре гладкомышечных клеток (ГМК) [8].

В настоящее время во многих странах выпускаются лечебные средства на основе чеснока. Они отнесены к группе биологически активных добавок (БАД) к пище. Их готовят на основе чесночного масла, паровой дистилляции чесночного порошка, сока или экстракта. Наиболее известные препараты: «Kwai» (Германия), «Kyolic» (США), «Revital» (Индия). В России разработана оригинальная технология, позволившая получить эффективную и конкурентоспособную лекарственную форму порошка чеснока – Алликор (ИНАТ-ФАРМА, Россия). Этот таблетированный препарат, созданный на основе сублимационной сушки сырья, обладает, в отличие от зарубежных аналогов, большей продолжительностью действия (12-14 часов), что позволяет сократить кратность приема до 2 раз в сутки [3,8]. Основным терапевтически активным компонентом в составе Алликора, согласно информации фирмы-производителя, является L-(±)-аллиин.

Несмотря на проводимые исследования в этой области, недостаточно данных о характере влияния длительного приема препаратов чеснока на агрегационную активность тромбоцитов, индуцированную различными агонистами, липопотеидный спектр (ЛС) и ПОЛ крови, особенно у пациентов, стратифицированных в различные группы риска по прогнозу возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В литературе отсутствуют сведения об особенностях влияния компонентов чеснока на содержание липопотеидов (ЛПв) в крови.

Цель исследования – оценить характер влияния Алликора на показатели липид-транспортной системы и содержание продуктов ПОЛ в крови, а также функциональную активность тромбоцитов у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией (ГХС) на фоне длительного приема.

Материал и методы

В исследование были включены 112 пациентов в возрасте 40-60 лет (средний возраст – 51,79±5,38), среди них 47 мужчин и 65 женщин (> 55 лет или с ранней менопаузой), у которых после 8 недель гиполипидемической диеты на основании определения показателей ЛС крови диагностированы атерогенные ДЛП (Ia, Ib типов) по Fredrickson D., 1967г. [1,16]; при этом отмечалась умеренно выраженная ГХС – общий ХС (ОХС) = 5,0 (4,5) – 7,8 ммоль/л и уровень триглицеридов (ТГ) ≤ 4,5 ммоль/л [1,28]. В соответствии с рекомендациями ВНОК 2004, пациенты были подразделены на 2 группы с учетом категории индивидуального, десятилетнего, суммарного риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий (таблица SCORE, адаптированная для РФ) [1,2]: группа 1 (очень высокого риска) – лица с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или клиническими проявлениями атеросклероза другой локализации; группа 2 (высокого риска): пациенты без ИБС и ее клинических эквивалентов, но с наличием нескольких ФР (≥2), при оценке которых по таблице SCORE десятилетний риск фатальных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ≥ 5% в настоящее время или при прогнозе для возраста 60 лет. В группу 1 вошли 56 пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза: ИБС – стабильная стенокардия напряжения I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов [9,10]; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) с давностью документированного инфаркта миокарда (ИМ) не менее 6 месяцев; артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней (ст. по классификации ВОЗ, МОАГ 1999, 2003 [11]), стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – хроническая ишемия I-IIa стадии по классификации А.В.Покровского, 1979 [12]; инструментально подтвержденным атеросклерозом церебральных артерий. В группу 2 включены 56 человек с атерогенной ДЛП, страдающих АГ I-II ст. с наличием ≥1 ФР, без клинических проявлений атеросклероза. В качестве контрольной группы с целью получения нормативных

Изменения показателей липидного обмена и ПОЛ у пациентов с атерогенными ДЛП на фоне лечения Алликором (M±σ)

