

КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОТРОМБОЗА ЛИПОФИЛЬНЫМ АНТИОКСИДАНТОМ ЛИКОПИНОМ

А.М. Олферьев, М.В. Ильина, О.В. Александрович, И.В. Парамонова,
Т.В. Иванченко, А.Б. Капитанов***

Лаборатория дислипидопротеидемий ГНИЦ Профилактической
медицины МЗ России, Москва.

*Кафедра основ организации НИР Московской Медицинской
Академии им. И.М. Сеченова, Москва

** ООО «Инвест», Москва

В слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование было включено 39 женщин с сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертонией и гиперхолестеринемией. Пациенты группы воздействия в течение 6 месяцев принимали перорально антиоксидант ликопин (30 мг в сутки), а группа сравнения – плацебо. Было показано, что увеличение концентрации ликопина в крови сопровождалось снижением интенсивности перекисного окисления липидов, которое коррелировало с уменьшением уровня факторов риска атеротромбоза: снижением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности, увеличением размера этих частиц и улучшением показателей системы гемостаза. Снижение риска развития атеротромбоза в основном обусловлено ингибированием перекисного окисления липидов липопротеидов и цитоплазматических мембран как клеток крови, так и клеток печени и эндотелия сосудов. Полученные результаты позволяют рекомендовать ликопин (в виде капсул «Томатол») как средство профилактики тромботических осложнений.

Ключевые слова: антиоксидант, атеросклероз, гемостаз, диабет, фосфолипидный бислой, каротиноиды, ликопин, липиды, липопротеид, перекисное окисление, свободный радикал, тромбоцит, холестерин, цитоплазматическая мембрана.

Blind randomized placebo-control research included 39 women with diabetes mellitus, arterial hypertension and hypercholesterolemia. Women from the experimental group were given 30 mg lycopene (composed with “Tomatol”) per day during 6 month. The second group were given placebo. During 6 month “Tomatol” intake lycopene concentration in serum increased, but the plasma cholesterol and fibrinogen levels and aggregation of thrombocytes decreased. Lowering of atherothrombosis risk associated with inhibition of lipoproteins and membranes lipids peroxidation. The results of our research make it possible to recommend “Tomatol” as an preventive medicine for the thrombotic complications.

Key words: antioxidant, atherosclerosis, hemostasis, carotenoids, cholesterol, cytoplasmic membrane, diabetes mellitus, free radical, hemostasis, lipids, lipoprotein, lycopene, peroxidation, thrombocyte.

1. Введение

Обусловленные атеросклерозом (АС) заболевания являются основной причиной высокой смертности не только среди мужчин (46%), но и женщин (старше 55 лет – 65%) (1, 21). Высокая распространенность сахарного диабета (СД) значительно увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а женщины с диабетом имеют в 3–5 раз выше риск смерти от коронарного атеросклероза (КА), чем без него

(1, 29, 31). Сегодня не вызывает сомнений, что развитие АС и СД обусловлено одними и теми же факторами риска (1, 19) и связано с нарушением транспорта веществ через мембраны клеток.

Одним из важнейших молекулярных механизмов патогенеза этих, наиболее распространенных неинфекционных заболеваний является активация свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождаемая нарушением структуры и функции

биологических мембран и мембраноподобных комплексов (3, 5, 7, 14). В процессе эволюции организмы животных и человека приобрели мощные системы защиты от повреждающего действия синглетного кислорода и свободнорадикальных соединений, как на внутриклеточном, так и на тканевом уровне (4, 7, 26). Однако, в процессе онтогенеза, особенно в ситуациях связанных с нарушениями в экологических системах и с усилением стрессорных воздействий, происходит истощение природных защитных механизмов, и свободнорадикальные процессы начинают выходить из-под контроля (24). Это и является одной из первопричин развития ряда патологических состояний. У женщин в перименопаузе усиление образования свободных радикалов во многом определяется соматическим стрессом, обусловленным гормональной дисфункцией (1, 7, 29).

Считается, что окислительная модификация липопротеидов, особенно низкой плотности (ЛНП), и их рецепторный захват макрофагами приводят к нарушению транспорта холестерина (ХС) и образованию атеросклеротических бляшек в стенках артерий (12, 17, 21, 62). У больных СД активация свободнорадикальных реакций способствует образованию еще и гликозилированных ЛНП (38, 52), также захватываемых сквенджер-рецепторами макрофагов. Развитию атеротромбоза при СД способствуют и нарушения в системе гемостаза (36, 41, 45), обусловленные изменениями функциональных свойств мембран тромбоцитов, как за счет изменения соотношения ХС и фосфолипидов в мембранах этих клеток (59, 62), так и за счет гликозилирования мембранных белков (57).

