

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.127-005.4-07:[616.151.5+616.153.915]-02:615.272.4

Л.В. ЛЮТОВА, М.А. КАРАБАСОВА, Г.В. АНДРЕЕНКО,  
В.М. ПАНЧЕНКО, В.А. ИСАЕВ, С.М. СОРОКАЛЕТОВ, А.А. ЕРШОВ

**ВЛИЯНИЕ ДОКАНОЛА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗА,  
ФИБРИНОЛИЗА И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
ИСХОДНОГО УРОВНЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ высокоактивных соединений

Гиперлипидемия является важным патогенетическим фактором развития и прогрессирования атеросклероза и связанных с ним болезней сердечно-сосудистой системы, таких, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, тромбозы и тромбоэмболические осложнения. Вне зависимости от инициирующего механизма развития основного заболевания отмечена корреляция между показателями липидного спектра и систем гемостаза: уровнем триглицеридов (ТГ) и фибриногена, уровнем холестерина (ХЛ) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и фибриногена [9, 13, 14].

Нормализация липидного спектра путем применения диет и различных фармакологических средств может способствовать обратному развитию атеросклеротического процесса, что является фактором вторичной профилактики у больных ИБС с гиперлипидемией [2, 10, 12, 13].

В последние годы в качестве гиполипидемических препаратов широко используются  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и содержащие их продукты моря, оказывающие положительное действие на больных, улучшая обмен липопротеидов и липидов, способствуя ограничению всасывания ХЛ в тонком кишечнике, стимулируя синтез жирных кислот печенью. Кроме этого,  $\omega$ -3-ПНЖК тормозят синтез и секрецию гепатоцитами липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), стимулируют образование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что способствует активации обратного транспорта ХЛ [3].

Нами было выявлено положительное действие отечественной пищевой добавки доканол, содержащей в качестве основных компонентов эйкозопентаеновую и докозогексаеновую кислоты, на липидный спектр крови [8] и показатели систем гемостаза и фибринолиза [4].

Цель исследования — анализ влияния доканола на системы гемостаза и липидный спектр в зависимости от исходного уровня показателей фибринолиза (по времени лизиса сгустка эуглобулиновой фракции) у больных ИБС с гиперлипидемией.

**Методика.** Обследовали 40 человек (22 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 50 до 70 лет с клинико-инструментально установленной ИБС. Критерием отбора больных была выраженная гиперлипидемия. Из 40 пациентов 18 перенесли инфаркт миокарда, 22 имели типичные приступы стенокардии, сердечная недостаточность I-II степени была у 22 человек. Продолжительность основного заболевания варьировала от 5 до 15 лет. Все обследованные были лицами интеллектуального труда. В течение контрольного периода они находились на обычной диете и медикаментозном лечении (антикоагулянты, дезагреганты и гиполипидемические средства были исключены). Новую пищевую добавку доканол больные получали по 2 капсулы (6 г) 3 раза в день через час после еды в течение 45 дней.

Доканол представляет собой пищевое масло, обогащенное дозогексаеновой и эйкозопентаеновой кислотами, с преобладанием первой. Пищевая добавка была получена по особой технологии научно-производственным объединением "Тринита" из морских продуктов животного происхождения. До лечения и сразу после прекращения приема доканола брали кровь натощак из локтевой вены с антикоагулянтом 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1 (для определения показателей гемостаза и фибринолиза) и без него (для определения липидного спектра). Для получения плазмы кровь центрифугировали 10 мин при 2000 об/мин, сыворотки — 15 мин при 3000 об/мин. Определяли содержание ХЛ, ТГ, ЛПВП на анализаторе крови "РТ 60 Kodak Ektachem" с помощью стандартных слайдов. ХЛ ЛПНП, ХЛ ЛПОНП, ЛПВП — отношение и коэффициент атерогенности рассчитывали по известной формуле [11].