Показатели	Подгруппы больных	Пациенты с атерогенными ДЛП						Контроль (n=30)
		Группа 1, n=56 (с ИБС)			Группа 2, n=56 (с ФР)			
		исходно	3 мес	6 мес	исходно	3 мес	6 мес	
ОХС	Алликор	6,41±0,72	5,73±0,61 # •	4,52±0,47 # •	6,04±0,51	5,23±0,45 # •	4,38±0,42 # •	3,58±0,57
	диета	6,42±0,66	6,04±0,51 #	5,91±0,47 #	5,98±0,55	5,56±0,47 #	5,43±0,43 #	
ТГ	Алликор	2,44±0,96	1,94±0,58 #	1,68±0,47 # •	1,97±0,83	1,61±0,31 #	1,32±0,26 # •	1,45±0,16
	диета	2,30±0,69	2,14±0,48 #	2,09±0,47 #	2,04±0,59	1,87±0,41 #	1,78±0,42 #	
ХС ЛВП	Алликор	1,22±0,18	1,42±0,15 # *	1,46±0,14 # • *	1,40±0,17	1,54±0,14 # • *	1,75±0,08 # • *	1,58±0,09
	диета	1,27±0,18	1,44±0,16 #	1,35±0,17 # *	1,42±0,21	1,49±0,13 #	1,52±0,16 # *	
ХС ЛНП	Алликор	3,98±0,87	3,43±0,61 # *	2,29±0,51 # •	3,75±0,55	2,96±0,50 # • *	2,03±0,45 # •	1,34±0,57
	диета	4,01±0,57	3,63±0,47 #	3,61±0,41 #	3,62±0,57	3,21±0,50 #	3,10±0,49 #	
ХС ЛОНП	Алликор	1,11±0,44	0,88±0,26 #	0,77±0,21 # •	0,90±0,38	0,73±0,14 #	0,60±0,12 # •	0,66±0,07
	диета	1,05±0,32	0,97±0,22 #	0,95±0,21 #	0,93±0,27	0,85±0,19 #	0,81±0,19 #	
КА	Алликор	3,99±1,12	3,09±0,80 # • *	2,13±0,58 # •	3,41±0,80	2,44±0,50 # • *	1,51±0,31 # •	1,26±0,47
	диета	3,79±0,83	3,25±0,63 #	3,46±0,74 #	3,35±1,13	2,74±0,46 #	2,62±0,44 #	
ДК	Алликор	2,54±0,44	2,04±0,38 # • *	1,82±0,40 # •	2,19±0,56	1,62±0,37 # • *	1,51±0,39 # •	1,60±0,22
	диета	2,54±0,42	2,49±0,42 *	2,44±0,39	2,20±0,57	2,15±0,64 *	2,07±0,63 #	
МДА	Алликор	6,82±1,60	4,71±1,29 # • *	3,58±1,38 # •	5,49±1,26	3,43±0,97 # • *	2,68±0,97 # •	3,35±0,61
	диета	6,83±1,40	6,62±1,49 *	6,49±1,45	5,46±1,18	5,34±1,11 *	5,01±1,20 #	

Примечание: # – различия по отношению к исходному состоянию достоверны (p<0,05), * – различия между группами 1 и 2 по динамике изменений (Δ) достоверны (p<0,05), • – различия между подгруппами диета и Алликор достоверны (p<0,05).

показателей тромбоцитарного гемостаза обследованы 30 практически здоровых добровольцев того же возраста (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст = 50,63±1,75 лет), АД и ЛС крови которых соответствовали норме.

Пациенты 1 и 2 групп были рандомизированы по таблицам случайных чисел на две подгруппы: лица (n=28), получающие Алликор в дозе 300 мг/сут. в два приема в течение 6 месяцев наряду с соблюдением гипохолестеролиемической диеты в прежнем режиме; подгруппа пациентов (n=28), соблюдающих гипохолестеролиемическую диету (в прежнем режиме) в течение 6 месяцев в качестве самостоятельного способа коррекции атерогенной ДЛП. Больные обеих подгрупп (в пределах своей группы) были сопоставимы по основным стратификационным признакам. За период наблюдения пациенты получали медикаментозную терапию: больные группы 1 принимали антиагреганты (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг/сут.), нитраты (в соответствии с ФК стенокардии напряжения), кардиоселективные β-адреноблокаторы и/или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в общепринятых средних терапевтических дозах; пациенты группы 2 принимали кардиоселективные β-адреноблокаторы и/или ИАПФ в общепринятых средних терапевтических дозах.

