

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г.

Цель. Изучить влияние терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) статинами или ингибитором PCSK9 на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) плазмы крови и активность эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px).

Материал и методы. В исследование были включены больные ИБС (9-10 мужчин в группу), которым в течение 6 мес. проводили терапию с включением статинов — 40 мг/сут. правастатина (группа 1) или 0,4 мг/сут. цериастатина (группа 2), а также терапию с включением ингибитора PCSK9 — 420 мг/мес. эволюкумаба (группа 3) в течение 1 года. Уровень липогидропероксидов в ЛНП (LOOH-ЛНП) измеряли в группах 1 и 2 при помощи модифицированного метода с использованием реагента Fe-ксиленолоранж; содержание окислительно модифицированных ЛНП (ок-ЛНП) в группе 3 — при помощи иммунохимического метода (тест-наборы Mercodia, Швеция). Активность GSH-Px во всех группах определяли при помощи модифицированного метода в сопряженной глутатионредуктазной системе с использованием гидропероксида трет-бутила в качестве субстрата.

Результаты. Одновременно со снижением уровня холестерина в ЛНП (ХС-ЛНП) в группах 1 и 2 значительно увеличивался (в группе 2 — в 6-7 раз через 3-6 мес. терапии) уровень LOOH-ЛНП. В группе 2 отмечено резкое падение активности GSH-Px, начиная с 3-го мес. терапии. В группе 3 на фоне снижения концентрации ХС-ЛНП обнаружено существенное снижение уровня ок-ЛНП при отсутствии изменений активности GSH-Px.

Заключение. Статины, эффективно снижая уровень ХС-ЛНП одновременно индуцируют окислительную модификацию ЛНП и снижают активность GSH-Px. Ингибитор PCSK9 не только эффективно снижает уровень ХС-ЛНП, но и содержание ок-ЛНП, не вызывая снижения активности GSH-Px.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):39–44
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-39-44>

Ключевые слова: липогидропероксиды, окислительно модифицированные ЛНП, глутатионпероксидаза, статины, ингибитор PCSK9.

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 14-1500245 П Российского научного фонда.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ланкин В. З.* — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0002-8018-0296, Тихазе А. К. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0003-3870-9923, Коновалова Г. Г. — к.б.н., с.н.с. отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0002-0172-9472.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lankin941@mail.ru

GSH-Px — эритроцитарная Se-содержащая глутатионпероксидаза, LOOH-ЛНП — липогидропероксиды в изолированных липопротеидах низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АПФ/АРА — ангиотензинпревращающий фермент/антагонист рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ок-ЛНП — окислительно модифицированные липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 25.06.2018

Принята к публикации 03.07.2018

THE INFLUENCE OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON THE LEVEL OF MODIFIED LOW DENSITY LIPOPROTEIDES

Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Konvalova G. G.

Aim. To assess the influence of coronary heart disease patients (CHD) therapy with statins or PCSK9 inhibitors influence on the level of oxidatively modified low density lipoproteides (LDL) and activity of erythrocyte Se-glutathione peroxidase (GSH-Px).

Material and methods. To the study, CHD patients were included (9-10 males per group), who during 6 months were undergoing statin therapy — 40 mg per day of pravastatin (group 1) or 0,4 mg per day of cerivastatin (group 2), as the therapy with PCSK9 inhibitor — 420 mg per month evolocumab (group 3) during 1 year. The level of lipohydroperoxide in LDL (LOOH-LDL) was measured in the groups 1 and 2 with the modified method and usage of Fe-xilenolorange; content of oxidized LDL (oxLDL) in the group 3 — with immune chemistry method (assays Mercodia, Sweden). Activeness of GSH-Px in all groups was assessed with the modified methods bound with glutathione reductase system and tret-buthyl hydroperoxide as a substrate.

