



Растительные стерины и станолаы в профилактике болезней системы кровообращения

Д.м.н., профессор Н.В. Перова, М.А. Хучиева

Атеросклеротическое поражение артериальной стенки является одной из основных причин болезней системы кровообращения (БСК) и их острых осложнений, которые, в свою очередь, выступают как наиболее частая причина инвалидности и смертности в большинстве популяций населения мира.

Гиперхолестеринемия (ГХС) входит в число самых мощных факторов риска БСК, обусловленных атеротромбозом: в первую очередь, ишемической (или коронарной) болезни сердца (ИБС или КБС), а также цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических артерий. Доказана прогрессивная связь между смертностью от ИБС и концентрацией холестерина (ХС) в сыворотке крови [1].

В ряде научных программ доказано, что снижение уровня в сыворотке крови общего ХС и ХС, входящего в состав атерогенных липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), даже у лиц без ГХС, ведет к положительным сдвигам в параметрах течения ИБС и смертности от нее.

Однако в практическом здравоохранении, особенно в России, гипополипдеическая терапия, включая применение таких мощных ХС-снижающих препа-

ратов, как статины, назначается пациентам преимущественно при наличии клинических симптомов ИБС, реже при наличии других БСК. При их отсутствии она практически не используется для снижения даже значительно повышенного уровня ХС.

В то же время опыт западных стран, например, Финляндии, свидетельствует о том, что значительное снижение заболеваемости и смертности от ИБС на национальном уровне достигается при активном оздоровлении образа жизни населения всех возрастных групп с включением снижающих уровень ХС факторов питания [2]. В материалах Американской национальной образовательной программы по холестерину [NCEP] содержатся четкие рекомендации по изменению образа жизни и привычек питания, направленные на снижение уровня ХС в сыворотке крови, приводятся доказательства

взаимосвязи оздоровления питания со снижением риска развития осложнений БСК [3].

Растительные стерины и станолаы

В последние десятилетия активно обсуждается возможность создания и применения в рационе питания так называемых функциональных продуктов [4]. Активно обсуждается их роль в коррекции не только ГХС, но и в профилактике БСК, связанных с атеросклерозом.

Функциональные продукты, как правило, обогащены эфирами стерина (в западной литературе их называют стеролами) и станола растительного происхождения. Их также называют фитостеринами и фитостанолами. Они содержатся в малых количествах в растительных маслах, семенах растений, орехах и выполняют в них функцию, аналогичную ХС у высших видов животных организмов, включая человека [5]. Фитостерины и, особенно, фитостанолаы всасываются в кишечнике менее эффективно, чем ХС, и это является одной из причин того, что в норме содержание в сыворотке крови стерина составляет менее 0,5%, а станолаы менее 0,05% от содержания ХС. Абсорбция ХС в кишечнике составляет 20–80%, а абсорбция



поступившего с пищей ситостерина – всего 1,5–5% [6]. Уровень в сыворотке крови ситостерина составляет 0,3–1,7 мг/дл, а содержание станолов еще меньше [7], тогда как уровень ХС в крови в норме около 200 мг/дл. Другая причина такой разницы связана с тем, что уровень ХС в крови в значительной степени определяется его эндогенным синтезом.

Влияние растительных стерина и станолов на обмен ХС

В опытах на цыплятах и крысах было показано, что потребление повышенных количеств растительных станолов, наряду со снижением алиментарной ГХС, ведет к снижению проявлений экспериментального атеросклероза [8, 9]. Позднее ХС-снижающее действие растительных стеринов было продемонстрировано в клиническом исследовании у людей с гиперхолестеринемией [10].

Показано, что потребление человеком растительного ситостерина в количестве всего 3 г/сут приводит к снижению уровня ХС в сыворотке крови примерно на 10% [11].

В тонком кишечнике молекулы ХС, фитостеринов и станолов входят в состав мицелл, растворимость которых обусловлена желчными кислотами, формирующими эти мицеллы. Фитостерины и фитостанолы обладают большей гидрофобностью, чем молекулы ХС [12], поэтому они конкурируют с ХС за «место» в мицеллах. Нагруженные стеринами и станолами мицеллы взаимодействуют со щеточной каймой энтероцитов и легко транспортируются из просвета кишечника внутрь клетки, где при участии фермента ацетилхолестерин-ацилтрансферазы ХС эстерифицируется и включается в формирование хиломикронов (ХМ) с последующей их секрецией в лимфу и кровь [13]. Абсорбция ХС и фитостеринов происходит с участием белка, так называемого Niemann-Pick CI Like 1 Protein (NPC1L1) [14].