На всех этапах лечения проводили общеклиническое обследование пациентов, антропометрию, электрокардиографию (ЭКГ), биохимическое исследование крови. Взятие крови осуществляли до начала лечения (рандомизации), через 1, 3 и 6 месяцев терапии. За 8-10 суток до очередного контрольного обследования отменяли прием антиагрегантов и рекомендовали изменить режим приема нитратов (только сублингвальные короткодействующие нитраты по требованию). В день контрольного визита лабораторные исследования выполняли до приема лекарств.

В плазме крови определяли содержание первичных – диеновые конъюгаты (ДК) [13] и вторичных – малонового диальдегид (МДА) [14] продуктов ПОЛ. Содержа-

ние ОХС, ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Vital Diagnostics» (г. Санкт-Петербург). Содержание ХС липопротеидов очень низкой (ХС ЛОНП) и низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Friedewald W. 1972 [15], коэффициента атерогенности (КА) – по формуле А.Н. Климова [16]. У 32 пациентов: 16 – из группы 1, 16 – из группы 2 (в обеих группах по 8 мужчин и женщин) определяли уровень ЛПА в плазме крови количественным методом «ракетного» иммуноэлектрофореза по Laurell CB 1972 [17] с применением антител к аполипопротеину а (апо а) и контрольно-калибровочного материала фирмы «Roscard, LTD». Исследования проводились в лаборатории дислипидемий ГНИЦ ПМ Росздрава, г. Москва*. Нормальным считали содержание ЛПА ≤ 25 мг/дл [18]. Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом по Born G.V.R. 1962 [19] в модификации Е.А. Захария и М.В. Кинах 1989 [20] на спектрофотометре «Specol» (Германия). В качестве индукторов агрегации использовали адреналин, аденозиндифосфат (АДФ), ристоцетин (НПО «Ренам», Россия) и серотонин (НПО «Фармзащита», Россия) в конечных концентрациях [21]: адреналин – 0,1 ммоль/мл, АДФ – 0,01 ммоль/мл, ристоцетин – 0,75 мг/мл, серотонин – 0,1 ммоль/мл. Выбор агонистов агрегации тромбоцитов был обусловлен различиями в механизме их действия. Взятие крови из локтевой вены проводили бесшприцевым методом (толстой, широкой иглой) самотетомом в полистироловые пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении кровь/антикоагулянт = 9/1, утром между 8 и 10 часами натощак после 12-14 часов голодания и воздержания от курения, не менее чем через 30 мин. отдыха, в положении сидя, до приема лекарственных средств. Цитратную кровь центрифугировали для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в течение 9 мин

Таблица 2

Изменения агрегационной функции тромбоцитов у пациентов с атерогенными ДЛП на фоне лечения Алликором (M±σ)