Состояние фибринолитической и свертывающей систем крови оценивали по следующим показателям: концентрации фибриногена и растворимого фибрина, времени рекальцификации и показателям  $r$ ,  $k$ ,  $ma$  тромбозластограмм, записанным на приборе "Hellige", антитромбину III, времени лизиса сгустка эуглобулинов, активности плазмينا и активатора плазминогена, а также антиактиваторной и антиплазминовой активностям [6]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием коэффициента Стьюдента.

По результатам предварительного исследования больные были разделены на 2 группы в зависимости от исходного состояния фибринолитической системы (по времени лизиса сгустка эуглобулиновой фракции). В 1-й группе время лизиса было близко к нормальному или несколько меньше его ( $161 \pm 13,18$  мин), во 2-й —  $532 \pm 78$  мин, в отдельных случаях сгусток не растворялся в течение суток. Сравнительный анализ показателей функции систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра между этими группами проводили до и после лечения.

**Результаты и обсуждение.** На рис. 1, 2 и 3 представлены основные

показатели изучаемых систем до и после применения доканола. В основе разделения пациентов на группы лежит тест времени лизиса сгустка эуглобулинов, поэтому целесообразно сначала проанализировать сходство и различие в функционировании системы фибринолиза до лечения.

Как видно из рис. 1, время лизиса сгустка эуглобулинов в 10й группе в 3,3 раза короче, чем во 2-й. Этому соответствует и более высокая активаторная (почти в 5 раз) и плазминовая (в 6 раз) активность. Менее выражены различия в ингибиторном звене: в 1-й группе активность антиактиватора ниже, чем во 2-й, на 7,62%, антиплазминов — на 4%. Базальный уровень показателей, характеризующих состояние свертывающей системы крови, в обеих группах практически одинаков. Это касается концентрации фибриногена, растворимого фибрина, а также времени рекальцификации и показателей  $r$  и  $ma$  тромбоэластограмм. В то же время показатель  $k$  заметно удлинен у пациентов 2-й группы.

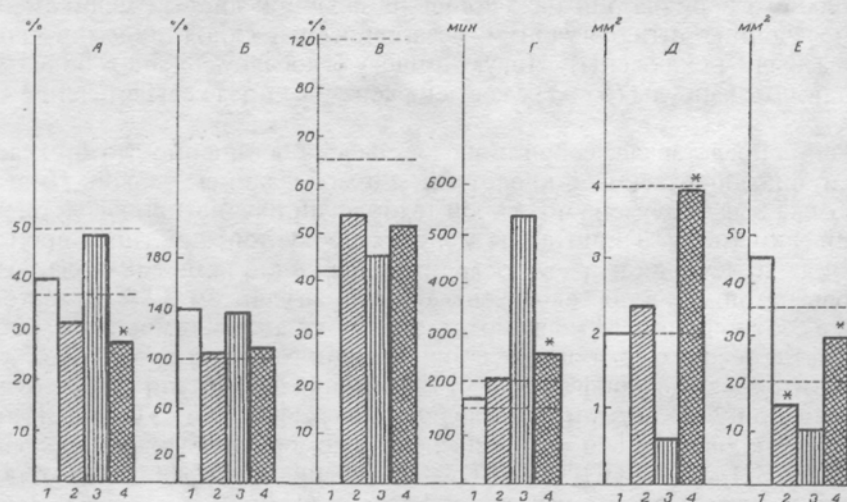


Рис. 1. Изменение активности фибринолитической системы и антитромбина III под действием доканола.

А — антиактиваторная активность, Б — антиплазминовая активность, В — антитромбин III, Г — время лизиса эуглобулинов, Д — плазмин, Е — активатор плазминогена. Здесь и на рис. 2 и 3: 1 — показатель до лечения в 1-й группе, 3 — показатель до лечения во 2-й группе, 2 — показатель после лечения в 1-й группе, 4 — показатель после лечения во 2-й группе. Звездочка — достоверность  $p < 0,001$ , штриховая линия — норма.

