

## ЛИПИДНЫЕ И ЛИПОПРОТЕИНОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ. СРАВНЕНИЕ С ПОПУЛЯЦИОННЫМИ ДАННЫМИ

Воевода М.И.<sup>1</sup>, Семаева Е.В.<sup>2</sup>, Рагино Ю.И.<sup>1</sup>, Малютин С.К.<sup>1</sup>, Иванова М.В.<sup>1</sup>, Чернявский А.М.<sup>2</sup>

Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН<sup>1</sup>, НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина МЗ и СР РФ<sup>2</sup>, Новосибирск

### Резюме

Работа посвящена выявлению ведущих липидных и липопротеиновых нарушений при коронарном атеросклерозе у мужчин г. Новосибирска в сравнении с популяционными данными. В исследование было включено 392 мужчины в возрасте от 35 до 70 лет. Основную группу составили 87 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Группа сравнения – репрезентативная популяционная выборка мужчин (305 человек). Биохимические исследования крови включали оценку показателей липидного и липопротеинового профилей, исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), их резистентности к окислению, концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола в крови и в ЛНП. Сравнительный анализ между группами проводился после проведения стандартизации по возрасту. У мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы отмечены потенциально атерогенные нарушения липидно-липопротеинового профиля крови ( $p < 0,01$ ): значительно повышенные уровни общего ХС, ЛНП-ХС (на 19%) и, особенно, ТГ (на 86%), сниженный ЛВП-ХС (на 41%); выявлены значительные снижения резистентности ЛНП к окислению – в среднем, на 33% ( $p < 0,001$ ), особенно на начальном этапе окисления частиц ЛНП (на 37%) и уровней в них  $\alpha$ -токоферола и ретинола (на 40% и 20%, соответственно,  $p < 0,01$ ). Полученные результаты позволяют полагать, что доминирующими из липидно-липопротеиновых нарушений при коронарном атеросклерозе являются не только высокие уровни ХС и ЛНП-ХС, но и, особенно, повышенные ТГ, сниженный ЛВП-ХС, а также взаимосвязанные низкая резистентность ЛНП к окислению и содержание в них жирорастворимых антиоксидантов, свидетельствующие о повышенной атерогенной окислительной модификации ЛНП в сосудистой стенке.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, атерогенные нарушения, метаболическая эпидемиология, мужчины.

В структуре смертности населения России сохраняется лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний, морфологической основой которых является атеросклероз [5]. В области изучения этиопатогенеза атеросклероза, наряду с бесспорно приоритетным вниманием к повышенному уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС), интенсивно проводятся исследования, посвященные разным аспектам окислительных процессов, в частности, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и липопротеинов [2, 4, 8, 10, 11]. Доказано, что наиболее атерогенными ЛНП являются ХС-богатые окисленные ЛНП, активный захват которых макрофагами в сосудистой стенке приводит к избыточному накоплению эфиров ХС в макрофагах и к трансформации их в пенистые клетки – морфологический маркер атеросклероза [9, 12]. В последние годы неоднократно подчеркивалась также атерогенная роль гипертриглицеридемии и ТГ-богатых липопротеинов [1, 9, 10].

Учитывая вышеперечисленное, в настоящей работе мы исследовали выраженность липидных и липопротеиновых нарушений и проводили поиск доминирующих атерогенных факторов у мужчин с коронарным атеросклерозом. Оригинальность работы обусловлена ее дизайном, согласно которому, в качестве

группы сравнения нами была взята популяционная выборка мужчин г. Новосибирска, что представляется актуальным с учетом крайне высокого уровня распространенности сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в сибирской популяции.

Целью работы было выявление ведущих липидных и липопротеиновых потенциально атерогенных нарушений при коронарном атеросклерозе в сравнении с популяционными данными у мужчин г. Новосибирска.