Results. Simultaneously with the decrease of LDL cholesterol in the groups 1 and 2 there was significant increase (in the group 2 — 6-7 times in 3-6 months of therapy) of the level of LOOH-LDL. In the group 2 there was marked significant decrease of GSH-Px activity beginning from the month 3. In the group 3, with decreased LDL cholesterol there was significant decline in oxLDL with changed activity of GSH-Px.

Conclusion. Statins, effectively decreasing the level of LDL cholesterol, simultaneously induce the oxidation of LDL and decrease the activity of GSH-Px. Inhibitor PCSK9 not only does effectively decrease the level of LDL cholesterol, but also the content of oxLDL, not leading to decreased GSH-Px activity.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):39–44

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-39-44>

Key words: lipohydroperoxides, oxidatively modified LDL, glutathione peroxidase, statins, PCSK9 inhibitor.

Conflicts of Interest: supported by Russian Scientific Foundation, grant № 14-1500245.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Lankin V. Z. ORCID: 0000-0002-8018-0296, Tikhaze A. K. ORCID: 0000-0003-3870-9923, Konvalova G. G. ORCID: 0000-0002-0172-9472.

Использование гиполипидемических лекарственных средств является одним из основных принципов медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза. В качестве холестерин-снижающих препаратов, в частности, активно используют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые подавляют синтез холестерина (ХС) на раннем этапе — на стадии образования мевалоновой кислоты [1-3]. Тем не менее, ингибирование биосинтеза ХС лекарственными препаратами этого класса одновременно приводит к подавлению синтеза изопrenoидов и селенопротеидов (рис. 1), что, соответственно, должно вызывать снижение образования двух важнейших компонентов природной антиоксидантной системы — коэнзима Q_{10} и Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) [2-3]. Следует отметить, что при терапии статинами у ряда больных наблюдаются характерные побочные явления, такие как миалгии, миопатии и, в тяжелых случаях, рабдомиолиз и почечная недостаточность [2-3], которые объяснимы возникновением дефицита коэнзима Q_{10} — промежуточного переносчика электронов в митохондриальной дыхательной цепи мышечных клеток. Действительно, снижение содержания коэнзима Q_{10} в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) при терапии статинами неоднократно подтверждено экспериментально [2-3], причем нами было обнаружено, что при действии статинов имеет место существенное снижение уровня макроэргических фосфатов (АТФ и креатинфосфата) в кардиомиоцитах экспериментальных животных [3], которое может быть сопряжено с развитием дефицита коэнзима Q_{10} в сердечной мышце. Известно, что предатеросклеротическое поражение (липоидоз) в интиме возникает при неконтролируемом захвате циркули-