Липидный спектр пациентов с нормальным уровнем фибринолитической активности характеризуется тенденцией к более низкому уровню ТГ, ХЛ ЛПНП, ХЛ, значительно более высоким концентрациям ЛПВП и ЛПВП-отношению. В этой же группе индекс атерогенности почти в 4 раза ниже, чем во 2-й группе.

Сразу после прекращения 45-дневного лечения пациентов с применением доканола в крови происходят значительные изменения всех изучаемых систем в обеих группах. Дифференцированное исследование показало

телей систем по группам в зависимости от исходного уровня выявило некоторые различия. Положительное влияние доканола на состояние фибринолиза произошло только в группе с исходной депрессией фибринолиза: время лизиса эуглобулинов укоротилось почти в 2 раза, не достигая, однако, нормального уровня. Активность активатора плазминогена и плазмина в результате лечения приблизилось к норме. Снизился уровень ингибиторов фибринолиза и наметилась тенденция к увеличению содержания антитромбина III.

Диаметрально противоположный эффект наблюдали в 1-й группе: статистически незначимое удлинение времени лизиса сгустка эуглобулинов сопровождалось падением активности активатора плазминогена, практически не менялся уровень плазмина.

В обеих группах не меняются концентрации фибриногена и показатель  $r$  тромбоэластограмм. Удлинение времени рекальцификации происходило в обеих группах, но статистически значимо только во 2-й, при этом оно значительно превышало нормальные величины, а у некоторых пациентов плазма не свертывалась после добавления хлорида кальция в течение длительного времени (см. рис. 2).

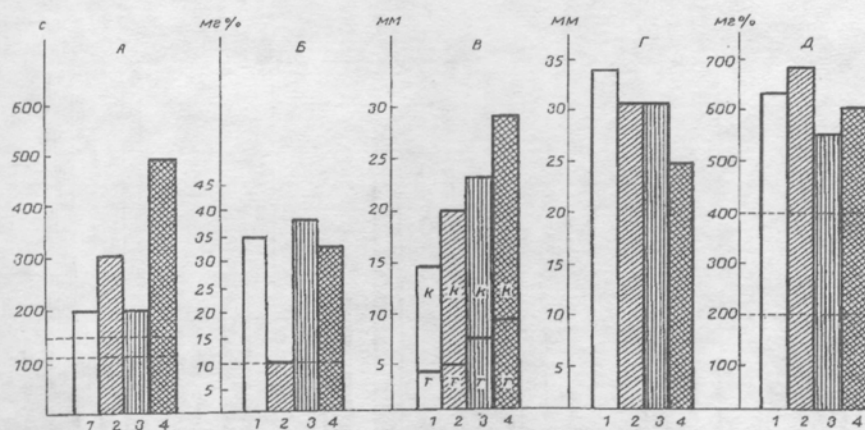


Рис. 2. Изменение активности свертывающей системы под действием доканола. А — время рекальцификации, Б — растворимый фибрин, В — показатели тромбоэластограммы  $r$  и  $k$ , Г — показатель тромбоэластограммы  $ta$ , Д — концентрация фибриногена.

Изменения показателей липидного спектра под действием доканола значительны и имеют одинаковую направленность в обеих группах. Исключение составляют общий ХЛ, уровень которого практически не менялся, что, очевидно, связано с перераспределением его между различными липидами. Отмечено высокое статистически значимое снижение уровней ТГ, ХЛ ЛПНП. Уровень ХЛ ЛПОНП снижался с  $1,46 \pm 0,32$  до  $0,65 \pm 0,1$  ммоль/л в 1-й группе и с  $1,32 \pm 0,2$  до  $0,89 \pm 0,14$  во 2-й. Отмечалось значительное падение коэффициента атерогенности, повышение ЛПВП. Соотношение этих показателей до и после лечения в обеих группах одинаково, однако, учитывая разный исходный уровень, можно заме-

тить, что в 1-й группе показатели липидного спектра после лечения более сопоставимы с нормальными величинами, чем во 2-й (см. рис. 3).