Не исключено, что супрессия белка NPC1L1 при накоплении ХС и растительных станолов в энтероцитах предохраняет организм от избыточной абсорбции ХС.

Молекулы неэстерифицированного ХС и фитостерина, которые не вошли в состав мицелл, транспортируются обратно в просвет кишечника с участием специфического так называемого стеринового насоса, содержащего белки ABCG5 и ABCG8. Они выводятся из организма с кишечным содержимым [15, 16].

Фитостерины и фитостанолы, ингибируя всасывание как экзогенного (пищевого), так и эндогенного (поступающего с желчью из печени) ХС, уменьшают его поступление в гепатоциты. В ответ на это в гепатоцитах несколько увеличивается синтез ХС и значительно возрастает захват несущих ХС частиц ЛНП клетками печени из крови благодаря повышению активности ЛНП-рецепторов. Суммарным итогом этих процессов является снижение содержания на 10–15% общего ХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных ЛНП. Это весьма существенно, поскольку, согласно данным метаанализа, снижение уровня общего ХС сыворотки крови на 10% ведет к снижению риска ИБС на 20–50%, причем этот эффект зависит от возраста: чем моложе пациенты, тем более выражено у них снижение риска ИБС при снижении уровня ХС крови [17].

Наследственно обусловленная ситостеринемия

В 1974 г. было описано наследственно обусловленное заболевание – семейная ситостеринемия, которое характеризуется резким накоплением в сыворотке крови и тканях растительных стеринов в связи с их повышенной абсорбцией в кишечнике и преждевременным развитием атеросклероза [18, 19].

Ситостеринемия (фитостеринемия) представляет собой крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое в популяциях встречается у 1 из 5 млн человек и связано с гомозиготным дефектом одного из генов белков-транспортеров стеринов: ABCG5 или ABCG8 [20]. Обнаружение того факта, что гиперабсорбция фитостеринов, обусловленная генетическим дефектом белков-транспортеров стеринов ABCG5/ABCG8, может способствовать преждевременному развитию ИБС, позволило высказать опасение, что повышение в плазме крови фитостеринов может быть добавочным фактором риска ИБС как в популяции, так влиять и на индивидуальный риск ИБС [20].

Гетерозиготы по функциональным дефектам в генах (ABCG5 или ABCG8) не имеют каких-либо симптомов БСК. Наличие у них повышенной абсорбции фитостеринов при нормальной или увеличенной их экскреции позволяет сохранять общий пул стеринов в организме нормальным [19]. Ситостеринемия сопряжена со снижением синтеза ХС на 50–80% из-за снижения активности его ключевого фермента ГМГ-КоА редуктазы, в основном, в печени. При этом активность ЛНП-рецепторов остается неизменной или даже возрастает, видимо, для компенсации сниженной продукции ХС в клетках [21].

При ситостеринемии угнетена активность изоформы CYP7A цитохрома P450 и ряда печеночных ферментов, вследствие чего синтез желчных кислот из ХС снижается, а уровень ХС в крови повышается. Вариации активности множественных механизмов обмена ситостерина и ХС, определяющие нормальный или повышенный уровень ХС при ситостеринемии и влияние их на развитие БСК четко не установлены [22].

Поскольку при обычных биохимических методах определе-



ния уровня ХС на результатах сказывается и концентрация фитостеринов, подозрение на генетически обусловленную фитостеринемия могут возникнуть в тех случаях, когда при лечении статинами снижение уровня ХС выражено в меньшей степени, чем обычно [23].

Фитостеринемия и атерогенез

По вопросу о связи повышенной концентрации в плазме крови ХС и фитостеринов в научной литературе имеются противоречивые данные. При обследовании группы лиц с ГХС и гиперфитостеринемией и их ближайших родственников была обнаружена ассоциация повышенного уровня в крови суммарных стеридов с наличием клинических проявлений ИБС [7]. Более высокое содержание в крови кампестерина и ситостерина, сопряженное с их повышенным отношением к уровню ХС, обнаружено у пациентов с положительным семейным анамнезом по ИБС, перенесших аорто-коронарное шунтирование, а также у женщин в постменопаузе, что объясняли повышенной абсорбцией в кишечнике всех стеридов [22, 24].