Существующие способы профилактики СД и заболеваний, обусловленных АС, направлены на снижение основных факторов риска, в том числе уровня ХС ЛНП, что достигается как изменением образа жизни и питания, так и применением гиполипидемических средств, в том числе и антиоксидантов (1). Несмотря на то, что гиполипидемический эффект таких антиоксидантов как дибунол или пробукол значительно уступает ингибиторам ГМКА-редуктазы и фибратам, они нашли применение в клинике, благодаря широкому спектру действия и отсутствием негативных последствий, характерных для большинства статинов и фибратов (2, 16, 18).

Поэтому понятны попытки создания новых более эффективных фармацевтических средств на основе природных антиоксидантов, обладающих антисклеротическим действием, применение которых являлось бы профилактикой как КА, так и осложнений СД (13, 23, 51, 60).

Среди обширного класса антиоксидантов, особое внимание уделяется природным полиизопренам - липофильным соединениям, к которым можно отнести витамины Е и Q, и все каротиноиды (4, 13, 15, 22, 28, 48). Наиболее изученными из них являются широко распространенные в природе сесквитерпен: α -токоферол и тетрагерпен: β -каротин, хотя более мощным антиоксидантом является каротиноид ликопин (lycopene), чья активность по отношению к синглетному кислороду в 2 раза выше, чем у β -каротина (8, 10). В отличие от β -каротина, ликопин ($\Psi_1\Psi$ -Carotene, $C_{40}H_{56}$) представляет собой полиизопреновую цепь без шестиатомных алициклических радикалов, не вызывает гипervитаминоза, не обладает токсическим действием, а его содержание особенно велико в арбузах, гуаве, папайе, паприке и томатах (11). В многочисленных экспериментальных работах было показано, что α -токоферол, β -каротин и ликопин (Лк) активно встраиваются в структуру липопротеидов и ингибируют ПОЛ, предотвращая их перекисную модификацию и образование атеросклеротических образований в сосудах (47, 56). Экспериментально было установлено, что Лк обладает мощным радиопротекторным действием и гиполипидемическими свойствами, и, как большинство изопреноидов, тормозит клеточную пролиферацию (8). Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования подтверждают наличие отрицательной корреляционной зависимости между потреблением ликопинсодержащих продуктов (или его концентрации в крови) с заболеваемостью коронарным АС и рядом онкологических заболеваний (32, 33, 49, 50, 54). В ранее проведенных нами исследованиях было установлено, что добавление к корму животных Лк тормозило развитие у них экспериментального АС, а при моделировании экспериментального СД-ретиноангиопатий (9, 22, 27, 43).

Таким образом, основываясь на приведенных фактах как собственных, так и многочис-

ленных зарубежных исследований, можно полагать, что биологически активные пищевые добавки или фармакологические препараты, содержащие в своей основе Лк, являются потенциальными средствами профилактики атеротромбоза и требуют внимательного изучения.

До настоящего времени не проводились рандомизированные, слепые, плацебо контролируемые исследования воздействия Лк на различные категории больных, поэтому актуальным являлось изучение действия липотропного антиоксиданта ликопина, на системы гемостаза и транспорта холестерина у больных СД 2 типа с гиперхолестеринемией и контролируемой гипертонией, с целью оценки эффективности и безопасности его применения для снижения риска атеротромбоза.

2. Материалы и методы

В слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было включено 39 женщин с естественной менопаузой, средний возраст которых составил 66.4 ± 5.1 лет. Критериями включения в исследование являлось наличие: 1) сахарного диабета II-типа (давность заболевания диабетом – 10.0 ± 7.2 лет), 2) артериальной гипертонии в анамнезе, 3) гиперхолестеринемии, при уровне ХС ЛНП ≥ 3.5 мМ, 4) отсутствие гиполипидемической терапии последние 3 месяца. Все пациенты на этом этапе исследования («-4 недели») отвечали на вопросы анкеты, в том числе по индивидуальному и семейному анамнезу, приему лекарственных препаратов и социальному статусу. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, осмотр, измерение роста и массы тела, двукратное измерение АД, ЭКГ, забор крови натощак. Все обследованные больные были ознакомлены с протоколом исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Рандомизация пациентов осуществлялась методом случайных чисел в соотношении 3:2 на группы воздействия ($n=24$) и сравнения ($n=15$). Больные на протяжении 4-х недель до назначения терапии соблюдали гиполипидемическую диету. Все больные на протяжении всего исследования продолжали получать гипогликемическую и другую симптома-

тическую терапию, назначенную до начала исследования. Через четыре недели («0») в крови всех больных определялись концентрации липидов, глюкозы, Лк, интенсивность ПОЛ, а также показатели системы гемостаза и агрегации тромбоцитов. Больные группы воздействия ($n = 24$) получали Лк по 30 мг/день в виде капсул ликопин-содержащего нутриента «Томатол» (3 раза в день после еды) в течение 6 месяцев. Больные второй группы ($n = 15$) получали плацебо в такой же дозировке, а после окончания этого цикла они начинали получать Лк так же как и больные первой группы. Таким образом, численность группы воздействия составила 39 человек. Нутриент «Томатол» назначался в виде желатиновых капсул с масляным раствором Лк (10 мг), экстрагированного из плодов томатов (в соответствии с РУ 001302.Р.643.03.2000, производитель ООО «Инвест», Москва). Плацебо представляли собой капсулы идентичные по форме и цвету капсулам «Томатол», но без Лк.