Таким образом, анализ показателей систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра крови у 2 групп больных ИБС с гиперлипидемией, отличающихся по времени лизиса сгустка эуглобулинов, позволил связать эту разницу с активностью активатора плазминогена и плазмина, т.е. активаторного звена системы. Ингибиторное звено, представленное в наших исследованиях антиактиватором и антиплазминами, не имеет межгрупповых различий и по активности превышает норму. Важно отметить, что в группу с депрессией фибринолиза входит около 68% обследованных больных, что подтверждает существующее мнение о дисфункции системы фибринолиза у больных ИБС с хроническим ее течением по сравнению как с донорами, так и с пациентами с впервые возникшей стенокардией, т.е. в самом начале проявления ИБС. В последнем случае у пациентов выявляются лишь незначительные нарушения со стороны систем гемостаза и фибринолиза, выражающиеся в основном усилении антиактиваторной активности и повышении уровня фибриногена при нормальной активности активаторного звена и сохраненных резервах активатора плазминогена [7].

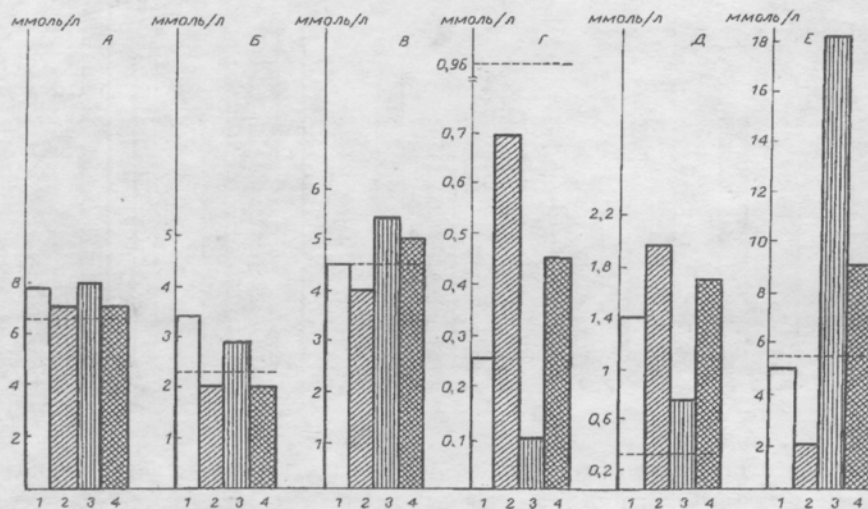


Рис. 3. Изменение липидного спектра под действием доконола.

А — ХЛ, Б — ТГ, В — ХЛ ЛПНП, Г — ЛПВП, Д — ЛПВП-отношение, Е — индекс атерогенности.

Нарушения свертывающей системы крови у пациентов обеих групп одинаковы и характеризуются повышенным уровнем фибриногена, растворимого фибрина и замедлением образования фибринового сгустка, что, несомненно, является защитной реакцией на имеющуюся в организме патологию сердечно-сосудистой системы и связанную с ней опасность тромбообразования. Выявленная у больных гиперлипидемия имеет более

высокую степень у больных с депрессией фибринолитической системы, особенно высок у них индекс атерогенности. Следовательно, наибольшие различия между группами в активности активатора плазминогена, плазмина и ЛПВП свидетельствуют о сохранных защитных реакциях у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й.

Пациенты двух групп были проанализированы по их клиническому состоянию. Особых различий не обнаружили. В 1-й группе 40% больных имели в анамнезе инфаркт миокарда, во 2-й — 50%. По типам гиперлипидемии больные были распределены следующим образом: в 1-й группе тип IIa был у 14,3%, IIb — у 21%, IV — у 21%, во 2-й — у 18,22 и 11% соответственно. Лечение доканолом вызывало неоднозначную реакцию фибринолитической системы у пациентов двух групп, что подтверждает наши прежние результаты о роли исходного уровня системы в реакциях организма на воздействие [1]. Повышение фибринолитической активности за счет активации плазмина и увеличения активности активатора плазминогена до нормы происходило только во 2-й группе с исходной депрессией фибринолиза, в 1-й группе наблюдалась обратная реакция.