В эпидемиологическом исследовании PROCAM, проведенном в Германии, было показано, что увеличение уровня ситостерина в плазме крови у лиц с гиперхолестеринемией удваивает риск эпизодов ИБС [25]. Фитостерины были обнаружены в атероматозных бляшках, полученных после артериоэктомии. Авторы высказали предположение, что эти соединения могут быть вовлечены в атерогенез [26]. Есть предположение, что фитостерины способны ускорять отложение ХС в тканях. Об этом свидетельствует тот факт, что сухожильные ксантомы у пациентов с генетически обусловленной фитостеринемией состоят, в основном, из ХС. Фитостерины в большей степени, чем ХС, подвержены окислению, что может усили-

вать их атерогенный потенциал [22, 27]. Однако имеются и противоположные данные о благоприятном действии стеридов на артериальную стенку. Так, было показано, что потребление людьми растительных стеридов и станолов улучшает функции эндотелия [28].

Конечно, возможность того, что повышенный уровень в крови фитостеринов является фактором риска ИБС, пока носит характер предположения, но этого опасаются, поскольку фитостерины в настоящее время широко используются для обогащения ими продуктов питания. Ведь нельзя игнорировать данные многочисленных исследований, в которых было показано, что потребление продуктов, обогащенных фитостеринами, ведет к снижению уровней общего ХС и ХС ЛНП, которые являются мощнейшими факторами риска БСК, обусловленных атеросклерозом.

Но при установлении диагноза генетически детерминированной фитостеринемии, необходимо начать раннюю агрессивную профилактику и лечение атеросклероза с использованием специфических средств: ионообменных смол, плазменного и ЛНП-афереза, хирургического анастомоза тонкого кишечника, эзетимиба, который ингибирует абсорбцию из кишечника всех стеридов, в том числе и фитостеринов.

Для окончательного выяснения связи между частотой эпизодов ИБС и уровнем фитостеринов в сыворотке крови, повышенным умеренно, как это может быть у большинства людей при их потреблении с пищей, требовалось проведение крупномасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, проведенных по правилам доказательной медицины.

Проведенные исследования по изучению безопасности потребления фитостеринов и фитостанолов в составе обогащенных ими пищевых продуктов не

выявили каких-либо серьезных нежелательных явлений или большей частоты клинических проявлений атеросклероза в группах лиц, потреблявших такие продукты [29]. Это было подтверждено результатами длительной профилактической программы, проведенной в Финляндии, при наблюдении за большим контингентом лиц ($n = 2500$), потреблявшими маргарины (спреды), обогащенные растительными станолами, по сравнению с лицами, потреблявшими аналогичные спреды без станолов [30].

В исследованиях на экспериментальных животных – мышках с «выбитыми» генами белков ABCG5/ABCG8 – развивалась гиперфитостеринемия, не сопровождающаяся более высоким, чем в контроле, уровнем в крови ХС или более развитыми атеросклеротическими повреждениями артерий [31]. Эти результаты экспериментальных исследований позволяют полагать, что уровень в сыворотке крови фитостеринов и фитостанолов не может рассматриваться как фактор, способствующий развитию атеросклеротического повреждения артериальной стенки.

Функциональные продукты, обогащенные растительными стеринами и станолами

На пути создания пищевых продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами в необходимом для снижения уровня ХС крови количестве, было много препятствий. В первую очередь, широкому практическому использованию этих соединений мешала их низкая растворимость. Эти ограничения были решены посредством эстерификации стеридов и станолов, т.е. превращением их из кристаллического практически не растворимого порошка в субстанцию, которую можно легко включить в различные пищевые продукты: спреды, кефир, йогурт, молоко и др.



Технология этого процесса принадлежит финским исследователям [32]. Они провели реакцию эстерификации станолов после добавления к препарату станолов растительного (рапсового) масла и получили эфиры станолов, которые прекрасно смешивались с любыми пищевыми продуктами и не теряли свойств ингибировать всасывание ХС в энтероцитах тонкого кишечника. Оказалось, что эфиры растительных стеринов и станолов легко включаются в состав спредов и менее жирных молочных продуктов (молока, йогурта, кефира и др.). Такие продукты, обогащенные эфирами фитостеринов и фитостанолов, эффективны в снижении ГХС и безопасны, т.е. это функциональные продукты.