Контрольные обследования больных обеих групп проводились через 4, 12 и 24 недели приема препарата, во время которых проводился забор крови натощак и врачебный осмотр.

Содержание общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ и глюкозы в сыворотке крови определяли на автоанализаторе «Aigone 200» ферментными методами с помощью комбинированных диагностических наборов фирмы «Bioson», Германия (30, 35, 46, 55).

В цитратной плазме крови с помощью диагностических наборов реактивов НПО «РЕНАМ» определяли показатели системы гемостаза, а именно:

протромбиновое время (ПТВ) - по времени свертывания плазмы после добавления тромбопластина и Ca^{2+} (40). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) - по времени свертывания плазмы после добавления CaCl_2 , в присутствии активатора контактной фазы и фосфолипидов (6). Концентрацию фибриногена (ФГ) - по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разбавленной (1:10) плазме крови (39). Фибринолитическую активность (ФА) (XII-а зависимый фибринолиз) определяли по ускорению лизиса эуглобулинов, по-

сле добавления каолина к обедненной тромбоцитами плазмы (6).

Скорость и интенсивность агрегации тромбоцитов определяли на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов модель 220LO, с использованием в качестве индуктора 1 мкмоль/л и 2 мкмоль/л АДФ (34).

Стандартизацию и контроль качества клинико-биохимических исследований проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

До и спустя 4 недели приема Лк у части пациентов группы вмешательства контролировали субфракционный спектр ЛНП сыворотки крови методом градиентного (3-12%) электрофореза в полиакриламидном геле (53) на пластинках ICN Pharmaceuticals, Inc.

Для определения концентрации Лк использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ). Измерение концентрации Лк проводили при длине волны 460 нм на проточном UV-VIS детекторе ВТ 8200 «Biotronik», с использованием мембранного дегазатора ERC-3511 «ERMA», после его экстракции из сыворотки крови диэтиловым эфиром в соотношении 1:10 (по объему), с последующим упариванием в роторном испарителе и разделением на колонке Диасорб 130 C16T (250x4 мм). В качестве элюента применяли смесь ацетонитрил: метанол:тетрагидрофуран в соотношении 15:7:3 (по объему). Количественный расчет проводился с использованием программы «Winpeak».

По реакции с тиобарбитуровой кислотой активных продуктов (ТБК-АП) ПОЛ оценивали его интенсивность в сыворотках крови, определяемой спектрофотометрически при 532 нм на спектрофотометре 6405 UV/VIS «JenWay» (58).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Mann-Whitney и парного критерия Wilcoxon программы STATISTICA. Результаты представлены в виде $M \pm S.D.$

3. Результаты исследования

Средние значения основных антропометрических и физиологических показателей больных

обеих групп не различались. Исключение составила концентрация ФГ, которая у больных группы воздействия оказалась выше, чем в группе сравнения. Следует отметить, что исходная фибринолитическая активность (ФА) наших пациенток была низкой, т.к. среднее время фибринолиза (11.2 ± 3.6 мин) было достаточно высоким и приближалось к максимальному значению границы клинической нормы ФА (5.0 - 12.0 мин). Соблюдение пациентами диетологических рекомендаций в период, предшествующий основному этапу исследования, не привело к существенным изменениям в уровнях глюкозы, основных липидных и других клинико-биохимических показателей в крови, что, скорее всего, определяется стационарностью их диетического режима, связанного с основным заболеванием (табл. 1 и 2).

Представленные в табл. 1 и 2 результаты позволяют сделать заключение о недостатке каротиноидов в рационе обследованных больных, ибо средняя концентрация Лк в крови составляла 0.19 ± 0.06 мкмоль/л, что значительно ниже, чем в случайной выборке москвичей - 0.37 ± 0.03 мкмоль/л (50). Подобный низкий уровень Лк в крови отмечался у больных диабетом (44) и в популяциях с высокой распространенностью коронарного атеросклероза (32, 54). Наличие у наших больных достаточно высокой концентрации ТБК-АП в крови (14.5 ± 4.7 мкмоль/л), скорее всего, обусловлено интенсивностью перекисных процессов у женщин, проживающих в столичном мегаполисе и имеющих указанные патологии (37, 38), а так же «слабостью» систем антиокислительной защиты, и, в том числе, невысоким содержанием Лк.

Поскольку у больных контрольной группы по истечении 12 недель приема плацебо не были выявлены достоверные изменения изучаемых показателей (табл. 1), дальнейшее назначение плацебо было отменено по этическим соображениям, и им была назначена терапия «Томатолом», в таких же дозах, как и в первой группе.