Показатели	Контроль (n=30)				Группа 1, n=56 (с ИБС)				Группа 2, n=56 (с ФР)			
	Алликор		диета		Алликор		диета		Алликор		диета	
	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес	исходно	бмес
СИАТ, % серотонин	74,67±4,15	80,11±4,76 # **	90,42±7,78	88,50±7,67	87,09±3,97	75,42±3,73 # **	86,80±4,15	84,65±4,09				
СА, ед.опт.пл. серотонин	0,19±0,08	0,22±0,03 # **	0,30±0,05	0,29±0,04	0,27±0,04	0,19±0,02 # **	0,27±0,04	0,26±0,03				
ИДТ, % серотонин	23,01±5,49	10,19±3,39 # **	5,01±3,32	5,83±3,10	9,11±4,59	19,30±3,89 # **	9,29±4,68	10,87±4,71				
СИАТ, % ристоцетин	74,50±4,66	79,93±4,92 # **	90,02±7,67	87,50±7,40	87,13±3,97	75,87±3,34 # **	86,81±4,14	84,65±4,08				
СА, ед.опт.пл. ристоцетин	0,17±0,06	0,21±0,03 # **	0,28±0,03	0,28±0,03 *	0,25±0,04	0,17±0,04 # **	0,25±0,04	0,23±0,04 # *				
ИДТ, % ристоцетин	19,65±5,76	9,77±2,34 # **	4,27±2,37	4,92±2,41	7,67±3,79	17,00±3,39 # **	7,67±3,98	9,31±4,02				
СИАТ, % адреналин	74,07±4,33	91,13±8,23	90,93±8,11	87,80±8,09 *	86,84±3,96	72,30±2,82 # *	86,57±4,11	83,02±4,04 # *				
СА, ед.опт.пл. адреналин	0,143±0,57	0,26±0,04	0,27±0,03	0,25±0,03 # **	0,23±0,04	0,135±0,02 # **	0,23±0,04	0,20±0,03 # *				
ИДТ, % адреналин	19,27±4,49	4,08±2,57	4,03±2,18	5,22±2,21 #	7,13±3,58	18,10±3,11 # **	7,33±3,87	9,70±3,87 #				
СИАТ, % АДФ	76,53±5,03	91,85±8,38	92,17±8,28	89,47±8,17	88,66±3,97	73,90±3,45 # *	88,64±3,95	86,56±3,98				
СА, ед.опт.пл. АДФ	0,147±0,04	0,27±0,04	0,28±0,04	0,27±0,03 *	0,23±0,04	0,15±0,03 # *	0,23±0,04	0,21±0,03 # *				
ИДТ, % АДФ	21,11±5,64	4,00±2,50	4,03±2,18	5,23±2,20 #	6,96±3,58	16,41±3,62 # *	7,02±3,83	9,18±3,91 #				

Примечание: # -различия по отношению к исходному состоянию достоверны (p<0,05), * - различия между группами 1 и 2 по динамике изменений (Δ) достоверны (p<0,05), • - различия между подгруппами диета и Алликор достоверны (p<0,05).

при 1500 об/мин, затем ОТП центрифугировали еще 20 мин. при 4000 об/мин для получения бедной тромбоцитами плазмы (БТП) [22]. Исследовали агрегацию тромбоцитов с каждым индуктором в течение 30 мин (на протяжении 2-3 часов с момента взятия крови). Рассчитывали следующие показатели: суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), скорость агрегации (СА), индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) [20].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT для Windows и MS Excel. При сравнении групп пациентов по основным показателям применяли t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ для выборок с нормальным распределением и критерий χ² или точный критерий Фишера, если признак характеризовал частоту явления. При сравнении величин, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли критерий Манна-Уитни (или критерий Крускала-Уоллиса). Различия признавались статистически значимыми при p<0,05. Непрерывные величины представлены в виде M±σ. Наличие и степень взаимосвязи признаков оценивались с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение

У пациентов группы 1 (с клиническими проявлениями атеросклероза; в дальнейшем – «с ИБС») и группы 2 (без клинических проявлений атеросклероза; в дальнейшем – «с ФР») в исходном состоянии отмечено достоверное (p<0,05) увеличение содержания атерогенных фракций липидов крови – ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и продуктов ПОЛ – ДК и МДА, повышение КА и снижение уровня антиатерогенной фракции ХС ЛВП по сравнению с лицами контрольной группы (таблица 1). Больные группы 1 имели более выраженную атерогенную направленность изменений, чем пациенты группы 2. В частности уровень ОХС у больных группы 1 (n=56) составил 6,42±0,69 ммоль/л, у пациентов группы 2 (n=56) – 6,01±0,53 ммоль/л (p<0,05); содержание ТГ – 2,37±0,83 и 2,01±0,71 ммоль/л соответственно (p<0,05); ХС ЛНП – 4,00±0,73 и 3,69±0,56 ммоль/л соответственно (p<0,05); ХС ЛОНП – 1,08±0,38 и 0,91±0,32 ммоль/л соответственно (p<0,05); КА – 3,89±0,99 и 3,38±0,97 усл.ед. соответственно (p<0,05); ДК – 2,54±0,42 и 2,20±0,56 ед.опт.пл. на 1 мл плазмы, соответственно (p<0,05); МДА – 6,83±1,49 и 5,48±1,21 мкмоль/л соответственно (p<0,05). Концентрация ХС ЛВП в крови пациентов с ИБС составила 1,24±0,18 ммоль/л, у лиц с ФР – 1,41±0,19 ммоль/л (p<0,05).

Анализ распространенности типов атерогенных ДЛП показал, что в группе пациентов с

клиническими проявлениями атеросклероза в сравнении с группой больных с ФР чаще встречается IIb тип ГЛП (Fredrickson D.), характеризующийся повышением содержания ОХС, ТГ, а также ЛНП и ЛОНП в крови, в группе 1 IIb тип выявлен у 43 человек, IIa тип – у 13; группа 2 IIb тип – у 32 человек, IIa тип – у 24 ($\chi^2=4,036$; $p=0,045$). При исследовании содержания уровня ЛПв также отмечены различия между группами: из 16 пациентов группы 1 (медиана распределения = 14,5 мг/дл, 25-й и 75-й процентиля = 1,8 и 32,5 мг/дл, минимум и максимум = 1,7 и 52 мг/дл соответственно) высокое содержание ЛПв ≥ 25 мг/дл было обнаружено у 7 (6 мужчин и 1 женщина); из 16 пациентов группы 2 (медиана распределения = 2,75 мг/дл, 25-й и 75-й процентиля = 1,975 и 5 мг/дл, минимум и максимум = 1,7 и 26 мг/дл соответственно) содержание ЛПв ≥ 25 мг/дл наблюдалось у 1 женщины. Установлена более высокая частота распространения содержания ЛПв ≥ 25 мг/дл среди пациентов группы 1 (точный критерий Фишера: $p=0,037$). Была проведена оценка распространенности повышенного уровня ЛПв с учетом пола. Среди мужчин из группы 1 содержание ЛПв ≥ 25 мг/дл встречалось чаще, чем среди женщин – 6 из 8 мужчин vs 1 из 8 женщин (точный критерий Фишера: $p=0,041$). В группе 2 достоверные различия по полу отсутствовали. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушении липидного обмена и активации ПОЛ у больных с наличием атеросклеротического процесса.

При исследовании тромбоцитарного гемостаза у пациентов с атерогенными ДЛП в исходном состоянии отмечено повышение агрегационной активности кровяных пластинок (СИАТ, СА) и снижение их способности к дезагрегации (ИДТ) со всеми 4 индукторами по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). В группе 1 нарушения были более выраженными при АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации, в группе 2 – при использовании в качестве агониста адреналина (таблица 2), что согласуется с литературными данными. При ИБС чувствительность тромбоцитов к АДФ и адреналину может быть повышена [23] за счет нескольких механизмов: усиления перекисного гемолиза эритроцитов на фоне активации ПОЛ с выходом из эритроцитов АДФ, который создает условия для активации тромбоцитов; изменения липидного состава и вязкости плазма-

тической мембраны на фоне ДЛП и увеличения содержания в крови первичных и вторичных продуктов ПОЛ, а также нарушения внутритромбоцитарного метаболизма арахидоновой кислоты, что ведет к повышению их чувствительности к индукторам агрегации, особенно к АДФ и адреналину. При АГ важным звеном патогенеза атеросклероза является гиперкатехоламинемия. На этом фоне нарушение регуляции α - и β -адренорецепторов тромбоцитов в сторону преобладания α_2 -адренорецепторов [24,22] ведет к их активации, которая еще более усиливается при повышении уровня ХС в крови и мембранного отношения ХС / фосфолипиды (ФЛ) [22].