### Материал и методы

В исследование было включено 392 пациента мужского пола. Основную группу составили пациенты, поступающие в НИИ патологии кровообращения на оперативное лечение, и у которых, по данным проведенной при поступлении коронароангиографии, был диагностирован атеросклероз коронарных артерий. В группу были включены 87 пациентов с коронарным атеросклерозом в возрасте от 35 до 69 лет, в среднем –  $51,8 \pm 1,05$  года. У всех пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда и/или нестабильная стенокардия, документированные описанием клинической картины заболевания, результатами ЭКГ исследования и биохимических анализов крови. По данным коронароангиографии, у всех мужчин

(100%) имелось одно-, двух-, трех- или четырех-сосудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 78 человек (90%). Согласно данным клинической картины заболевания и ЭКГ-исследований у всех мужчин (100%) на момент обследования была ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения II и III функционального класса.

В качестве группы сравнения была взята популяционная выборка мужчин г. Новосибирска, обследование которой проводилось в ходе скрининга в рамках многоцентрового международного проекта «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной и Центральной Европе. Валидизирующее исследование» (НАПЕЕЕ-1). Исследование было одобрено Межведомственным комитетом по этике при НИИ терапии СО РАМН, протокол № 1 от 21.12.1999 г. Скрининг проводила бригада врачей, прошедших специализированную подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам исследований. В программу обследования входили демографические и социальные данные, анкетирование по выявлению факторов риска (курение, употребление алкоголя, диета), история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опросник, антропометрия, измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ. В настоящем исследовании в группу сравнения были включены 305 мужчин в возрасте 35–70 лет, в среднем —  $53,6 \pm 0,84$  года. От всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимические исследования крови включали оценку показателей липидного и липопротеинового профилей крови, исходного и стимулированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола в крови и в ЛНП.

Показатели липидного профиля крови (ХС, ТГ, ЛВП-ХС) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Bioson на биохимическом автоанализаторе FP-901 “Labsystem”. Рассчитывали показатели ЛНП-ХС по формуле Friedewald W.T. et al. (1972), «не ЛВП-ХС» и коэффициенты атерогенности. Определение динамики окисления ЛНП *in vitro* и определение концентрации жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП ( $\alpha$ -токоферола и ретинола) проводили собственными способами [6]. Кратко: ЛНП получали из сыворотки осаждением с буферным гепарином, промывали и перерастворяли в 1-молярном растворе NaCl. В ЛНП определяли концентрацию белка по общепринятому методу Лоури и концентрацию  $\alpha$ -токоферола и ретинола флуориметричес-

ким методом. Окислительную модификацию ЛНП проводили в среде Дульбекко без  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , содержащей ионы  $\text{Cu}^{2+}$  при 370 С. До и в течение 2 часов инкубации оценивали степень окислительной модификации ЛНП по концентрации малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре Hitachi F-300.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows (версия 12). Критерием статистической достоверности был уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

*Липидный профиль крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужской популяцией.*

Несмотря на отсутствие значимых возрастных различий между группами, сравнительный анализ всех исследованных показателей проводился нами после проведения стандартизации групп по возрасту.

По всем показателям липидного профиля крови нами выявлены значимые различия между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и популяционной группой (табл. 1). Несмотря на высокие в целом уровни общего ХС и ЛНП-ХС в мужской популяции (5,9 и 3,6 ммоль/л, соответственно), тем не менее, эти же показатели у мужчин с коронарным атеросклерозом оказались еще выше на 8% и 19% ( $p < 0,01$ ), чем в популяционной группе. Показатель ЛВП-ХС в основной группе был на 41% ниже ( $p < 0,001$ ) в сравнении с популяционной группой мужчин. Максимальные различия между двумя группами обнаружены в отношении уровней ТГ. Так, у мужчин с коронарным атеросклерозом концентрация ТГ оказалась на 86% ( $p < 0,001$ ) выше в сравнении с показателями в мужской популяции. В основной группе уровень «не ЛВП-ХС» был  $5,45 \pm 0,35$  ммоль/л, что на 26% выше ( $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения ( $4,31 \pm 0,29$  ммоль/л). Коэффициенты атерогенности в группах также значительно различались и были следующими: ЛНП-ХС/ЛВП-ХС — 4,6 и 2,2, соответственно ( $p < 0,01$ ), «не ЛВП-ХС»/ЛВП-ХС — 5,74 и 2,73, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами репрезентативной популяционной выборки зафиксированы потенциально атерогенные различия в показателях липидного профиля крови: значительно повышенные уровни общего ХС, ЛНП-ХС и, особенно, ТГ, а также сниженный ЛВП-ХС. Полученные данные согласуются с литературными. Так, ранее было отмечено, что кроме гиперхолестеринемии и низкого уровня ЛВП-ХС значимой является роль гипертриглицеридемии в прогрессировании и развитии осложнений коронарного атеросклероза [1, 7].

