

## Использование эфиров растительных станолов для профилактики и лечения атеросклероза (по материалам международного симпозиума «Сердце и разум», Берлин, октябрь 2006)

В.Л. Дощицин

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

## Plant stanol ethers in atherosclerosis prevention and treatment (materials of the International Symposium «Heart and Mind», Berlin, October 2006)

V.L. Doshchitsyn

Russian State Medical University. Moscow, Russia

---

В октябре 2006г в Берлине состоялся международный симпозиум «Heart&Minds» («Сердце и разум»), посвященный вопросам использования эфиров растительных станолов в немедикаментозном предупреждении и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом. В симпозиуме приняли участие специалисты из Германии, Финляндии, Нидерландов, Великобритании и других стран.

Председатель симпозиума – профессор Herbert Schuster (Германия) во вступительном слове отметил, что, несмотря на достижения последних лет в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они остаются наиболее частой причиной смерти во всем мире. Риск развития ССЗ в значительной степени связан с уровнем содержания холестерина (ХС) в крови. Многочисленные исследования показали, что уменьшение содержания общего ХС (ОХС) в крови на каждый 1% приводит к снижению числа сердечно-сосудистых осложнений также на 1%.

Гиполипидемические медикаментозные средства показаны лицам, у которых показатели липидного обмена изменены до определенных величин, тогда как оздоровление образа жизни рекомендуется при наличии любой степени риска. Имеются убедительные данные о том, что связанные с диетой изменения ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), могут существенно влиять на сердечно-сосудистую смертность.

В свете этих данных, использование растительных станолов, добавленных в пищевые продукты, в

последнее время привлекает большое внимание.

Растительные станолы и стеролы, известные с 50-х годов прошлого века, структурно аналогичны ХС. Они способны снижать содержание ОХС и атерогенных ЛНП, ингибируя абсорбцию пищевого и реабсорбцию билиарного ХС в кишечнике. В сочетании с оздоровлением образа жизни и гиполипидемическими препаратами станолы могут оказывать дополнительное благоприятное действие. Фактически, рациональное питание продуктами, содержащими растительные станолы, должно стать основой коррекции дислипидемий (ДЛП) у всех людей, имеющих факторы риска (ФР).

Профессор Klaus von Bergmann (Германия) выступил с докладом «Абсорбция, распределение и элиминация растительных станолов у человека». Он отметил, что растительные станолы, например, кампестанол и ситостанол, отличаются от ХС структурой боковой цепи и отсутствием двойной связи в  $\beta$ -кольце, вследствие насыщения этих связей водородом.

Потребление ХС с пищей может колебаться от 100 (у вегетарианцев) до 700 мг/сут., потребление же растительных стеролов составляет 200-400 мг/сут., а растительных станолов и того меньше ~ 50 мг/сут. Концентрация в плазме стеролов от 500 (для кампестерола) до 20 тыс раз (для сигмастерола) ниже, чем концентрация ХС. Концентрация в плазме растительных станолов еще меньше, чем стеролов. Например, для кампестанола она в 140 раз меньше,

чем для кампестерола. Столь значимые различия в концентрациях связаны с различиями в метаболизме растительных станолов и стеролов по сравнению с ХС: растительные станола и стеролы не синтезируются в организме и поступают только с пищей; стеролы в значительно меньшей степени всасываются в кишечнике, а станола, вообще, практически не подвергаются абсорбции; растительные стеролы и станола не метаболизируются с желчными кислотами; они значительно быстрее, чем ХС, экскретируются из печени в желчь.

Сравнительно недавно было показано, что при редком наследственном заболевании — фитостеролемии, наблюдается гиперабсорбция и снижение билиарной секреции ХС и растительных стеролов. Эти больные имеют более выраженный ксантома-тоз, ранний атеросклероз и ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Больные с гиперхолестеринемией (ГХС) имеют также повышенное содержание в сыворотке стеролов. Вопрос о том, является ли повышение содержания в плазме кампестерола и ситостерола ФР ИБС, пока еще остается не решенным.

Профессор Helena Gylling (Финляндия) выступила с обзором исследований о влиянии эфиров растительных станолов на человека. Она отметила, что влияние пищевых продуктов, содержащих растительные станола, в основном спредов, на содержание ХС в крови было изучено на нескольких сотнях пациентов в плацебо-контролируемых, рандомизированных, краткосрочных исследованиях с 1991г, когда были опубликованы первые результаты. В тот период известно лишь одно длительное, в течение года, исследование, в котором было показано стабильное холестерин-снижающее действие растительных станолов. У одного из наблюдаемых автором пациентов холестерин-снижающий эффект спреда с эфирами растительных станолов был отмечен на протяжении 10 лет, в течение которых больной получал этот продукт.

Недавно был опубликован мета-анализ 41 плацебо-контролируемого исследования по применению эфиров растительных станолов. При использовании последних в дозах от 0,8 до 4,2 г/сут. снижение уровня ХС ЛНП варьировало от 3% до 25%. При анализе тех исследований, где средняя суточная доза станолов составляла 2 г/сут., среднее уменьшение содержания ХС ЛНП составило 10,1%. Указанная доза станолов считается оптимальной для того, чтобы снизить уровень ХС ЛНП до достаточного для замедления прогрессирования атеросклероза. Эффективность станолов может зависеть от индивидуального профиля метаболизма ХС. Этот профиль определяется повышенной или сниженной абсорбцией, повышенным или сниженным синтезом ХС. Такие параметры генетически обусловлены, т.к. холестерин-снижающее действие станолов связано с угнетением абсорбции ХС. Станола более эффек-

тивны у лиц с высокой абсорбцией; у лиц со сниженной абсорбцией и повышенным синтезом ХС более эффективны статины, угнетающие синтез последнего. Очевидна необходимость исследований, позволяющих характеризовать особенность абсорбции и синтеза ХС в лечении и профилактике ССЗ.

