

СВЯЗЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН НОВОСИБИРСКА

Рагино Ю. И., Кривчун А. С., Полонская Я. В., Щербакова Л. В., Садовский Е. В., Воевода М. И.

Цель. Изучение ассоциации показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений частиц липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в мужской популяции.

Материал и методы. Проведено популяционное обследование 1024 мужчин 47–73 лет г. Новосибирска, в программе которого были анкетирование, стандартизованный кардиологический опрос, антропометрия, измерение АД, запись ЭКГ. У 223 человек (21,8%) была выявлена “Определенная ИБС” (стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV) по валидизированным эпидемиологическим и клинико-функциональным критериям. Биохимические исследования крови включали определение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС), С-реактивного протеина в высокочувствительном диапазоне (вЧРП), глюкозы, исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и жирорастворимых антиоксидантов (альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов) в ЛНП, устойчивости ЛНП к окислению *in vitro*, концентрации аутоантител к окисленным ЛНП (окЛНП).

Результаты. Между показателями окислительных изменений ЛНП, в частности сниженной устойчивостью ЛНП к окислению и наличием ИБС, выявлены положительные корреляционные связи и независимые ассоциации, а между показателями антиоксидантных изменений ЛНП, в частности сниженным содержанием альфа-токоферола в ЛНП и наличием ИБС, выявлены отрицательные корреляционные связи. Число случаев ИБС выше при показателе исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП >0,8 нМ МДА/мг белка ЛНП и при сниженной устойчивости ЛНП к окислению (при показателях на начальном этапе окисления ЛНП >5,4 нМ МДА/мг белка ЛНП, на развернутом этапе окисления ЛНП >13,2 нМ МДА/мг белка ЛНП). С другой стороны, число случаев ИБС ниже при содержании альфа-токоферола в ЛНП >1,06 мг/мг белка ЛНП.

Заключение. Полученные результаты подтверждают известные данные о значимой ключевой роли окислительной модификации ЛНП в патогенезе атеросклероза и ИБС.

Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 43-47

Ключевые слова: популяционное исследование, ишемическая болезнь сердца, липопротеины низкой плотности, устойчивость к окислению, антиоксиданты.

ФГБУ — Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю.И.* — д.м.н., проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Кривчун А.С. — аспирант, Полонская Я.В. — к.м.н., ст.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Щербакова Л.В. — ст.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических заболеваний, Садовский Е.В. — м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Воевода М.И. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ragino@mail.ru, г. Новосибирск, 630089, ул. Б. Богаткова — 175/1.

АД — артериальное давление, АКМ — активные кислородные метаболиты, вЧРП — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП-ХС — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малновый диальдегид, окЛНП — окисленные липопротеины низкой плотности, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 21.01.2013

Принята к публикации 11.11.2013

ASSOCIATION BETWEEN OXIDATIVE-ANTIOXIDANT MODIFICATIONS OF LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND CORONARY HEART DISEASE IN A MALE POPULATION OF NOVOSIBIRSK

Ragino Yu. I., Krivchun A. S., Polonskaya Ya. V., Sherbakova L. V., Sadovskiy E. V., Voevoda M. I.

Aim. To investigate the association between potentially atherogenic oxidative-antioxidant modifications of low-density lipoproteins (LDL) and coronary heart disease (CHD) in a male population.

Material and methods. A population-based survey included 1024 male residents of Novosibirsk City, aged 47–73 years. The participants underwent a questionnaire survey, a standard cardiologic survey, anthropometry, blood pressure measurement, and electrocardiography. “Definite CHD” (Functional Class II–IV stable effort angina) was registered in 223 men (21,8%), according to validated epidemiologic, clinical, and functional criteria. Blood biochemistry analyses focused on the levels of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), glucose, baseline levels of lipid peroxidation (LPO) products and fat-soluble antioxidants (alpha-tocopherol, retinol, beta-carotene, and xanthines) in LDL, LDL oxidation resistance *in vitro*, and an concentration of autoantibodies to oxidised LDL (oxLDL).