Как следует из результатов представленных в табл. 2, ежедневный прием 30 мг Лк приводил практически к двукратному увеличению его концентрации в крови и к достоверному снижению уровня общего ХС на 7.1% через 4 недели

терапии. В дальнейшем увеличение концентрации Лк в крови замедлялось, однако снижение концентрации ХС сыворотки достоверно продолжалось в течение первых трех месяцев. Снижение уровня ХС происходило за счет снижения уровня ХС ЛНП на 8.9% через 4 недели и на 14.2% спустя 12 недель. В последующие 12 недель концентрации в крови как общего ХС, так и ХС ЛНП достоверно не изменялись, но были ниже их исходного уровня. Концентрация

Лк в этот период не увеличивалась. Концентрация ТБК-АП в сыворотке снизилась за первые 4 недели исследования на треть, и к завершению исследования составляла менее 43% от исходного уровня. Мы не выявили каких-либо достоверных изменений ни в концентрации ТГ, ни в концентрации ХС ЛВП в крови обследованных пациенток. В то же время показатель атерогенности системы транспорта липидов в крови – отношение ХС ЛНП к ХС

Таблица 1. Средние концентрации Лк, ТБК-АП, глюкозы, показателей холестерина-транспортной и свертывающей систем крови больных женщин при приеме плацебо.

Параметры	Сроки исследования (недели)			
	-4	0	4	12
Количество	15	15	15	15
ХС общий (ммоль/л)	6.51 ± 0.72	6.42 ± 0.89	6.43 ± 1.42	6.36 ± 1.21
ТГ (ммоль/л)	1.83 ± 0.98	1.76 ± 1.16	1.85 ± 1.21	1.86 ± 1.16
ХС ЛНП (ммоль/л)	4.49 ± 0.67	4.49 ± 0.66	4.50 ± 1.09	4.40 ± 0.88
ХС ЛВП (ммоль/л)	1.19 ± 0.23	1.13 ± 0.23	1.09 ± 0,20	1.12 ± 0.22
ХСЛНП/ХСЛВП	3.97 ± 1.18	4.18 ± 1.19	4.35 ± 1.59	4.15 ± 1.39
Ликопин (мкмоль/л)	0.19 ± 0.08	0.20 ± 0.10	0.19 ± 0.12	0.19 ± 0.11
ТБК-АП (мкмоль/л)	14.0 ± 3.9	14.1 ± 4.1	15.1 ± 5.5	14.8 ± 5.2
Глюкоза (ммоль/л)	9.4 ± 2.7	9.3 ± 2.3	9.1 ± 2.8	9.4 ± 3.0
ПТВ (сек)	-	14,5 ± 1,6	14,5 ± 1,6	14,8 ± 1,9
АЧТВ (сек)	-	31,9 ± 3,1	31,4 ± 3,3	31,0 ± 3,9
ФГ (г/л)	-	2,55 ± 0,42	2,59 ± 0,53	2,55 ± 0,59
ФА (мин)	-	12,1 ± 5,8	12,6 ± 6,4	12,2 ± 6,5

*Достоверность различий по парному критерию Wilcoxon по отношению к точке «0» *p < 0.05, **p < 0.01,*

Таблица 2. Средние концентрации Лк, ТБК-АП, глюкозы, показателей холестерина-транспортной и свертывающей систем крови больных женщин при приеме «Томатола».

Показатель	Сроки исследования (недели)				
	-4	0	4	12	24
Количество	39	39	38	33	29
ХС общий (ммоль/л)	6.54 ± 0.86	6.36 ± 1.08	5.91 ± 1.04*	5.72 ± 0.92**	5.80 ± 0.66*
ТГ (ммоль/л)	1.95 ± 0.85	1.84 ± 0.88	1.75 ± 1.04	1.70 ± 0.68	1.71 ± 0.59
ХС ЛНП (ммоль/л)	4.46 ± 0.80	4.37 ± 0.90	3.98 ± 0.85*	3.75 ± 0.78**	3.86 ± 0.59*
ХС ЛВП (ммоль/л)	1.14 ± 0.25	1.16 ± 0.26	1.13 ± 0.23	1.19 ± 0.23	1.17 ± 0.22
ХС ЛНП/ХС ЛВП	4.09 ± 1.21	3.98 ± 1.23	3.64 ± 1.03*	3.15 ± 0.84**	3.39 ± 0.96*
Ликопин (мкмоль/л)	0.19 ± 0.07	0.18 ± 0.09	0.37 ± 0.18**	0.38 ± 0.17**	0.35 ± 0.10**
ТБК-АП (мкмоль/л)	14.2 ± 4.5	14.5 ± 4.7	10.6 ± 4.1**	8.1 ± 2.6**	6.2 ± 1.6**
Глюкоза (ммоль/л)	9.3 ± 2.6	9.4 ± 3.0	8.5 ± 2.2	8.5 ± 2.7	9.5 ± 3.1
ПТВ (сек)	-	14,9 ± 1,4	14,50 ± 1,21	14,39 ± 1,29	14,88 ± 0,94
АЧТВ (сек)	-	33,1 ± 3,3	32,6 ± 3,3	33,7 ± 3,5	33,4 ± 3,0
ФГ (г/л)	-	3,20 ± 0,70	3,07 ± 0,99*	2,78 ± 1,00*	2,84 ± 0,69**
ФА (мин)	-	11,2 ± 3,6	10,4 ± 3,3	10,1 ± 3,4*	9,3 ± 2,9**