За последние годы во всем мире были проведены многочисленные клинические исследования по оценке эффективности различных видов пищевых продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами. В одном из них изучали эффект потребления майонеза из рапсового масла, содержащего и не содержащего эфиры ситостанола, пациентами с умеренной гиперхолестеринемией [33]. После введения с пищей эфиров ситостанола в количестве 3,4 г/сут (выражено как свободный станол) в течение 6 недель ХС ЛНП снизился на 10% в сравнении с плацебо. В аналогичном исследовании было выявлено снижение уровня ХС ЛНП почти на 16% после потребления эфиров ситостанола в дозе 2 г/сут в виде майонеза, тогда как значимого эффекта при использовании ситостанола в дозе 0,8 г/сут получено не было [34]. Снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП на 15% под действием эфиров ситостанола в дозе 3 г/сут было продемонстрировано у больных сахарным диабетом 2 типа и у детей с семейной гиперхолестеринемией [35].

Кульминацией успеха была публикация в 1995 г. результатов исследования в рамках

Северо-Карельского проекта, в котором изучали влияние на уровень ХС ЛНП краткосрочного и длительного (1 год) введения в питание пациентов с умеренной гиперхолестеринемией спреда на базе рапсового масла, содержащего различные дозы эфиров ситостанола. Результаты были впечатляющими: введение в питание вместо обычных жиров спреда из рапсового масла с добавкой эфиров ситостанола (2,6 г/сут) в течение первых 6 месяцев привело к устойчивому снижению ХС ЛНП на 12,9–13,5% [36]. Еще через 6 месяцев уровень ХС ЛНП еще более снизился и к концу года был на 15,2% ниже исходного, или на 14% ниже по сравнению с группой, получавшей спред-плацебо (без ситостанола).

Северо-Карельский проект доказал, что потребление эфиров фитостанолов является эффективным, длительно действующим средством по снижению уровня общего ХС и ХС ЛНП плазмы крови. Результаты этого проекта послужили основой для рекомендаций по широкому использованию функциональных продуктов для немедикаментозной коррекции уровня ХС и ХС ЛНП сначала в Финляндии, затем в других регионах Европы, а также в Северной Америке.

В 2007–2008 гг. были опубликованы результаты 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных по единому протоколу в 23 центрах Франции (n = 194) [37], Италии (n = 116) [38] и Испании (n = 86) [39] с участием лиц в возрасте 18–85 лет с уровнем ХС ЛНП 3,35–4,9 ммоль/л. На протяжении 6 недель пациенты получали ежедневно 100 г йогурта, содержащего 1,6 г эфиров фитостеринов. Все три группы, получавшие йогурт с фитостеринами, включали 199 человек, 3 группы плацебо – 195 человек. Во всех 3 исследованиях [37–39] опытная и контрольная группы не различались по исходным величинам

исследуемых параметров. Через 3 нед. лечения у пациентов, принимавших продукт, обогащенный фитостеринами, снижение содержания общего ХС в сыворотке крови по сравнению с исходными величинами составило от 5,7 до 13,9%, через 6 нед. – от 5,6 до 10,2%. У лиц разных групп через 3 нед. потребления йогурта, обогащенного фитостеринами, уровень ХС ЛНП снижался с 8,6 до 10,6%, а через 6 нед. – с 8,5 до 12,2% по сравнению с исходными значениями и с 7,8 до 11,3% по сравнению с контрольной группой. В группах получавших контрольный продукт, не содержащий фитостеринов, через 3 и 6 недель достоверных изменений уровня общего ХС и ХС ЛНП не наблюдалось.

Корректирующие спектр липопротеинов эффекты кислomолочного продукта (питьевого йогурта) Данакор, обогащенного эфирами стеринов, принимаемого коротким курсом (21–23 дня), были оценены в плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 44 больных хронической ИБС с умеренной гиперхолестеринемией (ХС ЛНП 3,4–5,0 ммоль/л) и избыточной массой тела в исследовании, проведенном в ГНИЦ профилактической медицины в Москве [40]. Дневная порция фитостеринов составляла 1,6 г, жиров она содержала 1,1 г, в том числе рапсового масла 1,05 г и молочного жира всего 0,05 г. Группа плацебо получала такой же йогурт, но не содержащий стеринов.

В группе плацебо уровни липидов достоверно не изменились. В группе пациентов, получавших Данакор, уровень ХС ЛНП снизился по сравнению с исходным на 11,2%, по сравнению с группой плацебо – на 7,1%. Средний уровень триглицеридов (ТГ) снизился на 17% по сравнению с исходным их уровнем и на 13,7% по сравнению с достигнутым на плацебо. Уровни ХС ЛВП и основного апопротеина ЛВП – а по А1 не изменились в обеих груп-



пах. Уровень атерогенного не-ЛВП ХС (суммы ХС ЛНП и ХС ЛОНП) в группе, получавшей Данакор, снизился на 12,5%. Содержание в сыворотке крови основного апопротеина атерогенных липопротеинов – апо В снизилось на 11,8%. Апопротеиновый индекс атерогенности системы липопротеинов – величина отношения апо В/А1 под влиянием потребления продукта, обогащенного фитостеринами, достоверно снизился с 0,94 до 0,88. При исследовании параметров коагулограммы было обнаружено, что в группе пациентов, получавших Данакор, достоверно снизился уровень фибриногена, что очень важно для профилактики тромботических осложнений.