При корреляционном анализе были обнаружены связи между показателями тромбоцитарного гемостаза и липидного обмена: в группе 1 – между ИДТ и ХС ЛВП ($r=0,35$, $p<0,01$), СИАТ и ХС ЛВП ($r=-0,31$, $p<0,05$), СА и ХС ЛВП ($r=-0,44$, $p<0,001$), СА и КА ($r=0,35$, $p<0,01$); в группе 2 – между ИДТ и ХС ЛВП ($r=0,55$, $p<0,001$), ИДТ и КА ($r=-0,50$, $p<0,001$), СИАТ и ХС ЛВП ($r=-0,55$, $p<0,001$), СИАТ и ХС ЛНП ($r=0,36$, $p<0,01$), СА и ТГ, СА и ХС ЛОНП ($r=0,28$, $p<0,05$), СА и КА ($r=0,54$, $p<0,001$). Корреляционные связи установлены также между показателями агрегации тромбоцитов и параметрами ПОЛ: в группе 1 – между ДК и СИАТ ($r=0,48$, $p<0,001$), ДК и СА ($r=0,52$, $p<0,001$), ДК и ИДТ ($r=-0,48$, $p<0,001$), МДА и СИАТ ($r=0,80$, $p<0,001$), МДА и СА ($r=0,49$, $p<0,001$), МДА и ИДТ ($r=-0,54$, $p<0,001$), в группе 2 – между ДК и СИАТ ($r=0,70$, $p<0,001$), ДК и СА ($r=0,69$, $p<0,001$), ДК и ИДТ ($r=-0,67$, $p<0,001$), МДА и СИАТ ($r=0,62$, $p<0,001$), МДА и СА ($r=0,62$, $p<0,001$), ИДТ и МДА ($r=-0,56$, $p<0,001$).

Применение Алликора в течение 3 месяцев способствовало снижению атерогенных показателей липидного спектра крови, ДК и МДА, а также повышению ХС ЛВП у больных обеих групп, причем эти изменения были более выражены в сравнении с пациентами, находящимися на диетотерапии (таблица 1). В соответствии с рекомендациями ВНОК [1], при проведении гиполипидемической терапии необходимо стремиться к достижению целевых уровней липидных параметров крови. Однако динамика изменений атерогенных и антиатерогенных фракций липидов в группе пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза была ни-