рующих в кровяном русле холестерин-содержащих ЛНП клетками стенки сосудов, в результате чего образуются обогащенные липидами так называемые “пенистые клетки” [1-2]. Полиеновые фосфолипиды наружного слоя частиц ЛНП способны к свободно-радикальному окислению, поскольку в кровотоке имеется большое количество индукторов их окисления, таких как кислород, ионы железа и гемопротейиды [1]. Показано, что восстановленная (фенольная) форма убихинона Q_{10} (коэнзима Q_{10}) является эффективным антиоксидантом, причем именно убифенол Q_{10} осуществляет защиту частиц ЛНП от свободнорадикального окисления [2, 3]. В процессе окисления ЛНП первичные продукты — липогидропероксиды претерпевают окислительную деструкцию с образованием α -оксоальдегидов, подобных 4-гидроксиноненалу и малоновому диальдегиду (МДА) [1, 3]. Альдегидные группы низкомолекулярного дикарбонила МДА способны легко реагировать с концевыми ϵ -аминогруппами аргинина в апопротеине В-100 частиц ЛНП, вызывая модификацию структуры белковой молекулы, вследствие чего окислительно-модифицированные ЛНП более эффективно захватываются клетками стенки сосудов с образованием “пенистых клеток” при помощи скэвинджер-рецепторов [2, 3]. Таким образом, подавление статинами биосинтеза ХС одновременно с уменьшением эффективности антиоксидантной защиты может приводить к усилению свободнорадикального окисления частиц ЛНП, провоцируя манифестирование атерогенных повреждений в стенке сосудов. Прямое антиоксидантное действие статинов маловероятно и экспериментально установлено не было, тем не менее в литературе имеются сведения об опосредованном “антиоксидантном” действии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [4]. Нами впервые было продемонстрировано купирование образования окисленных ЛНП при комплексной терапии больных ИБС статинами с включением природных (коэнзим Q_{10}) и синтетических (пробукол) фенольных антиоксидантов [2, 3]. Еще одним из распространенных побочных эффектов статинов, кроме отмеченных выше, является обнаружение повышенного уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) в кровяном русле [3]. Очевидно, что это действие статинов связано с увеличением проницаемости биомембран гепатоцитов, которое, как показано в наших экспериментах, может быть вызвано инициацией свободнорадикального окисления в биомембранах клеток печени при введении статинов [3, 5]. Исходя из вышесказанного, назрела необходимость использования в качестве холестерин-снижающих препаратов лекарственных средств, имеющих механизм действия отличный от статинов. В последние годы в качестве холестерин-снижающих препаратов начали использоваться лиганды рецепторов к ЛНП — ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового

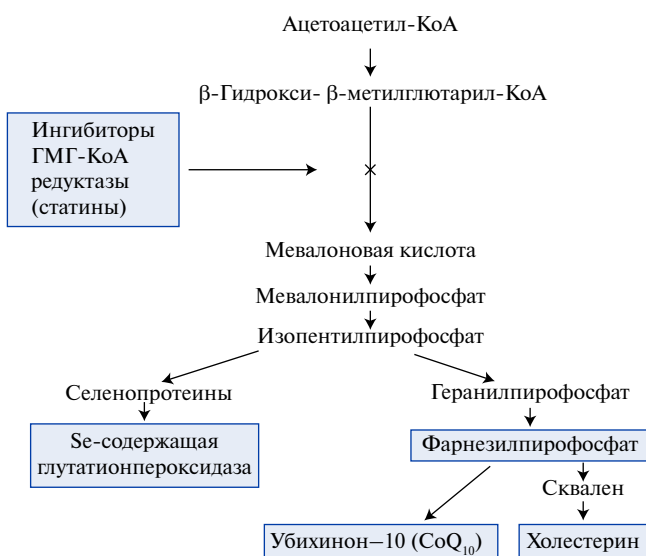


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) на биосинтез холестерина, коэнзима Q_{10} и Se-содержащей глутатионпероксидазы [2].

типа 9 (protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), содержащие моноклональные антитела к PCSK9 [6]. Блокада PCSK9 должна приводить к экспрессии рецепторов ЛНП в клетках печени, в результате чего утилизация ЛНП в печени может увеличиваться, а содержание ЛНП в плазме крови — уменьшаться. Действительно, использование препаратов, содержащих моноклональные антитела к PCSK9 приводит, по данным большого числа исследований, к стойкому и длительному снижению уровня общего ХС и холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) у больных ИБС [6]. Тем не менее, в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии терапии с использованием ингибиторов PCSK9 на уровень окислительно-модифицированных ЛНП и активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px в крови больных ИБС. Исходя из вышесказанного, настоящая работа посвящена исследованию динамики содержания окисленных ЛНП (частиц ЛНП, содержащих гидропероксиацилы в фосфолипидах наружного слоя — LOOH-ЛНП) при действии статинов, а также изучению динамики уровня окислительно-модифицированных ЛНП (частиц ЛНП с альдегид-зависимой модификацией апопротеина В-100 — ок-ЛНП) в плазме крови больных ИБС в процессе терапии ингибитором PCSK9. Кроме того, в работе исследовали изменение активности GSH-Px в эритроцитах больных ИБС при терапии статинами или ингибитором PCSK9.

