

УДК 616.13-004.6-092.9:[612.275.1:576.385.344]

**АДАПТАЦИЯ К ВЫСОКОГОРНОЙ ГИПОКСИИ КАК СТИМУЛЯЦИЯ
ЛИПОПРОТЕИНОВОГО И МАКРОФАГАЛЬНОГО ОТТОКА ХОЛЕСТЕРИНА
ИЗ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ**

К.А. Айтбаев, Э.С. Майназарова, Т.М. Мураталиев

Приводятся результаты исследований по использованию горноклиматической тренировки в качестве метода немедикаментозной профилактики и лечения больных коронарной болезнью сердца и дислипидемиями. Показано, что горноклиматическая тренировка стимулирует не только липопротеиновый, но и макрофагальный отток холестерина из тканей. Отмечена высокая эффективность данного метода, а также перспективность его использования в кардиологии.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца; дислипидемия; липопротеины высокой плотности; обратный транспорт холестерина; горноклиматическая тренировка.

**ADAPTATION TO HIGH-ALTITUDE HYPOXIA STIMULATES
LIPOPROTEIN AND MACROPHAGE CHOLESTEROL EFFLUX
FROM THE ARTERIAL WALL**

K.A. Aitbaev, E.S. Mainasarova, T.M. Murataliev

The results of studies of the use of mountain climate training as a method of non-pharmacological prevention and treatment of patients with coronary heart disease and dyslipidemia are presented. It is shown that mountain climate training stimulates not only the lipoprotein, but also macrophage cholesterol efflux from tissues. It is concluded that the efficiency of this method is high and its use in cardiology is perspective.

Keywords: coronary heart disease; dyslipidemia; high density lipoproteins; reverse cholesterol transport; mountain climate training.

Наиболее известная липидная концепция патогенеза рассматривает атеросклероз как нарушение баланса между притоком холестерина (ХС) в ткани и его оттоком. Приток ХС в ткани, согласно данной концепции, осуществляют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), а отток – липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Следовательно, при атеросклерозе соотношение указанных липопротеинов, в большинстве случаев, бывает сдвинутым в сторону относительного снижения в крови уровня ЛПВП и повышения – ЛПНП.

Липидкорректирующая терапия при атеросклерозе, до последнего времени, была направлена, в основном, на уменьшение притока ХС в клетку, а следовательно, на снижение уровня ХС ЛПНП. И хотя созданные в этом направлении фармпрепараты обладают высокой эффективностью (например, препарат розувастатин из класса статинов способен снижать уровень ХС ЛПНП до 63 %, а миромерсен из класса ингибиторов секреции апо

В-100 – до целевого уровня, т. е. ниже 90 мг/дл), тем не менее, остаточный риск при лечении ими остается довольно высоким и составляет 60–70 %. Другими словами, на сегодняшний день снижение уровня ХС ЛПНП у больных коронарной болезнью сердца (КБС) даже до самых малых значений во многих случаях не дает желаемого терапевтического эффекта. В этой связи исследователи начинают фокусировать свое внимание на разработке препаратов, стимулирующих отток ХС из тканей, т. е. повышающих уровень в крови ЛПВП.

Следует отметить, что на сегодня такие лекарственные препараты, эффективно повышающие уровень ХС ЛПВП, уже созданы (например, ингибиторы активности белка, переносящего эфиры ХС могут повышать уровень ХС ЛПВП при их комбинированном применении со статинами до 61 %), однако в клинической практике они не нашли применения вследствие противоречивости результатов по их клиническому испытанию, а также

выраженности побочных эффектов. Данное обстоятельство не позволяет пока рекомендовать использование ЛПВП-повышающих лекарственных средств в качестве целевой терапии при атеросклерозе. Однако применение нелекарственных методов (снижение веса, повышение физической активности, ограничение табакокурения) в достижении первичной цели – повышении уровня ХС ЛПВП – не только не возбраняется, но и является первым шагом, с которого начинается патогенетическая терапия у лиц с КБС и нарушениями липидного обмена. Учитывая это, а также тот факт, что у аборигенов высокогорья атеросклероз и коронарная болезнь сердца (КБС) встречаются относительно реже, чем у жителей долин [1, 2], кыргызстанскими исследователями изучалась возможность использования в этих целях горноклиматической тренировки. Цель настоящей статьи – подвести некоторый итог этим научным разработкам.