Имеющиеся сообщения о подобном феномене со стороны других функциональных систем организма позволяют рассматривать обнаруженный эффект как общебиологическое явление.

Изменения свертывающей активности крови и липидного спектра однонаправленны и позитивны в обеих группах, но более выражены во 2-й. Сохранение в обеих группах высокой концентрации фибриногена и после проведенного лечения свидетельствует о глубоких нарушениях в организме больного и о трудности полной коррекции патологических процессов. На основании наших предыдущих исследований можно предположить, что повышение уровня фибриногена может быть связано с выделением в кровоток интерлейкина-1, которое имеет место при данной патологии [5]. Если это так, то ожидать нормализацию фибриногена можно только после полной регрессии атеросклеротического процесса. Возможно, более длительное применение доканола наряду с другими терапевтическими мероприятиями будет этому способствовать.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют сделать вывод о целесообразности назначения доканола пациентам, страдающим ИБС с гиперлипидемией, и в первую очередь тем, у которых выявлена депрессия фибринолитической системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Г.В., Лютова Л.В., Карабасова М.А. и др. // Физиол. журн. — 1983. — № 3. — С. 38-44.
2. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Васягин А.И. // Кардиология. — 1993. — № 4. — С. 13-16.
3. Влияние эйкозаноидов на состав крови и рекомендации по его применению // Под ред. А.Л.Верткина. — М., 1993.
4. Карабасова М.А., Исаев В.А., Панченко В.М. и др. // Вестн. Моск. ун-та. — 1995. — Сер. Биология. — № 4. — С. 3-7.
5. Лютова Л.В., Андреев Г.В., Карабасова М.А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 4. — С. 75-78.
6. Методы исследования фибринолитической системы крови // Под ред. Г.В.Андреева. — М., 1981.
7. Панченко Е.П., Лютова Л.В., Карасев А.В. и др. // Кардиология. — 1988. — № 5. — С. 64-69.
8. Панченко В.М., Ершов А.А., Сороколетов С.М. и др. // Вестн. Моск. ун-та. — 1995. — Сер. Биология. — № 3. — С. 40-46.

9. Пыж М.В., Грацианский Н.А., Арешев Г.П., Кулакова С.И. // Кардиология. — 1993. — № 5. — С. 21-26.\*
10. Репин В.С. // Успехи соврем. биол. — 1990. — Т. 109, № 1. — С. 120-129.
11. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. — 1993.
12. Brown G., Albers J.J., Fisher L.D. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 19. — P. 1289-1298.
13. Davidson D.M. Preventive Cardiology. — Baltimore, 1991. — P. 300.
14. Lee A.T., Smith W.C.S., Lowe G.D., Tusstall-Pedoe H. // J. clin. Epidemiol. — 1990. — Vol. 43, N 9. — P. 913-919.

Поступила 07.04.94

# EFFECT OF DOCANOL ON THE HEMOSTATIC AND FIBRINOLYTIC SYSTEMS AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN RELATION TO BASELINE FIBRINOLYTIC ACTIVITY

*L. V. Lyutova, M. A. Karabasova, G. V. Andreyenko, V. M. Panchenko, V. A. Isayeva, S. M. Sorokoletova, A. A. Yershova*

Biology Department, M. V. Lomonosov Moscow State University

Forty patients with coronary heart disease (CHD) concurrent with hyperlipidemia were divided into 2 groups according to the baseline fibrinolytic activity. The group with the depressed fibrinolytic system displayed the highest atherogenicity index and levels of cholesterol, low and very low density lipoprotein cholesterol and half levels of high density lipoproteins. After 45-day ingestion of docanol, a new Russian food additive containing docosahexanoic and eicosapentaenoic acids there were positive changes in the lipid spectrum in the both groups. The fibrinolytic changes were heterodirectional: activator and plasminic activities increased in the group of fibrinolytic depression while in the group of baseline normal fibrinolysis the activity of plasminogen activator fell.