Профессор Jogchum Plat (Нидерланды) выступил с докладом «Эфиры растительных стеролов и станолов: механизм действия и безопасность использования». Он отметил, что использование эфиров растительных станолов и стеролов, снижающих содержание ХС ЛНП, занимает видное место среди мер по снижению риска развития ССЗ. Касаясь механизма действия эфиров растительных станолов, автор представил данные о том, что эти вещества снижают абсорбцию ХС в кишечнике. В основе этого действия лежат 2 процесса. Первый из них состоит в вытеснении в просвете тонкого кишечника молекул ХС молекулами станола из смешанных мицелл, в составе которых ХС в комплексе с солями желчных кислот абсорбируется энтероцитами. Молекулы ХС, не находящиеся в мицеллах, не могут быть абсорбированы энтероцитами в кишечнике и выводятся из него вместе с кишечным содержимым. Второй процесс происходит в эпителиальных клетках тонкого кишечника. Станола, проникшие в эпителиальную клетку, активируют АВС-транспортный белок, который выталкивает ХС из клетки в просвет кишечника.

Что касается вопросов безопасности, автор выделил 2 аспекта: потенциальная атерогенность растительных стеролов; действие растительных стеролов на прочность красных кровяных клеток. В связи с первым аспектом автор сообщил о результатах экспериментальных исследований, в которых гетерозиготные мыши с дефицитом ЛНП-рецепторов получали западную диету (контроль), или ту же диету с добавлением аторвастатина, или аторвастатин в сочетании с растительными стеролами либо станолами в течение 37 недель.

Результаты исследования показали, что значительное увеличение концентрации растительных стеролов не оказывает атерогенного действия, добавление стеролов и станолов к аторвастатину ведет к еще большему уменьшению атеросклеротических изменений сосудов.

Второй аспект вопроса заключается в том, что результаты исследований на крысах позволили предположить, что увеличение концентрации растительных стеролов или станолов в сыворотке крови может способствовать деформации эритроцитов, уменьшению их прочности и мозговым кровоизлияниям. Для оценки влияния повышения содержания эфиров растительных станолов и стеролов на осмотическую стойкость эритроцитов было проведено двойное слепое исследование на пациентах. Его результаты показали, что употребление продук-

тов, содержащих растительные станола и стеролы, в течение 16 недель хотя и ведет к выраженному повышению концентрации ситостерола и кампестерола в плазме, но не сопровождается увеличением их содержания в эритроцитах. Более того, существенных изменений осмотической стойкости эритроцитов в группе, получавших растительные станола и стеролы, по сравнению с контрольной группой не отмечено.

Albert Wiegman (Нидерланды) сообщил о предупреждении риска ССЗ у детей с семейной ГХС. Он отметил, что семейная ГХС довольно распространена в Голландии и встречается у 1 из 40 тыс. лиц с гетерозиготной формой этой патологии. Среди 1193 родителей детей, наблюдаемых в педиатрической липидной клинике Амстердама с диагнозом семейной ГХС, 335 человек страдали ССЗ. В течение 15 лет 99 из них умерли, причем их средний возраст составил 39,5 лет. Эти цифры показывают, насколько катастрофическими могут быть последствия семейной гетерозиготной ГХС.

Автор представил результаты рандомизированного 2-летнего исследования, проведенного в Академическом Медицинском Центре Амстердама, которое показало, что у 214 детей в возрасте 8-18 лет с семейной ГХС использование правастатина в дозе 20-40 мг/сут. значительно уменьшало, без побочных явлений, атеросклеротическое поражение сонных артерий. В докладе были представлены данные двойного слепого исследования о результатах применения растительных станолов у 42 детей в возрасте 7-12 лет с семейной ГХС. Проводилось сравнительное изучение диеты, содержащей 500 мл низкокалорийного йогурта, обогащенного 2,0 г растительных станолов и диеты с 500 мл аналогичного

йогурта + плацебо в течение 4-недельных курсов с 6-недельным перерывом. Изучалось влияние этих диет на содержание липидов в плазме и функцию эндотелия. Ежедневный прием 2,0 г станолов достоверно снижал содержание ОХС на 7,5% и ХС ЛНП на 9,5% по сравнению с группой плацебо. Содержание ХС липопротеидов высокой плотности и триглицеридов, а также показатели функции эндотелия в опытной и контрольных группах не различались, что, возможно, связано с коротким временем исследования. В настоящее время в Нидерландах всем детям с диагностированной семейной ГХС рекомендуется постоянно принимать растительные станола с низкожировой диетой; с 14-летнего возраста добавляются статины.

В последовавшей за докладами дискуссии было отмечено, что использование диеты с добавлением растительных станолов включено в ряд международных рекомендаций по холестерин-снижающей диетотерапии. Такая диета может быть рекомендована как лицам с повышенным, так и с нормальным уровнями ХС в крови. Данная диета повышает эффективность медикаментозной холестерин-снижающей терапии и является важной составной частью здорового образа жизни.

Пищевые продукты, содержащие эстерифицированные растительные станола в количестве, достаточном для достижения желаемого холестерин-снижающего эффекта, созданы финской компанией RAISIO GROUP в виде спредов, йогуртов, кефира, молока, сыра и т.д. под общим названием Venecol. Эти продукты получили широкое распространение в странах Европы, Америки и Азии. Спреды под названием Venecol в настоящее время появились в России.

Поступила 09/01-2007