Как известно, хорошим показателем оценки состояния оттока ХС из тканей, а также риска развития КБС является такой параметр липидного обмена, как отношение – общий ХС/ХС ЛПВП. Так, по результатам Фремингемского исследования отношение $< 3,5$ оказалось идеальным, а риск развития КБС значительно повышался при отношении $> 4,5$ [3]. Связь данного параметра с развитием КБС подтверждена и исследованиями, выполненными в Кыргызской Республике: средний уровень отношения общий ХС/ХС ЛПВП во всех обследованных популяциях кыргызов был выше у пациентов с КБС, чем у лиц без КБС [4]. Кроме того, было показано, что население высокогорных регионов имеет очень низкие, по сравнению с жителями долинных районов, показатели как распространенности КБС (2,36 и 5,6 % у жителей высокогорья и низкогорья, соответственно; $p < 0,05$), так и отношения общий ХС/ХС ЛПВП (2,55 и 3,65 % у жителей высокогорья и низкогорья, соответственно; $p < 0,05$) [5]. Примечательно, что снижение аналогичных показателей было зарегистрировано и у жителей долин, часто мигрирующих в горные регионы [6]. Поскольку установлено, что из всех факторов среды, воздействующих на организм в условиях высокогорья (> 3000 м над ур. м.) ведущей является гипоксическая гипоксия [7], то эти данные послужили основой для того, чтобы думать о возможном благотворном влиянии ее на показатели липидного обмена, в том числе и на обратный транспорт ХС. С целью подтверждения данного предположения были проведены клинические и экспериментальные исследования.

В результате этих исследований установлено, что 30-дневное пребывание больных КБС в условиях среднегорного санатория [8] улучшает клинические

показатели и сопровождается достоверным снижением отношения общий ХС/ХС ЛПВП (6,43 и 5,32 до и после санатория, соответственно; $p < 0,05$), а экспериментальный атеросклероз у адаптированных к гипоксии животных характеризовался замедленным темпом развития и слабыми атеросклеротическими изменениями в аорте [9, 10]. Таким образом, как по данным эпидемиологических и клинических, так и экспериментальных исследований, адаптация к гипоксии усиливала обратный отток холестерина из стенок сосуда через повышение соотношения в плазме крови уровня антиатерогенных ЛПВП.

Однако ЛПВП-путь удаления ХС из тканей, как оказалось, не является единственным. Исследованиями установлено, что в оттоке холестерина из атеросклеротической бляшки могут принимать участие и мононуклеарные макрофаги. Перегруженные липидами и поэтому названные “пенистыми” клетками, они могут мигрировать из интимы сосуда обратно в кровотоки, проходя через эндотелий сосуда [11]. Хотя молекулярные механизмы этого явления еще полностью не изучены, тем не менее, исследование возможности активации клиренса моноцитов из атеросклеротической бляшки с использованием воздействия различных факторов представляет несомненный интерес в плане разработки новых и эффективных методов терапии атеросклероза. В этой связи были выполнены исследования по изучению функциональной активности мононуклеарных фагоцитов при развитии экспериментального атеросклероза в двух группах животных (крысы): 1) не адаптированных предварительно к гипоксии и 2) адаптированных предварительно к гипоксии. Результаты показали, что у адаптированных к гипоксии животных алиментарная холестеринная нагрузка приводит к активации поглотительной способности моноцитов, их кислородзависимого (нитросиний тетразолиевый тест, средний цитохимический коэффициент) и кислороднезависимого (суммарный индекс люминисценции лизосом) метаболизма по сравнению с контрольной неадаптированной к гипоксии группой [10].

В связи с тем, что моноциты периферической крови являются морфологическими предшественниками тканевых макрофагов и в значительной степени обладают их функциональными свойствами (способность к фагоцитозу и пиноцитозу, адгезия и распластывание, рецепторы на мембранах) [12], то полученные данные дают основание утверждать, что развитие экспериментального атеросклероза у адаптированных к гипоксии кроликов характеризуется усилением функциональной активности мононуклеарных фагоцитов, а следовательно, активацией их клиренса из интимы сосуда.

Таким образом, адаптация к высокогорной гипоксии, стимулирует как липопротеиновый

(через ЛПВП), так и макрофагальный пути оттока ХС из сосудистой стенки. Результаты наших исследований, в совокупности с ранее выдвинутой гипотезой о том, что низкая бактериальная загрязненность горного воздуха способствует меньшей частоте распространенности атеросклероза у жителей высокогорья [13, 14], свидетельствуют о высокой эффективности горноклиматической тренировки в качестве метода профилактики и терапии больных КБС и дислипидемиями. Преимущество данного метода, по сравнению с лекарственными, заключается не только в том, что он не дает побочных эффектов, но и в том, что позитивные сдвиги в липидном обмене, обусловленные воздействием горного климата, сохраняются в течение длительного времени [5].