Таблица 1

Стандартизованные по возрасту показатели уровней общего ХС, ЛНП-ХС, ЛВП-ХС и ТГ крови (ммоль/л) у мужчин с коронарным атеросклерозом и в популяционной группе

| Показатели  | Коронарный атеросклероз |        |        |       | Популяция                        |        |        |     |
|-------------|-------------------------|--------|--------|-------|----------------------------------|--------|--------|-----|
|             | ХС                      | ЛВП-ХС | ЛНП-ХС | ТГ    | ХС                               | ЛВП-ХС | ЛНП-ХС | ТГ  |
| М           | 6,4*                    | 0,95** | 4,3*   | 2,6** | 5,9                              | 1,6    | 3,6    | 1,4 |
| m           | 0,2                     | 0,02   | 0,2    | 0,2   | 0,1                              | 0,01   | 0,1    | 0,1 |
| σ           | 1,6                     | 0,25   | 1,5    | 1,4   | 1,2                              | 0,4    | 1,1    | 0,8 |
| минимально  | 3,5                     | 0,6    | 2,3    | 0,84  | 2,8                              | 0,8    | 1,4    | 0,4 |
| максимально | 11,4                    | 1,9    | 9,5    | 10,1  | 10,0                             | 2,6    | 7,3    | 7,1 |
|             | +8%                     | -41%   | +19%   | +86%  | Разница в сравнении с популяцией |        |        |     |

**Примечание:** \* -  $p < 0,01$  и \*\* -  $p < 0,0001$  в сравнении с мужчинами популяционной группы.

Окислительно-антиоксидантный потенциал ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужской популяцией.

Уровень конечных продуктов процесса ПОЛ в крови при атеросклерозе и некоторых его факторах риска оценивался ранее в клинических и экспериментальных исследованиях. Реже определялся показатель уровня продуктов ПОЛ непосредственно в выделенных ЛНП, отражающий степень окисленности циркулирующих в крови липопротеинов. Однако, основное клеточное потенциально атерогенное окисление ЛНП происходит не в крови, а в стенке сосудов в присутствии повышенной концентрации ионов металлов переменной валентности, катализирующих процесс окисления [9, 11, 12]. В экспериментальной модели *in vitro*, при создании условий, подобных субэндотелиальному сосудистому пространству, существует показатель окислительной устойчивости ЛНП также в присутствии катализаторов окисления для оценки «предрасположенности» ЛНП к окислительной модификации. Этот показатель интегративно отражает как прооксидантный потенциал ЛНП (содержание в них полиненасыщенных жирных кислот, гидроперекисей липидов), так и их антиоксидантный потенциал (содержание α-токоферола и других антиоксидантов) [3, 4, 8].

В настоящей работе проведены сравнительные ис-

следования по оценке окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами репрезентативной популяционной выборки. Данные сравнительного исследования стандартизованных по возрасту показателей исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП и их резистентности к окислению *in vitro* между мужчинами с коронарным атеросклерозом и группы сравнения приведены в табл. 2.

Показатели исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП у пациентов с коронарным атеросклерозом и у мужчин группы сравнения значимо не различались. С другой стороны, нами выявлено значительное снижение резистентности ЛНП к окислению у больных коронарным атеросклерозом. Так, ЛНП у мужчин основной группы после 0,5, 1 и 2 х -часовой инкубации с катализаторами окисления — ионами меди содержали на 37%, 29% и 32%, соответственно, повышенное количество продуктов процесса ПОЛ в сравнении с ЛНП мужчин популяционной группы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, именно исследование показателя резистентности ЛНП к окислению *in vitro* позволило выявить значительные различия в состоянии прооксидантного потенциала ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы. Эти различия отражают значительную предрасположенность ЛНП к окисле-

