

## Кинетический подход к описанию стабильности дисперсий холестерина

В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова, М. В. Одинцова

### Введение

Атеросклероз и его основные осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и России. В ЕС экономические потери, связанные с сердечнососудистыми заболеваниями, достигли в 2005 г. 169 млрд. евро, из которых 105 млрд. составили расходы на их лечение, а 64 млрд. пришлось на потери, понесенные в результате снижения производительности труда и преждевременной смерти больных [1]. Действие большинства препаратов, используемых для профилактики и лечения атеросклероза, направлено на снижение выработки холестерина и понижение его концентрации в крови, однако существует и другой способ уменьшения угрозы формирования атеросклеротической бляшки – это повышение коллоидной стабильности холестерина в кровяном русле.

К препаратам, обладающим ярко выраженным антикоагуляционным действием, относятся гепарин, многофакторное воздействие которого на организм человека широко используется в современной медицине. Изучение влияния различных доз гепарина на коллоидную стабильность холестериновых дисперсий явилось целью настоящего исследования.

### Материалы и методы исследования

Исследование коллоидной стабильности холестерина в растворах, моделирующих его состояние в биологических жидкостях человека, выполнялось путем измерения кинетических параметров процесса коагуляции, инициированного добавлением электролита-коагулятора. Коллоидные растворы холестерина с концентрацией от 300 до 400 мг/л готовились методом ультразвукового диспергирования атеросклеротических бляшек. Концентрация холестерина измерялась энзиматическим колориметрическим методом по стандартной методике.

Изучение скорости коагуляции холестерина выполнялось фотометрическим методом,

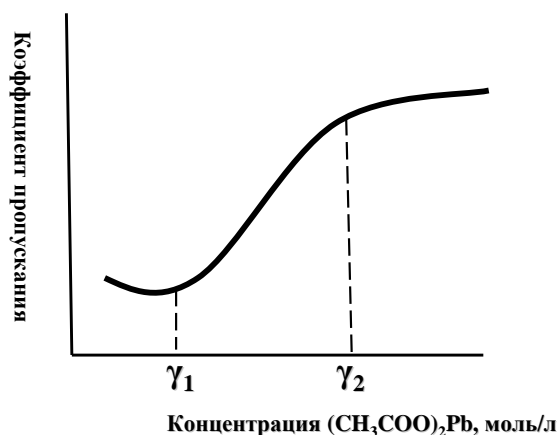


Рисунок 1 – Зависимость коэффициента пропускания коллоидного раствора холестерина от концентрации электролита-коагулятора.

основанным на выявлении графической зависимости коэффициента пропускания раствора от содержания электролита-коагулятора. В качестве коагулятора использовался 0,015 М раствор Pb(II) ацетата. Коэффициент пропускания (К) определялся фотометрическим методом на КФК – 2МП при длине волны 540 нм. Коэффициент пропускания является характеристикой числа частиц дисперсной фазы. Чем больше число коллоидных частиц в единице объема дисперсной системы, тем ниже коэффициент пропускания. Увеличение К свидетельствует об уменьшении числа дисперсных частиц в ходе коагуляционного процесса. Характерный вид кривой коагуляции представлен на рисунке 1.

Предложенный метод позволил описать динамику коагуляции и рассчитать эффективные константы скорости ее медленной и быстрой стадий. Кроме того, он был использован для определения порога медленной коагуляции

( $\gamma_1$ ) по первому скачку коэффициента пропускания и порога быстрой коагуляции ( $\gamma_2$ ) по второму скачку указанного коэффициента.

Для определения константы скорости быстрой коагуляции была измерена кинематическая вязкость коллоидных растворов холестерина. Для измерения вязкости использовался капиллярный стеклянный вискозиметр ВПЖ-1.

### Результаты и их обсуждение

Зависимость коэффициентов пропускания коллоидных растворов холестерина от концентрации электролита-коагулятора в присутствии различных доз гепарина представлена на рис. 1.