Учитывая тот факт, что в кыргызской популяции среди липидных компонентов факторов риска (повышенный уровень общего ХС, повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень ХС ЛПВП) лишь низкий уровень ХС ЛПВП обнаруживает достоверную связь с развитием КБС [4], полученные результаты представляют большой интерес в плане использования данного метода как в целях профилактики и лечения больных КБС и дислипидемиями, так и оздоровления населения республики.

Горы, по мнению специалистов, в перспективе станут самым комфортным местом для проживания человека [15]. Однако уже сейчас в некоторых странах, да и в Кыргызстане, наблюдается тенденция, когда состоятельные люди предпочитают строить свои жилища поближе к горам. Поэтому, при широкой популяризации и разумном использовании горных территорий (принятие специальной государственной программы по их освоению и охране от загрязнения, привлечение отечественных и зарубежных инвесторов для строительства современных лечебных и оздоровительных учреждений международного класса), которыми очень богата Кыргызская Республика, они могли бы стать источником не только оздоровления граждан, но и поднятия экономики страны.

Литература

1. Токарь Н.И. Частота атеросклероза среди кыргызского и европейского населения по секционным данным г. Фрунзе за 1940–1957 годы / Н.И.Токарь // Советское здравоохранение Киргизии. 1959. № 6. С. 35–39.
2. Миррахимов М.М. Распространенность ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии среди горцев Тянь-Шаня и Памира / М.М. Миррахимов, Т.С. Мейманалиев, К.А. Айтбаев и др. // Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия в Киргизии. Фрунзе, 1983. С. 16–24.
3. Castelli W.P. The folly of questioning the benefits of cholesterol reduction / W.P. Castelli // Am. Fam. Physician. 1994. Vol. 49. P. 567–574.
4. Айтбаев К.А. Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности как риск-фактор коронарной болезни сердца в кыргызской популяции / К.А. Айтбаев, Т.М. Мураталиев, М.М. Миррахимов // Кардиология СНГ. 2004. Т. 2. № 2. С. 122–130.
5. Айтбаев К.А. Влияние адаптации к условиям высоты и характера питания на параметры липидного метаболизма и распространенность ишемической болезни сердца в Кыргызской ССР: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К.А. Айтбаев. М., 1990. 42 с.
6. Айтбаев К.А. Исследование влияния миграции в горные регионы на систему липопротеидов крови / К.А. Айтбаев, Я.К. Мадаминов, Т.С. Мейманалиев // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1990. № 6. С. 45–46.
7. Ван Лир Э. Гипоксия / Э. Ван Лир, К. Стикней; пер. с англ. М., 1967. С. 368.
8. Миррахимов М.М. Исследование возможности коррекции атерогенных дислипидемий горноклиматическим лечением / М.М. Миррахимов, К.А. Айтбаев, Т.М. Мураталиев и др. // Кардиология. 1991. № 3. С. 8–11.
9. Китаев М.И. Влияние гипоксической гипоксии на развитие атеросклероза у кроликов / М.И. Китаев, К.А. Айтбаев, В.Т. Лямцев и др. // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1999. № 5. С. 54–57.
10. Майназарова Э.С. Особенности развития экспериментального атеросклероза в условиях прерывистой барокамерной гипоксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.С. Майназарова. Бишкек, 2002. 21 с.
11. Gerrity R.G. The role of the monocyte in atherogenesis. II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions / R.G. Gerrity // Am. J. Pathol. 1981. Vol. 103. P. 191–200.
12. Фрейдлин И.С. Физиология моноцитов / И.С. Фрейдлин, Т.Л. Рудакова // Физиология человека. 1977. Т. 3. № 1. С. 167–177.
13. Китаев М.И. Горная гипоксия и иммунитет / М.И. Китаев. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2013. 196 с.
14. Айтбаев К.А. Низкая бактериальная загрязненность горного воздуха способствует меньшей распространенности атеросклероза у жителей высокогорья / К.А. Айтбаев, Э.С. Майназарова // Вестник КРСУ. 2016. Т. 16. № 7. С. 125–128.
15. Березовский В.А. Здоровье человека в горах при глобальных изменениях климата / В.А. Березовский, О.П. Федоров // Медицина Кыргызстана. 2013. № 2. С. 16–21.