Материал и методы

В исследование были включены больные ИБС с гиперхолестеринемией, которые получали в течение 6 мес. гиполипидемическую терапию с включением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — правастатина в суточной дозе 40 мг (10 мужчин; $49 \pm 2,5$ года) — группа 1, либо церивастатина в суточной дозе 0,4 мг (16 мужчин; 53 ± 5 лет) — группа 2. Кроме того, в группу 3 было включено 9 мужчин со стабильной ИБС в возрасте 59 ± 10 лет, у которых имелось документированное подтверждение атеросклеротического поражения не менее одной магистральной коронарной артерии по данным коронароангиографии. Пациенты этой группы получали стандартную терапию, включая антиагреганты, β -блокаторы и ингибиторы АПФ/АРА, причем до начала исследования все больные принимали максимально переносимую дозу статинов. Поскольку за время терапии статинами в группе 3 не было достигнуто целевых уровней ХС-ЛНП, пациентам была назначена гиполипидемическая терапия с включением ингибитора PCSK9 — эволокумаб в дозе 420 мг 1 раз в мес.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Содержание ХС-ЛНП определяли стандартными методами на химическом анализаторе Architect С 8000 фирмы Abbott (США) с использованием реактивов этой же фирмы. ЛНП из плазмы крови больных групп 1 и 2 выделяли при помощи дифференциального ультрацентрифугирования в градиенте плотности NaBr по модифицированному методу [7], используя препаративную рефрижераторную ультрацентрифугу Beckman L8-M (США) с угловым ротором Ti-50. Концентрацию липогидропероксидов в изолированных ЛНП (LOOH-ЛНП) определяли модифицированным колориметрическим методом, используя реакцию окисления ионов экзогенного Fe^{2+} гидропероксидами и анализируя содержание стехиометрически образованного Fe^{3+} при помощи цветной реакции с ксиленолоранжем [8] на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) до и после специфичного восстановления органических (липидных) гидропероксидов трифенилфосфином. Уровень окислительно модифицированных ЛНП (ок-ЛНП) в плазме крови определяли иммунохимическим методом с использованием планшетного спектрофотометра BioTek EL808 (США) при помощи тест-наборов фирмы Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), содержащих моноклональные антитела mAb-4E6 к МДА-модифицированным ЛНП. Активность эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе в нашей модификации [9] с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата на регистрирующем спектрофотометре Hitachi 557 (Япония) по скорости окисления NADPH при 340 нм. Активность фермента выражали в ед/г.Нб, исследование каждого образца повторяли трижды. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10, применяя непараметрические методы статистического анализа. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для удобства восприятия результаты выражали в относительных единицах, принимая за 1 значения соответствующих параметров до начала терапии. Приведенные результаты биохимических исследований групп 1 и 2 основаны на вновь произведенных расчетах данных клинических трайлов, выполненных в 2002–2003 гг и ранее не публиковавшихся.

Результаты

На рисунке 2 приведены данные об изменении содержания ХС-ЛНП и LOOH-ЛНП при терапии больных ИБС правастатином (группа 1). Как видно, уровень ХС-ЛНП прогрессивно уменьшается в процессе терапии, через 6 мес. достигая уровня почти на 30% ниже исходного (рис. 2, кривая 1). Уровень LOOH-ЛНП при терапии правастатином, напротив, неуклонно возрастает и через 6 мес. лечения достигает уровня, превышающего исходный в 1,3 раза

