

УДК 616/127-005

© Коллектив авторов, 2010

**АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**
ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

¹Уразгильдеева С. А., ²Шатилина Л. В., ³Васина Л. В., ¹Гуревич В. С.

¹Urazgildeeva S. A., ²Shatilina L. V., ³Vasina L. V., ¹Gurevich V. S.

¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,
Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Санкт-Петербург, Россия;

²Клиника НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия;

³Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

¹St. Petersburg State Medical Academy named after I. I. Mechnikov, Russia;

²Center of Atherosclerosis and Lipid Disorders, Russia

Пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), или гипоальфахолестеринемия, является одним из критериев метаболического синдрома, а кроме того – значимым фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Антиатерогенные свойства ЛПВП реализуются главным образом за счет антиоксидантных свойств этого липопротеида, препятствующих окислению липопротеидов низкой плотности

(ЛПНП). Целью исследования было изучение особенностей дислипидемии и антиоксидантной активности сыворотки крови у больных ИБС и проявлениями метаболического синдрома.

Методы: у 126 больных ИБС определяли липидный спектр, титр антител к окисленным ЛПНП методом иммуноферментного анализа (ИФА), общую антиоксидантную активность (ОАА) сыворотки крови.

Результаты: больные ИБС с метаболическим синдромом характеризовались более низкими показателями антиоксидантной защиты и пониженным уровнем ХС ЛПВП. Были выявлены корреляционные связи между показателем антиоксидантной защиты, уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и титром антител к окисленным липопротеидам низкой плотности. Особенностью больных ИБС с метаболическим синдромом было отсутствие корреляционных связей между этими показателями.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о нарушении антиоксидантной функции ЛПВП у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, антиоксидантная активность сыворотки, гипоальфахолестеринемия, липопротеиды высокой плотности, антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности.

Hypoalphacholesterolemia is known to be a characteristic feature of metabolic syndrome and ischemic heart disease (IHD) as well. Antiatherogenic properties of high-density lipoproteins (HDL) are realized due to their antioxidative activity. The aim of the study was to estimate the features of lipid disorders and antioxidative activity in patients with IHD and metabolic syndrome.

Methods: blood samples from 126 patients with IHD were analyzed. Total serum cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol levels were evaluated. Low-density lipoproteins (LDL) cholesterol was calculated according to the M. Friedewald's formula. Titer of antibodies to oxidized LDL and total antioxidative serum activity (TAA) were measured.

Results: TAA and HDL low levels were found in patients with IHD and metabolic syndrome. Strong correlation between antioxidative activity, HDL level and antibodies to the oxidized LDL was revealed. Lack of such associations was characteristic for patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome.

Conclusion: HDL antioxidative activity disorder was revealed in patients with IHD and metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome, antioxidative activity, hypoalphacholesterolemia, high density lipoproteins, antibodies to oxidized low density lipoproteins.

Введение. В соответствии с рекомендациями ВНОК основанием для диагностики метаболического синдрома является наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев. К числу последних относят артериальную гипертензию, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПНП), нарушение толерантности к глюкозе [1]. Необходимо отметить, что из всех представленных дополнительных критериев уровень ХС ЛПВП является наиболее постоянным. Кроме того, гипоальфахолестеринемия является одним из причинных факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Антиатерогенные свойства ЛПВП реализуются главным образом за счет антиоксидантных свойств этого липопротеида, препятствующих окислению ЛПНП [2, 3].

Цель исследования: изучение особенностей дислипидемии и антиоксидантной активности сыворотки крови у больных ИБС с проявлениями метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования. Обследованы 126 больных ИБС, диагноз заболевания устанавливался на основании данных анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Средний возраст обследованных составил $62,77 \pm 0,873$ года. По результатам опроса у больных регистрировались факторы риска ИБС. Всем пациентам проводилось измерение роста, мас-

сы тела, окружности талии и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978). У 25 обследованных, т. е. почти в 20% случаев, диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Большинство обследованных (102 человека) страдали гипертонической болезнью. Наследственная отягощенность по ИБС отмечена у 42 человек. Курили 38 из обследованных больных ИБС.