Контроль за безопасностью потребления фитостеринсодержащего продукта, как клинический, так и лабораторный (активность печеночных ферментов АСТ и АЛТ, уровень билирубина) не выявил нежелательных явлений. Обнаруженные эффекты даже краткосрочного потребления продукта – йогурта Данакор у больных ИБС с избыточной массой тела, в основном, соответствовали холестеринснижающим эффектам, достигнутым в ряде зарубежных исследований для стеринсодержащих «функциональных» продуктов. Добавочно к ним в этом российском исследовании было обнаружено ТГ-снижающее действие продукта Данакор при исходно повышенном уровне ТГ на фоне избыточной массы тела, а также фибриноген-снижающий эффект.

Полученные результаты давали основание авторам предположить, что фитостеринсодержащий продукт может использоваться в комплексе немедикаментозных мероприятий для снижения риска осложнений ИБС, обусловленных гиперлипидемией и атеротромбозом [40].

Многочисленные исследования показали, что количества потребления стерина и стано-лов, введенных в пищевые про-

дукты и требуемых для адекватного снижения абсорбции ХС в кишечнике и уровня ХС сыворотки крови, должно составлять примерно 1,6–2,6 г/сут. В последнем варианте диеты, рекомендуемой NCEP (II этап) [41], появилась рекомендация о целесообразности введения в ежедневный пищевой рацион населения продуктов, содержащих растительные стерины или станолы в дозе 2 г/сут.

Конечно, систематическое потребление продуктов, обогащенных растительными стеринами, способствует хотя и небольшому, но все-таки повышению уровня стерина в плазме крови. И возникает вопрос, не будет ли это ассоциироваться с повышенным риском заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Однако данные современных экспериментальных и эпидемиологических исследований такую ассоциацию не подтверждают.

В одной из работ [42] не было обнаружено ассоциации между уровнем в плазме крови растительных стерина как у мышей, так и у мужчин. Наиболее убедительными представляются данные недавно проведенного исследования LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) с участием 1242 пожилых людей старше 65 лет [43]. Случайные выборки лиц этого возраста были обследованы в трех регионах Нидерландов. Из числа обследованных 125 человек страдали ИБС. Концентрация растительных стерина в плазме крови у пациентов с ИБС оказалась значительно ниже, чем у обследованных лиц без этого заболевания. Полученные в разных исследованиях противоречивые данные об ассоциации уровня растительных стерина и ИБС могут быть объяснены различными методами их определения, характеризующимися разной специфичностью в отношении отдельных стерина. В исследовании LASA была применена наиболее чувстви-

тельная комбинация современных методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии с селективным мониторингом ионов, исключавшая перекрестное определение индивидуальных фитостерина и ХС или его предшественников. Результаты эпидемиологического исследования LASA, проведенного на популяционном уровне у пожилых лиц, показали, что концентрация растительных стерина в плазме крови и их отношение к уровню ХС значительно выше у лиц без ИБС, чем у пациентов с этим заболеванием. Иными словами, повышенная концентрация растительных стерина в крови была ассоциирована не с повышенным, а, напротив, со сниженным риском наличия ИБС. При оценке относительно-го риска было обнаружено, что двукратное увеличение концентрации ситостерина в сыворотке крови ассоциировалось со снижением риска ИБС на 22%.

Заключение

Итак, продукты (йогурты, кефир, молоко, маргарины-спреды и др.), обогащенные эфирами фитостерина и фитостанолов, т.е. растительными соединениями, близкими по формуле к ХС и снижающими его всасывание в кишечнике, вошли в число первых, по праву заслуживающих название функциональных пищевых продуктов.

Полученные в многочисленных международных исследованиях данные дают веские основания полагать, что такие функциональные продукты могут с успехом использоваться в комплексе немедикаментозных мероприятий как в первичной, так и во вторичной профилактике БСК, обусловленных атеросклерозом. Появление в продаже в России функциональных продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами, дает возможность использовать ХС-снижающую эффективность таких продуктов питания и в нашей стране, что поможет профилактике БСК и их осложнений. ☺