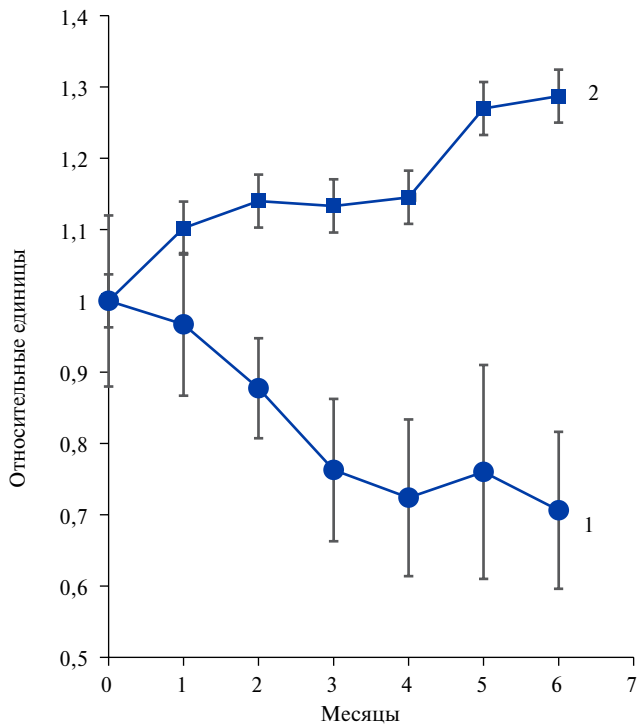


Рис. 2. Изменение содержания холестерина (кривая 1) и липогидропероксидов (кривая 2) в ЛНП плазмы крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии правастатином.

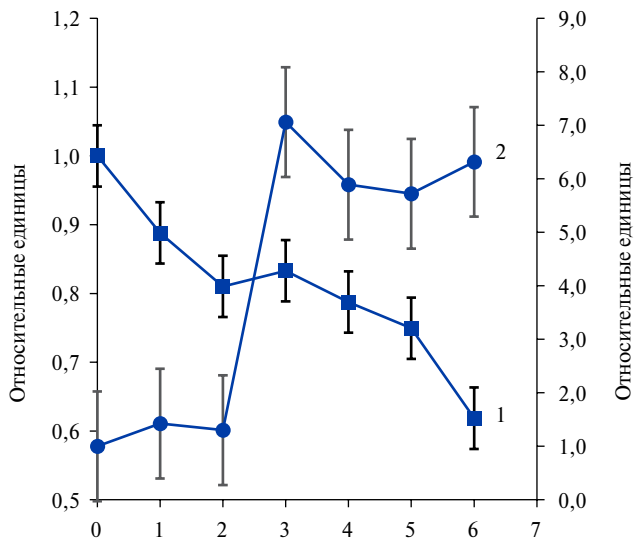


Рис. 3. Изменение содержания холестерина (кривая 1, левая шкала) и липогидропероксидов (кривая 2, правая шкала) в ЛНП плазмы крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии церивастатином.

(рис. 2, кривая 2). В этом исследовании была выявлена сильная отрицательная корреляция ($r=-0,80$; $p<0,01$) между концентрациями LOOH-ЛНП и ХС-ЛНП. Данные об изменении содержания ХС-ЛНП и LOOH-ЛНП при терапии больных ИБС церивастатином (группа 2) представлены на рисунке 3. Уровень ХС-ЛНП в процессе терапии этим статином прогрессивно уменьшается, через 6 мес. достигая уровня

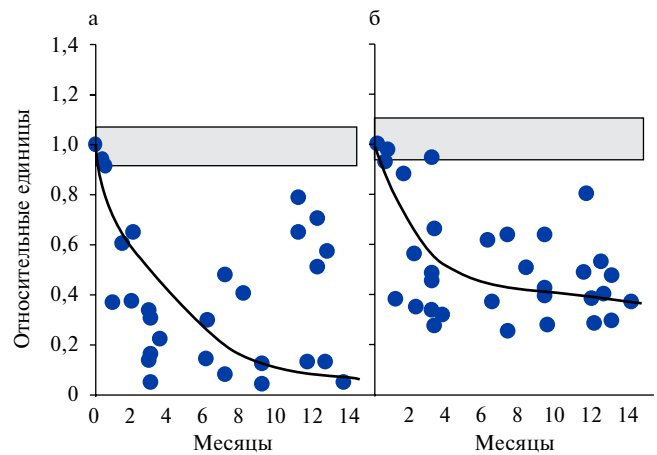


Рис. 4 (а, б). Изменение содержания холестерина ЛНП (а) и окислительно модифицированных ЛНП (б) в плазме крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии ингибитором PCSK9 эволокумабом.