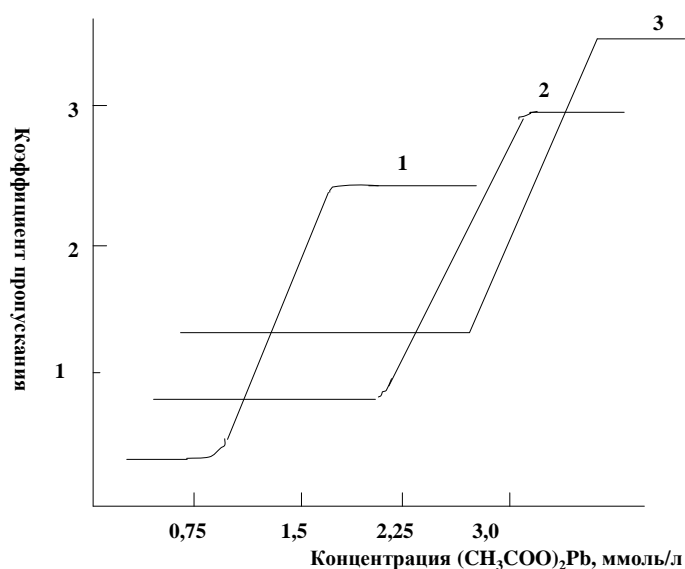


Рисунок 2 – Кинетические кривые коагуляции холестерина в присутствии различных концентраций гепарина: (1) без гепарина, (2) доза гепарина 0,2 г/л, (3) доза гепарина 0,4 г/л.

Полученные кинетические кривые свидетельствуют о наличии трех стадий коагуляции: скрытой, медленной и быстрой. Рассматривая медленную коагуляцию холестерина как химическую реакцию первого порядка, мы рассчитывали эффективные константы ее скорости, используя основное уравнение закона действующих масс [2]:

$$\lg K = \lg k_1 + m \lg C_{\text{эл-та}} \quad (1)$$

Быстрая коагуляция считается процессом второго порядка. Константа скорости быстрой коагуляции рассчитывалась по уравнению [3]:

$$k_2 = 4kT/3\eta, \quad (2)$$

где  $k$  – константа Больцмана,  $T$  – температура,  $K, \eta$  – кинематическая вязкость среды. Таким образом, константа скорости быстрой коагуляции зависит только от температуры и вязкости дисперсионной среды.

Значения констант скорости быстрой и медленной коагуляции холестерина из модельных растворов в присутствии различных доз гепарина представлены в таблице 1.

Таблица 1. Кинетические параметры коагуляции холестерина

Доза гепарина, г/л	Константа скорости медленной коагуляции, мин <sup>-1</sup>	Константа скорости быстрой коагуляции, мин <sup>-1</sup>
0	$7,58 \times 10^{-22}$	$4,25 \times 10^{-21}$
0,2	$0,77 \times 10^{-22}$	$3,89 \times 10^{-21}$
0,4	$0,33 \times 10^{-22}$	$2,36 \times 10^{-21}$

Динамика коагуляции, рассмотренная как в дисперсиях холестерина, так и в дисперсиях холестерина с добавлением различных доз гепарина, позволило количественно оценить влияние данного антикоагулянта на стабильность холестерина в модельных растворах. Коэффициент стабильности холестериновых дисперсий ( $W$ ) определялся отношением констант скорости быстрой и медленной коагуляции [4]:

$$W = k_2/k_1 \quad (3)$$

Таблица 2.

Влияние гепарина на коэффициент стабильности дисперсии холестерина	
Доза гепарина, г/л	Коэффициент стабильности ( $W$ )
0	5,60
0,2	50,6.
0,4	70,7

Таким образом, даже небольшие дозы гепарина являются мощным стабилизирующим фактором, увеличивающим в десятки раз устойчивость коллоидных растворов холестерина, моделирующих дисперсии холестерина в крови.

Важной характеристикой коллоидной стабильности холестерина является порог коагуляции ( $\gamma$ ), т.е. минимальная концентрация электролита коагулятора, инициирующая коагуляцию в одном литре коллоидного раствора.