*Достоверность различий по парному критерию Wilcoxon по отношению к точке «0» *p < 0.05, **p < 0.01,*

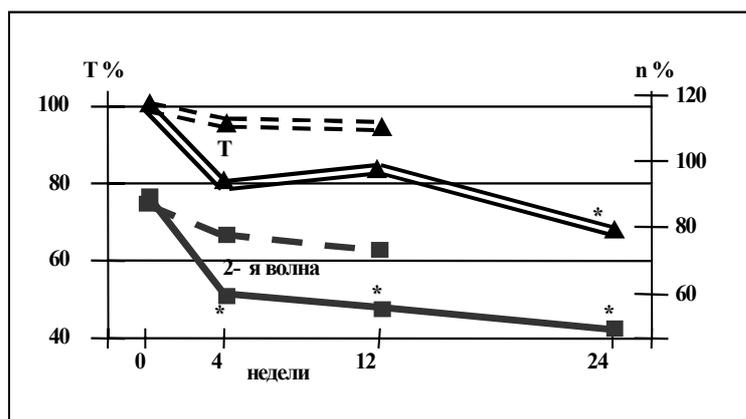


Рис. 1. Изменения величин максимума светопропускания (4) и % случаев второй волны (!) АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов группы вмешательства (—) и контрольной группы (---).

По оси абсцисс – сроки наблюдения (недели)

По левой оси ординат – светопропускание в %

По правой оси ординат – количество случаев второй волны агрегации в % от общего количества.

ЛВП – уменьшался на 21% к концу 12-й недели эксперимента. Результаты представленные в табл. 2 свидетельствуют о том, что увеличение концентрации Лк в сыворотке крови в два раза приводило к достоверному снижению уровня ФГ на 13% и повышение ФА (уменьшение времени фибринолиза) на 9.8% на 12 неделе терапии «Томатолом». В последующие 12 недель уровень ФГ оставался практически неизменным, а ФА повысилась на 17% по сравнению с исходной активностью. Достоверных изменений со стороны ПТВ и АЧТВ не отмечалось.

Анализ полученных результатов показал, что снижение концентрации ХС ЛНП и ФГ в крови коррелировало со снижением концентрации ТБК-АП ($r=0.30$, $p<0.05$ и $r=0.21$, $p<0.05$, соответственно), но не с накоплением Лк. Однако, снижение концентрации ТБК-АП в сыворотке крови коррелировало с увеличением концентрации исследуемого антиоксиданта ($r= -0.51$, $p<0.05$).

В отличие от пациенток группы сравнения у 40% больных группы вмешательства уже через 4 недели приема Лк исчезала 2-я волна агрегации тромбоцитов, а к 24 неделе она выявлялась только у половины пациенток (Рис. 1). К этому же времени, достоверно снизился и максимальный процент светопропускания - на 32% (с $22\pm 16\%$ до $15\pm 9\%$, $p<0.05$, при концентрации индуктора 1.0 мкмоль/л). Уменьшение количе-

ства случаев обнаружения 2-й волны агрегации коррелировало с увеличением концентрации Лк ($r= -0.43$, $p<0.05$) и снижением концентрации ТБК-АП ($r= 0.26$, $p<0.05$), тогда как величина максимального процента светопропускания коррелировала только с изменением концентрации Лк ($r=-0.26$, $p<0.05$).

Полученные результаты позволяют предполагать, что транспортируемый ЛНП Лк (43) способен уменьшать степень атерогенности системы транспорта липидов в крови, вероятно, за счет уменьшения ПОЛ в этих частицах (28, 33), нормализации (увеличения) экскреции ХС через печень и снижения его синтеза в ней (по принципу механизма обратной связи).

Косвенным подтверждением этого предположения являются результаты исследования субфракционного спектра ЛНП. На типичной денситограмме пациента с гиперхолестеринемией видно (рис. 2), что на фоне 4-х недельного приема Лк происходило смещение главного пика ЛНП в сторону более крупных частиц. Можно предположить, что под действием антиоксиданта происходит снижение количества мелких, окисленных ЛНП и уменьшается неконтролируемый процесс их поглощения сквенджер-рецепторами макрофагов и образования пенных клеток (61), а апо-В опосредованная элиминация более крупных частиц через мембраны гепатоцитов усиливается (42). Скорее всего, этим и объясняется наличие отрицательной корреляции между концентрацией Лк в крови и распространенностью ССЗ (32, 50, 54).