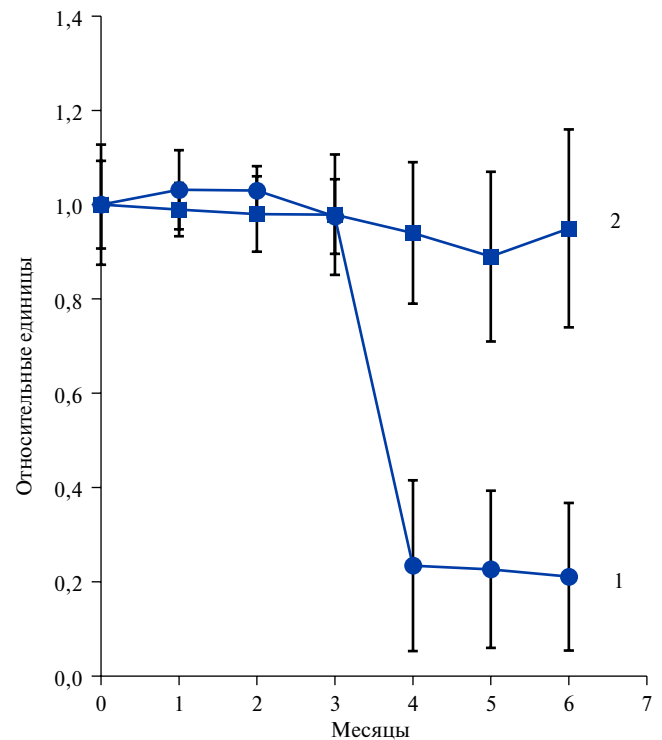


Рис. 5. Изменение активности эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы при терапии больных ИБС правастатином (кривая 1) и ингибитором PCSK9 эволокумабом (кривая 2).

почти на 40% ниже исходного (рис. 3, кривая 1). Уровень LOOH-ЛНП, напротив, резко возрастает через 3 мес. терапии церивастатином и остается на высоком уровне (с 3-х до 6-и мес. терапии церивастатином содержание LOOH-ЛНП увеличивается в 6-7 раз) в продолжение последующего периода лечения (рис. 3, кривая 2). В этом исследовании также была выявлена сильная отрицательная корреляция