Таблица 2

Исходный уровень продуктов процесса ПОЛ в ЛНП и устойчивость ЛНП к окислению (нмоль МДА/мг белка ЛНП) у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы

| Группа обследованных    | Показатели  | Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди |           |           |           |
|-------------------------|-------------|----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                         |             | 0 ч                                    | 0,5 ч     | 1 ч       | 2 ч       |
| Коронарный атеросклероз | М±m         | 6,7±0,3                                | 22,0±0,8* | 26,2±0,9* | 29,2±0,9* |
|                         | σ           | 3,2                                    | 8,0       | 8,6       | 8,2       |
|                         | Мин-макс    | 2,0-16,4                               | 4,1-36,4  | 4,7-41,2  | 6,5-43,6  |
|                         | Разница в % | -8                                     | +37       | +29       | +32       |
| Популяция               | М±m         | 7,3±0,2                                | 16,1±0,3  | 20,3±0,3  | 22,1±0,3  |
|                         | σ           | 2,9                                    | 6,2       | 5,9       | 6,2       |
|                         | Мин-макс    | 1,8-17,9                               | 2,3-26,7  | 2,7-33,3  | 6,7-39,0  |

**Примечание:** \* - отличие в сравнении с мужчинами популяционной группы при  $p < 0,001$ ; разница в % при сравнении с мужчинами популяционной группы.

Таблица 3

**Стандартизованные по возрасту показатели концентрации жирорастворимых антиоксидантов в сыворотке (мкг/мл) и в ЛНП (мг/мг белка ЛНП) у мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами популяционной группы ( $M \pm m$ )**

| Группа обследованных    | Сыворотка   |            | ЛНП         |             |
|-------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
|                         | а-токоферол | ретинол    | а-токоферол | ретинол     |
| Коронарный атеросклероз | 9,97±0,4    | 0,4±0,01** | 0,77±0,08*  | 0,04±0,002* |
| Популяция               | 9,3±0,3     | 0,52±0,01  | 1,28±0,05   | 0,05±0,002  |
| Разница в %             | +7          | -23        | -40         | -20         |

**Примечание:** \* - отличие в сравнении с мужчинами популяционной группы при  $p < 0,01$ , \*\* - при  $p < 0,001$ , разница в % при сравнении с мужчинами популяционной группы

нию при коронарном атеросклерозе, их способность подвергаться окислительной модификации в субэндотелии сосудов и, тем самым, приобретать атерогенный потенциал.

В комплексе с показателем устойчивости ЛНП к окислению проведены сравнительные исследования по оценке антиоксидантного потенциала крови и ЛНП между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и мужской популяцией. Мы оценивали концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола, как наиболее значимых липофильных антиоксидантов, и в сыворотке крови, и непосредственно в ЛНП (табл. 3).

Значимых различий в концентрации  $\alpha$ -токоферола в сыворотке между группами мужчин выявлено не было. Концентрация ретинола в сыворотке у мужчин с коронарным атеросклерозом была на 23% ниже ( $p < 0,001$ ), чем в популяционной группе. В отношении же уровня липофильных антиоксидантов непосредственно в ЛНП, нами отмечены более выраженные отличия между группами. Так, при коронарном атеросклерозе концентрации и  $\alpha$ -токоферола, и ретинола в ЛНП были ниже на 40% и 20%, соответственно ( $p < 0,01$ ), чем в популяционной группе мужчин.

Полученные результаты согласуются с данными о том, что основным антиоксидантом ЛНП является именно  $\alpha$ -токоферол, который первым расходуется при инициации окисления [2, 8, 11]. Ретинол содержится в ЛНП в меньшем количестве, но также препятствует их окислительной модификации. Поэтому, на наш взгляд, определение уровня антиоксидантов непосредственно в ЛНП, а не в сыворотке, является более наглядным, информативным и точнее характери-

зует окислительно-антиоксидантный дисбаланс этой системы. Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом дополнительно к потенциально атерогенным окислительным изменениям ЛНП выявлены и слабые стороны в антиоксидантной защите ЛНП — сниженные концентрации в них  $\alpha$ -токоферола и ретинола — в сравнении с мужчинами популяционной группы. Действительно, ранее было показано, что при ИБС содержание антиоксидантов, особенно  $\alpha$ -токоферола, низкое и при интенсивности свободно-радикальных процессов собственных антиоксидантных систем крови и ЛНП недостаточно для достижения баланса в системе “прооксидант-антиоксидант” [1, 8, 12].