Порог коагуляции можно рассматривать как критерий коллоидной стабильности холестерина в модельном растворе; чем больше  $\gamma$ , тем стабильнее коллоидный раствор. Таким образом, сравнивая значения порогов коагуляции дисперсий холестерина без лекарственных препаратов и в присутствии препаратов-антикоагулянтов, можно количественно оценить эффективность их стабилизирующего действия. Значения порогов коагуляции свинец (II) ацетата, соответствующих различным дозам гепарина представлены в таблице 3.

Таблица 3. Влияние дозы гепарина на порог коагуляции электролита-коагулятора

№	Доза гепарина, г/л	Порог коагуляции, моль/л
1	0	1,125
2	0,2	3,375
3	0,4	3,750

Полученные данные свидетельствуют о том, что гепарин обладает высокой стабилизирующей активностью по отношению к холестерину, причем увеличение его дозы в самом широком диапазоне концентраций, сопровождается ростом стабильности коллоидных растворов холестерина.

### Заключение

В настоящем исследовании рассмотрено влияние гепарина на коллоидную стабильность холестериновых дисперсий, моделирующих состояние холестерина в крови. Основным методом исследования явился кинетический метод, позволяющий рассчитать важнейшие параметры коагуляционного процесса, протекающего под воздействием электролитов в дисперсных системах холестерин- вода.

Использование законов коллоидной химии для описания стабильности дисперсий холестерина в кровяном русле позволяет моделировать процесс образования атеросклеротических бляшек и количественно оценивать влияние лекарственных препаратов, обладающих антикоагуляционным действием.

**Резюме.** Настоящая работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины – профилактике и лечению атеросклероза. Целью исследования явилось изучение

влияния гепарина на коллоидную стабильность дисперсий холестерина, моделирующих его состояние в кровяном русле. Для количественной оценки антикоагуляционной активности гепарина был предложен кинетический метод исследования, изучающий воздействие различных доз данного препарата на скорость коагуляции холестерина из модельных растворов. Результаты исследования легли в основу создания математической модели, включающей такие кинетические параметры, как константы скорости медленной и быстрой стадий коагуляционного процесса, а также коэффициент стабильности золя, рассчитанный как отношение констант скорости. Исследования показали, даже небольшие дозы гепарина являются мощным стабилизирующим фактором, в десятки раз увеличивающим устойчивость коллоидных растворов холестерина, моделирующих дисперсии холестерина в крови.

**Abstract.** The kinetic approach to the description of the cholesterol dispersions stability is presented in the paper. The investigation is devoted to one of the most urgent problems of the modern medicine – treating atherosclerosis. The aim of the research work was to study the heparin effect on colloidal stability of the cholesterol dispersions that imitated its state in blood. The kinetic method of investigation that examined the effect of heparin doses on the rate of coagulation was used to determine the effectiveness of heparin anticoagulating activity. The results of the investigation were applied to develop the mathematical model that involved the rate constants of fast and slow steps of coagulation and stability constant calculated as the ratio of the rate constants. The obtained data proved that even small doses of heparin is a powerful stabilizing factor which is able to increase the stability of cholesterol dispersions in blood thus preventing the formation of atherosclerotic spots.

### Литература

1. Белова, Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов /Л.А. Белова //Биохимия-1997. том 62. – вып.6. – С. 659–668.
2. Варфоломеев, С.Д. Биокинетика: Практический курс /С.Д. Варфоломеев, К.Г. Гуревич // ФАИР-ПРЕСС. – М., 1999. – 720 с.
2. Захарченко, В.Н. Коллоидная химия. / В.Н.Захарченко //Учеб.для медико-биологических спец.вузов 2-е изд., перераб. и доп.-М., Высш.шк.,1989. – 238 с.
3. Евстратова, К.И. Физическая и коллоидная химия /К.И. Евстратова, Н.А. Куприна, Е.Е. Малахова //Учеб. Для фарм. Вузов и факультетов под ред. К.И.Евстратовой.-М., Высш.шк.,1990. – 487 с.
4. Фролов, Ю.Г. Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / Ю. Г. Фролов //Учебник для вузов.-2-е изд., перераб. и доп.-Химия:, 1988.-464 с.