Забор крови для исследования осуществлялся утром после 12-часового голодания. Определение липидного спектра выполняли колориметрическим ферментативным методом на биохимическом анализаторе «RX-IMOLA» («RANDOX», Великобритания). Титр антител к окисленным ЛПНП (АТ к окЛПНП) определяли методом ИФА с использованием тест-системы «IMMCO Diagnostics» (США). Результаты выражали в условных ферментативных единицах Е/мл.

Для комплексной оценки про- и антиоксидантной системы использовался метод определения общей антиоксидантной активности (ОАА), предложенный Е. И. Кузьминой и соавт. в 1983 г. Об интенсивности ПОЛ судили по способности сыворотки к образованию свободных радикалов, определяемой методом индуцированной хемилюминесценции по значению интенсивности (Iхл) и светосуммы свечения (Sхл). Протекающий процесс регистрировали в течение 30 секунд на установке БХЛ-06. Iхл и Sхл выражали в тыс. импульсов за 30 секунд, ОАА рассчитывали как отношение Sхл к Iхл [2].

Статистическая обработка результатов выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Excel, Statistica, v.7.0).

Результаты и их обсуждение. У 91 (72%) больно- го выявлена избыточная масса тела, т. е. ИМТ был выше 25,0 кг/м², из них у 26 (20,6%) человек ИМТ превышал 30 кг/м², что позволило установить у них диагноз ожирения. В зависимости от величины ИМТ больные были разделены на три подгруппы: с нормальной массой тела, избыточной и с ожирением. Больных ИБС с нормальной массой тела (ИМТ до 25 кг/м²) было 35. 26 больных страдали ожирением (ИМТ более 30,0 кг/м²). Самую большую подгруппу (65 человек) составили больные с избыточной массой тела (ИМТ от 25,0 до 30,0 кг/м²).

В соответствии с задачами исследования у всех больных определяли липидный спектр, титр АТ к окЛПНП и ОАА как показатель выраженности антиоксидантной защиты. Необходимо отметить, что ни по одному из параметров статистически значимых различий между подгруппами не получено. Однако наблюдалась тенденция к снижению уровня ХС ЛПВП у пациентов с ожирением по сравнению с больными ИБС с нормальной массой тела (1,077±0,209 ммоль/л против 1,133±0,046 ммоль/л соответственно). В подгруппе больных с ожирением гипоальфахолестеринемия выявлена у 69%, а среди больных ИБС с нормальной массой тела – только

у 43% (различия достоверны, p<0,005). Титр АТ к окЛПНП был несколько выше у больных с ожирением в сравнении с тем же показателем у больных ИБС с нормальной массой тела (21,292±2,492 Е/мл против 17,532±1,218 Е/мл). Уровень ОАА был наибольшим у больных ИБС с нормальной массой тела (12,691±0,309), несколько ниже у больных с избыточной массой тела (12,492±0,208), а минимальным – у пациентов с ожирением (12,048±0,345).

Значимые различия между подгруппами были выявлены при анализе факторов риска ИБС с использованием критерия Wald–Wolfowitz. Как представлено в табл. 1, практически по всем факторам риска больные с ожирением достоверно отличались от пациентов с нормальной массой тела. Так, у больных с ИМТ выше 30 кг/м² достоверно чаще, чем у пациентов с нормальной и даже избыточной массой тела, регистрировались случаи наследственной отягощенности по ИБС и гипертоническая болезнь. При этом ИБС у больных с ожирением развивалась в среднем на 3 года раньше, чем у лиц с нормальной массой тела. Сахарный диабет у больных с ожирением выявлялся в 34,9% случаев, т. е. более чем в 2 раза чаще, чем у больных ИБС с нормальной (14,3%) и избыточной массой тела (16,%). Курящих оказалось больше в подгруппе больных ИБС с нормальной массой тела – 37,1%. Это было достоверно больше, чем в подгруппах больных с избыточной массой тела (29,2%) и с ожирением (23,1%).