($r=-0,67$; $p<0,01$) между концентрациями LOOH-ЛНП и ХС-ЛНП. Как и следовало ожидать, исходя из ранее выполненных исследований, через 3 мес. после начала терапии ингибитором PCSK9 (группа 3) уровень ХС-ЛНП резко уменьшался по сравнению с исходным (на 74%; $p<0,01$), причем столь же пониженный уровень ХС-ЛНП сохранялся и на более поздних сроках наблюдения (рис. 4, а). В то же время, уровень ок-ЛНП значительно снижался уже через 1-2 мес. после начала терапии с использованием ингибитора PCSK9, а через 3 мес. уменьшался более чем на 50% ($p<0,01$) и оставался на таком же пониженном уровне в течение последующих 12 мес. лечения (рис. 4, б). При исследовании этой группы выявлена сильная положительная корреляция ($r=0,79$; $p<0,01$) между содержанием ок-ЛНП и ХС-ЛНП. Активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px в эритроцитах при терапии больных ИБС правастатином резко падала, начиная с 3-го мес. и оставалась на уровне в 4,3-4,7 раза ниже исходного в продолжение последующего периода наблюдения (рис. 5, кривая 1). Активность GSH-Px при терапии больных ИБС ингибитором PCSK9 достоверно не изменялась в течение 6 мес. наблюдения (рис. 5, кривая 2).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что статины эффективно снижают уровень ХС-ЛНП, но одновременно резко увеличивают окисленность ЛНП — содержание липопероксидов в наружном слое частиц ЛНП (рис. 2 и 3). Как было показано нами ранее [10], возрастание уровня липопероксидов в ЛНП не увеличивает их атерогенность, т.е. захват ЛНП макрофагами, приводящий к образованию пенных клеток. Тем не менее, увеличение окисленности наружного слоя частиц ЛНП, несомненно, способствует дальнейшей окислительной деструкции липолипидных пероксидов с образованием дикарбониллов, подобных МДА [1, 2], что приводит к накоплению ок-ЛНП — атерогенных частиц ЛНП, содержащих альдегид-модифицированный апопротеин В-100 и увеличению поглощения окислительно модифицированных ЛНП макрофагами стенки сосудов [10]. МДА-модифицированные ЛНП, как было показано нами и другими авторами [2, 10, 11], способны эффективно поглощаться моноцитами-макрофагами с образованием “пенистых клеток”. Таким образом, LOOH-содержащие ЛНП являются потенциально атерогенными и увеличение их содержания при холестерин-снижающей терапии статинами можно рассматривать как проявление прооксидантного эффекта, вызванного развитием дефицита коэнзима Q_{10} вследствие подавления ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы биосинтеза этого природного антиоксиданта (рис. 1). Дополнительным доказатель-

ством справедливости этого утверждения служит обнаруженное нами резкое снижение активности GSH-Px при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 5, кривая 1), что характерно для ингибирующего GSH-Px действия статинов в модельных системах (рис. 1) и [2, 11]. В то же время, ингибитор PCSK9 обладает не только выраженным холестерин-снижающим действием, но одновременно значительно снижает уровень атерогенных ок-ЛНП (рис. 4), и не влияет на активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px (рис. 5, кривая 2). При отсутствии выявленных побочных эффектов это наблюдение позволяет предположить перспективность применения ингибиторов PCSK9 для терапии ИБС и атеросклероза. Следует отметить, что снижение уровня ХС-ЛНП через 3 мес. терапии ингибитором PCSK9 было более значительным (почти в 4 раза), чем уменьшение содержания ок-ЛНП (лишь в 2 раза). Этот факт, вероятно, указывает на то, что снижение концентрации ок-ЛНП в плазме крови отражает повышенную утилизацию именно ок-ЛНП в печени при терапии ингибитором PCSK9. Ранее в популяционных исследованиях мы показали, что наиболее окислены те частицы ЛНП, которые содержат наибольшее количество ХС, т.е. те ЛНП, которым приписывается наибольшая атерогенность [3]. Статины же, как указано выше, способны эффективно снижать уровень ХС-ЛНП, но одновременно стимулируют образование окисленных ЛНП (рис. 2 и 3). Именно поэтому нами выявлена негативная корреляция между уровнем ХС-ЛНП и окисленных ЛНП при терапии статинами. В соответствии с результатами настоящей работы, обнаруженная нами в популяционных исследованиях положительная корреляция между уровнями ок-ЛНП и ХС-ЛНП сохраняется и при резком уменьшении их содержания в процессе терапии ингибитором PCSK9. Можно полагать, что существование подобной корреляции между уровнями гидроперокси-ацилов и холестерина в липид-белковых надмолекулярных комплексах, в соответствии с высказанной нами гипотезой [3], является физиологически обусловленным и отражает последствия нормальной структурно-динамической регуляции жидкостности фосфолипидного монослоя/бислоя. Если наше предположение верно, выявленная негативная корреляция между уровнями гидроперокси-ацилов и холестерина в ЛНП при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, напротив, отражает существенное нарушение нормальных механизмов регуляции жидкостности ЛНП и биомембран. Можно думать, что нарушение подобных механизмов лежит в основе нарушения проницаемости мембран гепатоцитов для АЛТ и АСТ при терапии статинами вследствие увеличения окисленности биомембран этих клеток [5]. Действительно, нам удалось экспериментально подтвердить увеличение