же, чем в группе 2. В связи с этим через 3 месяца наблюдения была увеличена суточная доза Алликора у пациентов группы 1 до 600 мг/сут., а у пациентов группы 2 она осталась без изменений (300 мг/сут.). На фоне приема препарата в течение 6 мес. у пациентов 1 и 2 группы отмечалась положительная динамика изменений ЛС крови и ПОЛ. Содержание ОХС в группе 1 снизилось на 29,5% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), ТГ – на 31,2% ($p < 0,05$), ХС ЛНП – на 42,3% ($p < 0,05$), ХС ЛОНП – на 31,4% ($p < 0,05$), КА – на 46,7% ($p < 0,05$), ДК – на 28,5% ($p < 0,05$) и МДА – на 47,5% ($p < 0,05$), концентрация ХС ЛВП увеличилась на 20,15% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным состоянием. В группе 2 также отмечена положительная динамика: снижение содержания ОХС (в сравнении с исходным) на 27,6% ($p < 0,05$), ТГ и ХС ЛОНП – на 33% ($p < 0,05$), ХС ЛНП – на 46% ($p < 0,05$), КА – на 55,7% ($p < 0,05$), ДК – на 31,1% ($p < 0,05$), МДА – на 51,2% ($p < 0,05$) и повышение ХС ЛВП на 25,3% ($p < 0,05$). У больных обеих подгрупп через 6 мес. отмечено достижение целевых уровней липидов крови в отличие от пациентов, находившихся на диетотерапии. При этом в динамике изменений показателей ЛС крови между пациентами 1 и 2 групп, принимавших Алликор, выявлены отличия лишь по содержанию ХС ЛВП ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с увеличением суточной дозы препарата у пациентов группы 1. На фоне приема Алликора в течение 6 мес. у пациентов группы 1 и группы 2 снижения уровня ЛПА не отмечено. Согласно литературным данным самым эффективным методом снижения ЛПА в плазме крови является ЛПА-аферез [25]. Гиполипидемическая и антиокислительная активность Алликора, по-видимому, была обусловлена серосодержащими компонентами, входящими в его состав. Описана способность этих соединений препятствовать всасыванию ХС в кишечнике и ускорять его выведение с желчными кислотами [4], снижать синтез эстерифицированного ХС и повышать гидролиз его эфиров за счет модуляции активности внутриклеточных ферментов [8], повышать активность глутатионпероксидазы и, в итоге, снижать содержание продуктов ПОЛ [4].

Под влиянием Алликора отмечена положительная динамика изменений агрегационной функции кровяных пластинок у пациентов с атерогенными ДЛП (таблица 2). На фоне 6 мес. приема препарата было выявлено уменьшение

исходно повышенной агрегационной активности тромбоцитов. Снижение СИАТ со всеми индукторами отмечалось у больных 1 и 2 групп уже через 1 мес. лечения, однако стало достоверным у пациентов 1 группы к 6 мес. (преимущественно под влиянием АДФ и адреналина; с теми же индукторами через 6 мес. СИАТ достиг значений контрольной группы); в группе 2 – СИАТ снижался через 3 мес. приема Алликора (преимущественно при индукции адреналином), и к 6 мес. этот показатель агрегации достиг контрольных значений под влиянием всех индукторов. Замедление СА со всеми индукторами у больных группы 1 отмечено через 3 мес., в группе 2 – через 1 мес. терапии с достижением значений контрольной группы к 3 мес. Усиление ИДТ под влиянием Алликора отмечено со всеми индукторами, достоверное в группе 1 к 6 мес. терапии, в группе 2 – к 3 мес. с достижением контроля через 6 мес. при индукции агрегации адреналином. Среди пациентов, соблюдавших гиполипидемическую диету в качестве терапии, через 6 мес. в группе 1 произошло снижение СА (с адреналином) и повышение ИДТ (при индукции ее АДФ и адреналином), через 6 мес. в группе 2 – замедление агрегации с ристоцетином, адреналином и АДФ, уменьшение СИАТ с адреналином, повышение ИДТ (при индукции агрегации адреналином и АДФ). При этом динамика изменений агрегации у больных обеих подгрупп, находившихся на диетотерапии, была ниже, чем на фоне приема Алликора.

Механизм антиагрегационного действия Алликора связан с многокомпонентностью состава чеснока. Известно, что аджоен и другие биологически активные вещества чеснока угнетают скорость синтеза тромбоксана B_2 за счет подавления активности циклооксигеназы, участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты [26], при этом не оказывают влияния на синтез простаглицлина в сосудистой стенке [27]. Аденозин, один из компонентов чеснока, действуя через P_1R рецепторы тромбоцитов, стимулирует аденилатциклазу и повышает уровень цАМФ, что тормозит агрегацию тромбоцитов [22]. Снижение уровня атерогенных липопротеидов и продуктов ПОЛ в крови нормализует соотношение ХС / ФЛ в мембране тромбоцитов и снижает реактивность тромбоцитов к агонистам [22].