Таблица 1

Факторы риска ИБС у обследованных больных в зависимости от величины индекса массы тела

Показатель	Больные с ИМТ до 25 кг/м ² (n=35)	Больные с ИМТ от 25,0 до 30,0 кг/м ² (n=65)	Больные с ИМТ выше 30,0 кг/м ² (n=26)
Возраст, годы (M±m)	63,743±1,917	62,892±1,051	61,743±2,132
Возраст начала ИБС, годы (M±m)	56,914±1,331	54,923±1,013	53,460±1,746
Наследств. отягощенность по ИБС, абс./частота	10/0,285	21/0,323*	11/0,423*□
Курение, абс./частота	13/0,371	19/0,292*	6/0,231*□
Гипертоническая болезнь, абс./частота	27/0,771	53/0,815	22/0,846*□
Сахарный диабет, абс./частота	5/0,143	11/0,169*	9/0,349*□
Гипоальфахолестеринемия, абс./частота	15/0,429	30/0,461*	18/0,692*□
Гипертриглицеридемия, абс./частота	16/0,457	32/0,492*	17/0,654*□

* Достоверные различия с больными ИБС с нормальной массой тела (непараметрический критерий Wald–Wolfowitz, p<0,005); □ достоверные различия между больными с избыточной массой тела и ожирением (непараметрический критерий Wald–Wolfowitz p<0,005).

Выполнение корреляционного анализа позволило установить, что уровень ХС ЛПВП в общей группе больных ИБС связан с ОАА положительной корреляционной связью (r=0,2804, p=0,031), а с уровнем АТ к окЛПНП – отрицательной (r= 0,2801, p=0,033). После деления всех больных ИБС на подгруппы в зависимости от величины ИМТ оказалось, что подобная корреляционная зависимость сохраняется у больных с ИМТ до 30,0 кг/м². Так, у пациентов с ИМТ в пределах нормальных значений прослеживалась высокодостоверная положительная связь между уровнем ХС ЛПВП и ОАА (r=0,5789, p=0,0001).

В группе больных с избыточной массой тела и ИМТ не более 30,0 кг/м², уровень ХС ЛПВП был также связан с ОАА прямой корреляционной зависимостью (r=0,4317, p=0,001), а с титром АТ к окЛПНП – обратной (r=–0,2772, p=0,025). У пациентов с ожирением подобных взаимосвязей между этими параметрами не прослеживалось.

Проблемы патогенеза, диагностики и лечения метаболического синдрома вызывают повышенный интерес врачей многих специальностей, и прежде всего кардиологов. Обусловлено это тем, что проявления метаболического синдрома являются значимыми факторами риска ИБС и приво-

дят к более раннему развитию заболевания, что и было продемонстрировано в нашем исследовании. При этом у больных с ИМТ более 30 кг/м², т. е. с ожирением, закономерно чаще встречались гипертоническая болезнь, гипоальфахолестеринемия и сахарный диабет. Таким образом, большинство пациентов этой подгруппы страдали метаболическим синдромом. У этих больных также чаще отмечались случаи наследственной отягощенности по ИБС. В то же время среди них было меньше курящих, по сравнению с подгруппой больных ИБС с нормальной массой тела. В этой подгруппе, где процент курящих был выше, выявлены более высокие значения ОАА, несмотря на то, что хроническая гипоксия у курящих лиц закономерно приводит к активации ПОЛ и снижению антиоксидантной защиты [4]. Этот факт косвенно свидетельствует о существенной роли метаболических расстройств в снижении ОАА, выявленной у больных ИБС с ожирением.