### Заключение

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на повышенные уровни таких потенциально атерогенных липидных фракций, как общий ХС и ЛНП-ХС, отмеченные нами в целом в сибирской мужской популяции, взятой в качестве группы сравнения, тем не менее, у мужчин с коронарным атеросклерозом выявлены еще более выраженные липидные и липопротеиновые нарушения. Полученные результаты позволяют полагать, что в отношении коронарного атеросклероза доминирующими из этих нарушений являются не только высокие уровни ХС и ЛНП-ХС, но и, особенно, повышенный уровень ТГ, сниженный уровень ЛВП-ХС, а также взаимосвязанные низкая резистентность ЛНП к окислению и уровень в них жирорастворимых антиоксидантов, свидетельствующие о повышенной атерогенной окислительной модификации ЛНП в сосудистой стенке.

### Литература

1. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Семаева Е.В. и соавт. Липидный спектр крови и резистентность к окислению липопротеинов сыворотки крови у больных коронарным атеросклерозом в Западной Сибири. // Бюллетень СО РАМН, 2003, № 3, С. 47-51.
2. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. // Кардиология, 2000, № 7, С. 48-62.
3. Никитин Ю.П., Душкин М.И., Рагино Ю.И. Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология, 1998, № 10, С. 48-52.
4. Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза. // Российский кардиологический журнал, 2002, № 1, С. 61-70.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы профилактики сер-

- лечно-сосудистых заболеваний в России. // Кардиология СНГ, 2003, № 1, С. 12-15.
6. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и соавт. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. // Клиническая лабораторная диагностика, 2005, № 4, С. 11-15.
  7. Шишло Л.А., Жбанов И.В., Михайлов Ю.Е. и соавт. Влияние дислипидемии на состояние коронарного русла и проходимость аортокоронарных шунтов после реваскуляризации миокарда. // Кардиология, 2000, № 10, С. 23-26.
  8. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H. et al. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. // Free Radic. Biol. Medicine., 1992, V. 13, P. 341-390.
  9. Osterud B. and Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. // Physiol. Rev., 2003, V. 83, P. 1069-1113.
  10. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. // Nature Medicine, 2002, V. 8, P. 1211-1218.
  11. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. // Physiol. Rev., 2004, V. 84, P. 1381-1478.
  12. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: an update. // Source Ann. Clin. Lab. Sci., 1997, V. 27, P. 1-10.

# Abstract

*The article is devoted to the diagnostics of lipid and lipoprotein disturbances in coronary atherosclerosis among Novosibirsk City males, comparing to general population. The study included 392 males aged 35-70 years. The main group consisted of 87 patients with coronary atherosclerosis, verified at coronaroangiography. The control group was a representative population sample of 305 males. Lipid and lipoprotein profiles, baseline levels of lipid peroxidation products in low-density lipoproteins (LDL), their oxidative resistance, alpha-tocopherol and retinol levels in blood and LDL, were measured. All comparisons were performed after age adjusting. Males with coronary atherosclerosis, compared to control group, demonstrated potentially atherogenic lipid and lipoprotein profile disturbances ( $p < 0.01$ ): significantly increased levels of total cholesterol (CH), LDL CH (+19%), triglycerides (TG) (+86%); decreased high-density lipoprotein (HDL) CH level (-41%); substantially reduced LDL oxidative resistance (-33%;  $p < 0.001$ ), especially for initial LDL oxidation stages (-37%), and decreased LDL levels of alpha-tocopherol and retinol (-40% and -20%, respectively;  $p < 0.01$ ). The results obtained demonstrate that in coronary atherosclerosis, dominant lipid and lipoprotein disturbances include not only increased CH and LDL CH levels, but also increased TG concentration, decreased HDL CH level, and interrelated low LDL oxidative resistance and lipid-soluble antioxidant LDL concentrations. The latter is an evidence of increased atherogenic oxidative LDL modification in vascular wall.*

**Keywords:** Coronary atherosclerosis, atherogenic disturbances, metabolic epidemiology, males.

Поступила 10/02-2005