Таким образом, Алликор оказывает умеренное гиполипидемическое и антиокисли-

тельное действия, обладает выраженным антиагрегационным эффектом при приеме в дозе 600 мг/сут. в течение 6 мес. больными с атерогенными ДЛП (с умеренной ГХС) и клиническими проявлениями атеросклероза и в дозе 300 мг/сут. — пациентами без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием ≥ 1

ФР. Длительный прием (не менее 6 мес.) Алликора может быть рекомендован в качестве средства первичной и вторичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, с целью нормализации агрегационно-деагрегационной активности тромбоцитов и липидного обмена у пациентов с атерогенными ДЛП.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, разработанные комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 36 с.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(4): 4-10.
3. Андрианова И.В., Ионова В.Г., Демина Е.Г. и др. Использование алликора для нормализации систем фибринолиза и гемостаза у больных с хронической цереброваскулярной патологией. Клин мед 2001; 11(79): 55-8.
4. Рыженков В.Е., Макаров В.Г. Биологически активные вещества чеснока и их использование в питании человека. Вопр питания 2003; 4(72): 42-6.
5. Philips S, Harris W. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. Lipids 1993; 28: 475-7.
6. Мельчинская Е.Н., Поповцева О.Н., Громнацкий Н.И. Иммунологические аспекты алисата у больных сахарным диабетом. Бюлл эксперим биол мед 1997; 11: 595-7.
7. Neil A, Silagy C. Garlic: its cardio-protective properties. Curr Opin Lipidology 1994; 5: 6-10.
8. Орехов А.Н., Тертов В.В., Собенин И.А. и др. Прямое антиатерогенное действие чеснока. Бюлл эксперим биол мед 1996; 6: 695-7.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, разработанные комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 28 с.
10. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. Москва «Медицина» 1981; 240 с.
11. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр), разработанные комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 20 с.
12. Евдокимов А.Г., Тополянский В.Д. Болезни артерий и вен. Москва «Высшая Школа» 1999; 188 с.
13. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабор дело 1983; 3: 33-5.
14. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test *Analyst Biochem* 1978; 86: 271.
15. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-509.
16. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург «Питер» 1995; 298 с.
17. Laurell CB. Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29: 21-37.
18. Щельцина Н.В., Перова Н.В., Зыкова В.П. и др. Взаимосвязь уровня липопротеина (а) и изменений показателей гемостаза при лечении препаратом низкомолекулярного гепарина — сулодексидом. Клин фармакол тер 1997; 6(2): 72-6.
19. Born GVR. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1962; 162: 67-8.
20. Захария Е.А., Кинах М.В. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Лабор дело 1989; 1: 36-8.
21. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза (под ред. Гольдберга Е.Д.). Томск 1980; 313 с.
22. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. Санкт-Петербург 2000; 222 с.
23. Ли Е.Д., Баринов В.Г., Шафранский Ю.А. и др. Изменения плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза при немедикаментозной коррекции атерогенной дислипидемии. Кардиология 1994; 9: 44-8.
24. Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека О.С. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2005; 4(4): 21-8.
25. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; 67/68: 323-30.
26. Samson RR. Effects of dietary garlic and temporal drift on platelet aggregation (letter). *Atherosclerosis* 1982; 44: 119-20.
27. Ali M, Mohammed SY. Selective suppression of platelet thromboxane formation with sparing of vascular prostacyclin synthesis by aqueous extract of garlic in rabbits. *Prostaglandin Leukot Med* 1986; 25: 139-46.
28. Expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adult. *JAMA* 1993; 268: 3015-23.

Поступила 23/11-2006
Принята к печати 18/12-2006

*Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории дислипидопротеидемий ГНИЦ ПМ Росздрава г. Москвы и лично Н.В. Перовой и Н.В. Щельциной за неоценимую помощь в проведении исследования содержания ЛП (а) в сыворотке пациентов.