В соответствии с аутоиммунной концепцией атеросклероза, атерогенное действие присуще не нативным, а модифицированным ЛПНП, обладающим к тому же аутоантигенными свойствами. Причиной появления у ЛПНП аутоантигенных свойств и последующей продукции АТ к окЛПНП чаще всего является их модификация вследствие активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) или недостаточно функционирующей системы антиоксидантной защиты [5]. В то же время именно оксидативный стресс, наряду с инсулинорезистентностью, рассматривают в последнее время в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов развития метаболического синдрома [6, 7]. В связи с этим представляется вполне закономерным обнаружение снижения антиоксидантной защиты, проявляющегося в более низких показателях ОАА у обследованных нами больных ИБС с ожирением. Сходные данные получены в исследованиях А. Isogawa и соавт., обнаруживших отрицательную корреляцию между активностью супероксиддисмутазы – фермента антиоксидантной защиты, и такими компонентами метаболического синдрома, как ИМТ, уровень артериального давления, триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови [8].

С другой стороны, как было показано в наших более ранних работах, а также в исследованиях и обзорах других авторов, ЛПВП обладают способностью препятствовать окислению ЛПНП в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [2, 3]. Пониженное содержание ЛПВП в условиях активации ПОЛ может приводить к повышенному окислению ЛПНП и, как следствие, повышенной выработке АТ к окЛПНП. Данная зависимость была продемонстрирована нами в группах больных ИБС с нормальной и повышенной массой тела. У больных с ожирением взаимосвязь между этими параметрами не прослеживалась; это может указывать на срыв механизма защитного действия ЛПВП в условиях повышенной активации ПОЛ

и угнетения антиоксидантной защиты, что проявляется снижением показателя ОАА. Эта точка зрения подтверждается серьезным исследованием В. Hansel и соавт., показавших значительное угнетение антиоксидантной функции ЛПВП у больных с метаболическим синдромом [9].

Заключение. Таким образом, больные ИБС с метаболическим синдромом характеризовались более низкими показателями антиоксидантной защиты и пониженным уровнем ХС ЛПВП. В группе больных ИБС с ожирением отсутствовали корреляционные связи между ХС ЛПВП, ОАА и титром АТ к окЛПНП, что свидетельствует о нарушении антиоксидантной функции ЛПВП.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганов и др. – 2-е изд. – М., 2009. – С. 106–143.
2. Assvan G. Atheroprotective effects of high density lipoproteins / G. Assvan, J. R. Nofer // *Ann. Rev. Med.* – 2003. – Vol. 54. – P. 321–341.
3. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo / A. N. Klimov, V. S. Gurevich, A. A. Nikiforov et al. // *Atherosclerosis.* – 1993. – Vol. 100. – P. 13–18.
4. Уразильдеева С. А. Курение как фактор риска ИБС: влияние на содержание холестерина в циркулирующих иммунных комплексах и интенсивность перекисного окисления липидов / С. А. Уразильдеева, Л. В. Шатилина // *Российский кардиологический журнал.* – 1999. – № 3. – С. 23–24.
5. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apolipoprotein B by products of fatty acid peroxidation / U. P. Steinbrecher, M. Lougheed, W. C. Kwan, M. Dirks // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264 (26). – P. 15216–15223.
6. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis / I. Grattagliano, P. Portincasa, A. Moschetta, G. Palasciano // *J. Nutr. Biochem.* – 2008. – Vol. 19. – P. 491–504.
7. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress / T. Hoops, D. Noto, G. Caimi, M. R. Averna // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 20. – P. 72–77.
8. Serum superoxide dismutase activity correlates with the components of metabolic syndrome or carotid artery intima-media thickness / A. Isogawa, M. Yamakado, M. Yano, T. Shiba // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 86. – P. 213–218.
9. Metabolic Syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity / B. Hansel, Ph. Giral, E. Nobecourt et al. // *J. Clin. Endocrin. Metabolism.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4963–4971.
10. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах / Е. И. Кузьмина, А. С. Нелюбин, М. К. Щенникова // *Биохимия и биофизика микроорганизмов.* – 1983. – С. 41–48.