Повышенное тромбообразование при СД и ССЗ во многом определяется интенсивностью свободнорадикальных процессов, которые с одной стороны изменяют физико-химические свойства цитоплазматических мембран (7), увеличивая внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} и активируя фосфолипазу A_2 (7, 20), которая, в свою очередь, индуцирует образование мощнейшего стимулятора агрегации тромбоцитов - тромбоксана A_2 . С другой стороны, накоп-

ление окисленных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) из-за ферментативного распада липопероксидов, сопровождается ингибированием простаглицинсинтетазы и, как следствие, увеличением того же тромбоксана A_2 (16). Терапия липофильным антиоксидантом, защищающим от перекисного повреждения гидрофобные зоны не только липопротеидов, но и двойного фосфолипидного слоя биомембран, вероятно приводила к уменьшению образования тромбоксана A_2 и за счет этого влияла на агрегацию тромбоцитов.

Снижение уровня ФГ у пациенток, принимавших Лк-содержащую пищевую добавку, могло быть связано со снижением уровня ХС ЛНП (44). Кроме того, снижению уровня ФГ у исследованных больных могла способствовать стабилизация клеточных мембран Лк, ибо при перекисном повреждении мембран из клеток выходят наружу отрицательно заряженные фосфолипиды, способные активировать каскад реакций гемостаза и усиливающих синтез ФГ (25). Таким образом, можно предположить, что полученное нами в ходе 6-месячной терапии

ликопин-содержащим препаратом снижение интенсивности ПОЛ уменьшало активность гемокоагуляции, вероятно, за счет стабилизации мембран клеток эндотелия сосудов и тромбоцитов.

Наибольшая эффективность действия «Томатола» на выбранных нами больных достигалась на 12 неделе приема препарата, а в последующие три месяца отмечалась, по крайней мере, стабилизация, если не уменьшение воздействия. Скорее всего, это объясняется ослаблением контроля пациентами за режимом питания и образом жизни, в связи с улучшением самочувствия и увеличения активности, соответственно на 9%, $p = 0.009$ и 4%, $p = 0.019$ по результатам психофизиологического тестирования. Повышение активности пожилых пациенток на фоне потребления Лк могло быть обусловлено усилением энергетических (митохондриальных) процессов, проходящих с участием убихиноновых коэнзимов (CoQ_{10}). Увеличение концентрации Лк в крови, с одной стороны, могло уменьшать расходование CoQ_{10} на дезактивацию липидных перекисей в ЛНП (15), а с другой – являться донором полиизопреновой структуры для формирования молекул переносчиков электронов, так как Лк по своему химическому строению близок к боковой изопреноидной цепи этих коэнзимов.

У выбранной нами группы больных постменопаузальных женщин, в условиях повышенной интенсивности ПОЛ (СД 2 типа, атеросклероз), дефицита эстрогенов и, как оказалось, каротиноидов, введение в организм антиоксиданта Лк приводило к уменьшению ПОЛ, стабилизации системы транспорта липидов и нормализации свертывающей системы крови. Отсутствие отрицательной динамики клинико-диагностических показателей у больных группы воздействия позволяет считать применение Лк для профилактики КА и осложнений СД оправданным и безопасным. Немаловажным является и возможность перорального введения Лк в организм в виде капсул с его концентрированным масляным раствором («Томатол»), обеспечивающего его эффективное всасывание в кишечнике без применения экзогенных детергентов.

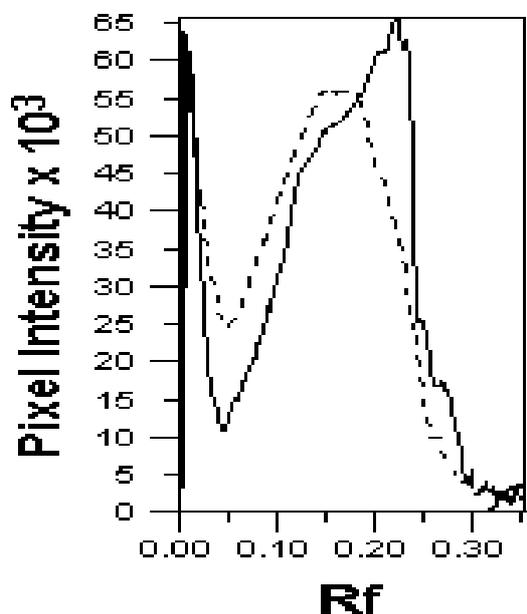


Рис. 2. Совмещенные денситограммы электрофоретического анализа сыворотки крови пациента с гиперхолестеринемией до (—) и спустя 4 недели (- - -) приема «Томатола».

По оси абсцисс – Rf (относительное расстояние от старта).

По оси ординат – Интенсивность окраски в относительных единицах.