проницаемости клеточных биомембран при действии вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов МДА [12]. В выполненных ранее исследованиях [3, 7, 9] нами была убедительно доказана важная роль окислительного стресса в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета 2 типа, причем была сформулирована гипотеза о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при этих заболеваниях [7]. Исходя из этого, симптоматичны указания на то, что стимулирование развития окислительного стресса при терапии статинами способствует возникновению диабета [13] и манифестированию атеросклероза [14].

Заключение

В настоящее время показаниями к назначению ингибиторов PCSK9 являются наследственные гиперхолестеринемии и недостижение целевых уровней ХС-ЛНП при терапии статинами и эзети-

мибом. Очевидно, что нынешняя доступность статинов делает их основным лекарственным средством в ряду холестерин-снижающих лекарств, однако следует признать перспективность создания новых гиполипидемических препаратов, подобных ингибитору PCSK9. Кроме того, представляется необходимым проведение исследований по возможности использования коэнзима Q₁₀ в качестве антидота, предотвращающего прооксидантное действие статинов.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 14-1500245 П Российского научного фонда.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю признательность к.м.н. Шуваловой Ю.А. за помощь в выполнении одного из фрагментов клинической части работы.

Литература

1. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. Oxidative stress. Pathological states and diseases. Novosibirsk. ARTA. 2008. 284p. (In Rus) Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Издательство АРТА. 2008. 284 с. ISBN 5-902270-15-9.
2. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, et al. Aldehyde-dependent modification of low-density lipoproteins. In: Handbook of Lipoprotein Research, N.Y., Nova Sci. 2010:85-107. ISBN10:1616681861.
3. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. Curr Aging Sci. 2017;10(1):18-25. doi:10.2174/1874609809666160926142640.
4. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(Suppl1):10-17. doi:10.2165/1158822-S0-000000000-00000.
5. Lankin VZ, Ivanova MV, Konovalova GG, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and antioxidant vitamins on free radical lipid oxidation in rat liver. Bull Exp Biol Med. 2007;143:414-7. (In Russ.) Ланкин В. З., Иванова М. В., Коновалова Г. Г. и др. Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и витаминов-антиоксидантов на свободнорадикальное окисление липидов печени крыс. Бюлл экп биол мед. 2007;143:414-7.
6. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
7. Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, et al. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. Mol Cell Biochem. 2014;395(1-2):241-52. doi:10.1007/s11010-014-2131-2.
8. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. Anal Biochem. 1994;220(2):403-9.
9. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in blood of diabetic patients. J Diabetes. 2016;8(3):398-404. doi:10.1111/1753-0407.12309.
10. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein. Mol Cell Biochem. 2012;365(1-2):93-8. doi:10.1007/s11010-012-1247-5.
11. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. Biochemistry. 2007;72(10):1081-90. (In Russ.) Ланкин В. З., Тихазе А. К., Капелько В. И., и др. Механизмы окислительной модификации липопротеинов низкой плотности в условиях окислительного и карбонильного стресса. Биохимия. 2007;72(10):1081-90.
12. Samsonov MV, Khapchaev AY, Vorotnikov AV, et al. Impact of Atherosclerosis- and Diabetes-Related Dicarbonyls on Vascular Endothelial Permeability: A Comparative Assessment. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1625130. doi:10.1155/2017/1625130.
13. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgrad Med. 2017;129(4):430-5. doi:10.1080/00325481.2017.1292107.
14. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(2):189-99. doi:10.1586/17512433.2015.1011125.