Литература

1. Аронов Д.М. В кн: Лечение и профилактика атеросклероза. М., Издательство «Триада-Х», 2000, С. 9-18, 367-373.
2. Барсель В.А., Корочкин И.М., Архипова Г.В. и др. Коррекция некоторых биохимических нарушений липидного обмена у больных атеросклерозом с помощью антиоксиданта дибунола. Изв. АН СССР. Сер. Биол. 1988, 1: 75-85.
3. Бобырев В.Н. Свободнорадикальное окисление в патогенезе заболеваний, сопряженных со старением. Патолофизиология. 1989, 5: 90-94.
4. Бурлакова ЕБ. Биоантиоксиданты: новые идеи и повторение пройденного. Биоантиоксидант. Тюмень. Издательство Тюменского Гос. Университета. 1997, с. 3-4.
5. Владимиров ЮА, Азизова ОА, Деев АИ. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. М. 1991, 29: 1-249.
6. Еремин Г.Ф., Архипов А.П. В кн: «Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии.» - М. 1982, с. 129-132.
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. В кн: Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М. МАИК «Наука/Интерпериодика». 2001. с. 35, с. 118-175.
8. Капитанов А.Б., Пименов А.М. Каротиноиды как антиоксидантные модуляторы клеточного метаболизма. Успехи совр. Биологии. 1996, 116 (вып.2): 179-193.
9. Капитанов А.Б., Олферьев А.М., Пименов А.М., Нестерова О.А., Сергиенко В.И. Действие антиоксиданта ликопина на развитие экспериментального атеросклероза у кроликов. Кардиология. 1997, 37(9): 63-67.
10. Клебанов ГИ, Капитанов АБ, Теселкин ЮО, и соавт. Антиокислительные свойства ликопина. Биологические мембраны. 1998, 15(2): 227-237.
11. Клебанов ГИ, Олферьев АМ, Ильина МВ, и соавт. Томатол – новая пищевая добавка антиоксидантного действия. Medicina Aлуэга, 2001, 5: 13-15.
12. Климов А.Н. В кн: Дислипидопротеидемии и ишемическая болезнь сердца. Под ред. Чазова Е.И. и Климова А.Н. М. Медицина. 1980.
13. Княжев В.А., Суханов Б.П., Тутельян В.А. В кн: Правильное питание. Биодобавки, которые вам необходимы. М. ГЭОТАР Медицина, 1998.
14. Ланкин В.З., Вихерт А.М. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза. Архив патологии. 1989, 51(1): 80-84.
15. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминная В.И. и др. Интенсификация *in vivo* свободнорадикального окисления ЛНП в плазме крови больных ИБС при терапии ингибиторами НМГ-Со-А-редуктазы правостатином и подавление липоперексидации убихиноном Q₁₀. Бул. Эксп. Биол. и мед. 2000, 129(2): 176-179.
16. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Москва – 2000. с. 31-35.
17. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. В кн: Холестериноз. М. Медицина. 1983.
18. Лякишев А.А., Лупанов В.П., Смирнов Л.Д. Гиполипидемический препарат – пробукол (механизмы действия, гиполипидемические эффекты и клинические исследования). Обзор. Хим. фарм. журн. 1995, 29(10): 3-8.
19. Мамедов М.Н., Ратникова Л.А., Олферьев А.М., Бритов А.Н., Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Взаимосвязь инсулинорезистентности с артериальной гипертонией. Кремлевская медицина. 1999, 2: 31-33.
20. Музыкантов В.Р., Пучнина-Артюшенко Е.А., Чекнева Е.В., Войно-Яснецкая Т.А. Перекись водорода в субтоксических концентрациях активирует фосфоинозитидный обмен в эндотелиальных клетках человека. Биологические мембраны. 1992, 9(2): 133.
21. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002, 1: 5-9.
22. Олферьев А.М., Капитанов А.Б., Нестерова О.А., Пименов А.М., Сергиенко В.И. Влияние томатол на развитие экспериментального холестериноза у крыс. Вopr. Биол., мед. и фарм. химии. 1999, 2: 48-52.
23. Орехов АН, Пивоварова ЕМ. Поиск антисклеротических лекарств прямого действия. Ангиология и сосудистая хирургия. 1995, 3: 126-135.
24. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Наука. 1983.
25. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. В кн: Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва 1999. с.38
26. Панченко Л.Ф., Герасимов А.М., Антоненков В.Д. В кн: Роль пероксисом в патологии клетки. М. Медицина. 1981.
27. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Кузнецова Т.П., Давыдова Н.Г., Олферьев А.М., Кост О.А., Никольская И.И., Капитанов А.Б. Экспериментальное обоснование использования ликопинсодержащего препарата «Томатол» в комплексном лечении диабетической ретинопатии. Вестн. Офтальмологии. 2000, 116(5): 31-34.
28. Agarwal S., Rao A.V. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. Lipids. 1998, 33(10): 981-984.
29. Albert C. Sex differences in cardiac arrest survivors. Circulation. 1996, 93: 1170-1176.
30. Assman G., Schriewer H., Schmitz G., Hagele E-O: Quantification of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/MgCl₂. Clin. Chem., 1983, 29(12): 2026-2030.
31. Barret-Connor E, Cohn BF, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for

- fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. // JAMA 1991, 265: 627-631.
32. Bobok M., Hense H.W., Kark J., Kuch B., Vojtisek P., Sinnreich R., Gostomzyk J., Bui M., Von Eskardstein A., Junker R., Fobker M., Schulte H., Assman G., Marmot M. An ecological study of determinants of coronary heart disease rates: a comparison of Czech, Bavarian and Israeli men. *Int. J. Epidemiol.* 1999, 28(3): 437-444.
 33. Bohm V., Bitsch R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status and antioxidant capacity of human plasma. *Evr. J. Nutr.* 1999, 38(3): 118-125.
 34. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J. Physiol. (Lond)*, 1962, 162: 67-68
 35. Bucolo G., David H.: Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin. Chem.* 1973, 19: 476-482.
 36. Cannassi F, Morale M, Puccetti R: Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res.* 1992, 67:643-654.
 37. Ceriello A., Giugliano D., Quatraro A., Lefebvre P.J. Antioxidants show an anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin. Sci.* 1991, 81: 739-742.
 38. Ceriello A., Giugliano D., Quatraro A et al. Metabolic control may influence the increased superoxid anion generation in diabetic serum. *Diabetic Med.* 1991, 8: 540-542.
 39. Clauss A. Gerinnings-physiologische schnellmetode zur bestimmungdes fibrinogens. *Asta Haematol.* 1957,17: 237-246.
 40. Eckman M.H., Levine H.G. Effect of laboratory variation in the protrombin time ratio on the results of oral anticoagulant therapy. *N Engl. J. Med.* 1993, 329: 696-702.
 41. Garcia Trade LJ, de la Calle H, Alava I, Navarro JL, Creight LJ, Gaffney LJ: Diabetes mellitus as an hypercoagulable state: its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Thromb Res.* 1987, 47: 533-540.
 42. Goldstein JL, Basu JA, Brown MS. Receptor-mediated endocytosis of LDL in cultured cells. *Meth. Enzymol.* 1983, 98: 241-260.
 43. Grigoriev A.V., Nesterova O.A., Olferiev A.M., Pimenov A.M., Chesnokova N.B., Kapitanov A.B., Perova N.V. Effect of tomatol on human serum lipoprotein. *Atherosclerosis.* 1997, 134(1-2): 206.
 44. Ford E.S., Will J.C., Bowman B.A., Narayan K.M. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Am. J. Epidemiol.* 1999, 15(149): 168-176.
 45. Ford I, Singh IP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE: Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabet Med.* 1991, 8: 322-329.
 46. Friedwald W.T., Levy R. I., Fredrickson D. S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972, 18: 499-502.
 47. Hodis H.N., Mack W.J., Ladree L., et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA.* 1995, 273: 1849-1854.
 48. Ingold K.O., Bowry V.W., Stocker R., Walling C. Autoxidation of lipids and antioxidation by alpha-tocopherol and ubiquinol in homogeneous solution and aqueous dispersions of lipids. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1993, 90: 45-49.
 49. Klipstein-Grobusch K., Launer L.J., Geleijnse J.M., Boling H., Hofman A., Witteman J.C. Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam study. *Atherosclerosis* 2000, 148(1): 49-56.
 50. Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, Martin BC, Steck SE, Kardinaal AF, Ringstad J, Thamm M, Masaev V, Riemersma R, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Kok FJ. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study. *Am J Epidemiol.* 1997, 146(8): 618-626.
 51. Lowe C. The complete vitamin book 1994, pp 140-142.
 52. Lyons T.J. Glycation and oxidation. A role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Amer. J. Cardiol.* 1993, 71: B26-B31.
 53. Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA. Nondenaturing polyacrilamide gradient gel electrophoresis. *Meth. Enzymol.*, 1986, 128: 417-457.
 54. Rao AV. Lycopene, tomatoes, and the prevention of coronary heart disease. *J. Exp. Biol. Med.* 2002, 227(10): 908-913.
 55. Roeschlau P., Berndt E., Gruber W.: Enzymatische bestimmung des gesamtcholestrines in serum. *Z. Scand. Klin. Chem.* 1974, 12: 226-231.
 56. Romanchick J.E., Morel D.W., Harrison E.U. Distributions of carotenoids and alphatocopherol among lipoproteins do not change when human plasms is incubated in vitro. *J. Nutr.*, 1995, 125(10): 2610-2617.
 57. Sampretro T, Lenzi S, Cicchetti P: Nonenzymatic glycation of human platelet membrane proteins in vitro and in vivo. *Clin Chem.* 1986, 32: 1328-1331.
 58. Sinnhuber R.O., Yu T.C. 2-Thiobarbituric acid method for the measurement of rancidity in fishery products. *Food tech.* 1958, 12(1): 9-12.
 59. Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation.* 1987, 76: 508-514.
 60. Winocour PD, Bryszewska M, Watula C: Reduced membrane fluidity in platelets from diabetic patients. *Diabetes.* 1990, 39: 241-244.
 61. Whyne TF, Alaupovic P, Curry MD, et al. Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL-, and HDL-cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis.* 1981, 39: 411-424.
 62. Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann. Med.* 1991, 23: 561-567.