Results. There were positive correlations and independent associations between the oxidative LDL modifications, in particular between reduced LDL oxidation resistance and CHD. On the other hand, there were negative correlations between

the antioxidant LDL modifications (such as reduced alpha-tocopherol levels in LDL) and CHD. The prevalence of CHD was higher in participants with baseline levels of LPO products in LDL >0,8 nM MDA/mg LDL protein and with reduced LDL oxidation resistance (baseline levels >5,4 nM MDA/mg LDL protein vs. levels >13,2 nM MDA/mg LDL protein at later stages of LDL oxidation). However, the prevalence of CHD was lower in individuals with LDL levels of alpha-tocopherol >1,06 mg/mg LDL protein.

Conclusion. These findings agree with the previously obtained data on the key role of oxidative LDL modifications in the pathogenesis of atherosclerosis and CHD.

Russ J Cardiol 2013, 6 (104): 43-47

Key words: population study, coronary heart disease, low-density lipoproteins, oxidation resistance, antioxidants.

Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.

Лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), в структуре смертности населения России способствует продолже-

нию интенсивного изучения этиопатогенеза атеросклероза. Одну из ключевых инициирующих ролей в атерогенезе играют окисленно модифицированные липопротеины низкой плотности (окЛНП) [1–3].

ОкЛНП характеризуются сниженным содержанием свободных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и антиоксидантов (альфа-токоферола, гамма-токоферола, ретинола, бета-каротина и других), повышенным содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), окисленно модифицированными апопротеинами апо-В-100 и апо-Е [2–6]. В результате описанных патологических изменений окЛНП не узнаются нормальными апо-В/Е-рецепторами клеток, но активно захватываются скэвинджер-рецепторами макрофагов в субэндотелии сосудистой стенки. Повышенный эндоцитоз богатых холестерином окЛНП макрофагами приводит к их трансформации в пенистые клетки — морфологический маркер атеросклероза [1–3]. Окислительная модификация циркулирующих в крови ЛНП менее выражена, чем таковая в субэндотелии сосудистой стенки, где активны процессы клеточного окисления ЛНП моноцит/макрофагами, Т-лимфоцитами и пенистыми клетками, секретирующими активные кислотные метаболиты (АКМ) [4, 7].

Для оценки окислительной модификации циркулирующих в крови ЛНП используют измерение содержания в них продуктов ПОЛ. Также существует показатель для оценки “предрасположенности” ЛНП к окислению — устойчивость ЛНП к окислению *in vitro* под действием катализаторов окисления. Он интегративно отражает как прооксидантную возможность ЛНП (содержание в них ПНЖК, гидроперекисей липидов и др.), так и их антиоксидантный потенциал (содержание а-токоферола и других антиоксидантов) [8–10]. Повышенный уровень продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП, их сниженная устойчивость к окислению и низкое содержание в ЛНП липофильных антиоксидантов часто выявляются у лиц с ИБС и коронарным атеросклерозом [7, 11–13]. В настоящей работе были изучены ассоциации показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП с ИБС на популяционном уровне в крупном индустриальном центре Западной Сибири.

Материал и методы

Обследование популяционной выборки мужчин проводилось в ходе скрининга в рамках международного проекта HAPIEE фонда Wellcome Trust (Великобритания) “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе. Многоцентровое когортное исследование” в период 2007–2008 гг. Принципиальные исследователи в г. Новосибирске — академик РАМН Никитин Ю. П. и д.м.н., профессор Малютина С. К. Исследование было одобрено Этическим Комитетом НИИ терапии СО РАМН, протокол № 1 от 14.03.2002 г. В исследование было включено 1024 мужчины 47–73 лет (средний возраст — $61,1 \pm 0,3$ лет, здесь и далее — $M \pm m$) — популяционная выборка мужчин Октябрьского района г. Новосибирска. Все обследо-

ванные заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании.

Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам измерения артериального давления (АД), антропометрии и биохимических исследований. Скрининг проводился на базе НИИ терапии СО РАМН. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-х кратное измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду. Средний уровень АД в популяционной группе мужчин был $145,5 \pm 0,74 / 90,5 \pm 0,4$ мм рт.ст. Средний индекс массы тела в популяционной группе мужчин был $27,4 \pm 0,38$ кг/м².

Из 1024 мужчин популяционной группы у 223 человек (21,8%) была выявлена “Определенная ИБС” (стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV) по валидизированному эпидемиологическим (в т.ч. кардиологический опросник Роуз) и клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду) критериям. У 801 мужчины (78,2%) не было “Определенной ИБС”.

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимические методы исследования крови включали определение исходного и стимулированного катализаторами окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов, концентрации в крови антител к окЛНП.

Определение исходного и стимулированного катализаторами окисления (ионами Cu^{2+}) уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и концентрации в ЛНП антиоксидантов проводили собственными способами [10, 12]. Кратко: ЛНП получали из сыворотки методом осаждения с буферным гепарином, промывали и растворяли в 1 М растворе NaCl. В ЛНП определяли концентрацию белка по методу Лоури, концентрации альфа-токоферола, ретинола, бета-каротина, ксантинов флуориметрическими методами. Окислительную модификацию ЛНП проводили в изотоническом растворе NaCl, содержащем ионы Cu^{2+} при 37° С. До окисления, после 3 и 30 мин. инкубации ЛНП оценивали степень их окислительной модификации по концентрации одного из конечных продуктов ПОЛ малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре “Versafluor”. Концентрации антител к окЛНП в крови определяли с использованием ELISAs тест-систем Biomedica на полуавтоматическом ИФА анализаторе “Multiscan EX”.

Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS for Windows

Таблица 1

Окислительно-антиоксидантные показатели ЛНП в зависимости от наличия “Определенной ИБС” (M±m)

Исследуемые показатели	Группа “ИБС+”, n=223	Группа “ИБС-”, n=801
Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, нМ МДА/мг белка ЛНП	2,0±0,1	2,05±0,06
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 мин. окисления, нМ МДА/ мг белка ЛНП	8,85±0,3*	8,06±0,14
Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 мин. окисления, нМ МДА/ мг белка ЛНП	18,54±0,24*	17,04±0,22
Антитела к окЛНП, мЕД/мл	303,4±25,3	317,8±15,4
Альфа-токоферол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	1,43±0,04	1,34±0,02
Ретинол ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,05±0,00	0,05±0,00
Бета-каротин ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,07±0,00	0,07±0,00
Ксантины ЛНП, мг/мг белка ЛНП	0,49±0,01	0,45±0,01

Примечание: * — $p < 0,01$ в сравнении с группой “ИБС-”.

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ПОЛ — перекисное окисление липидов.

с применением частотного, дескриптивного, корреляционного, Oneway ANOVA с использованием критерия Даннета, регрессионного и Crosstabs анализов. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА и др.) в свежewedенных из крови ЛНП исследуют с целью оценки степени окислительной модификации ЛНП *in vivo* в крови, где циркулируют “минимально окисленные” ЛНП [7]. У мужчин на популяционном уровне нами определено среднее значение концентрации исходного содержания продуктов ПОЛ в ЛНП сразу после их выделения из крови — $2,0 \pm 0,05$ нмоль МДА/мг белка ЛНП.

Основной процесс клеточного окисления ЛНП *in vivo* происходит в субэндотелии сосудистой стенки артерий в присутствии АКМ и высокой концентрации ионов металлов переменной валентности (Cu^{2+} и Fe^{2+}) [1, 4]. Процесс окисления выделенных ЛНП *in vitro* также вызывается ионами меди. *In vitro* создается экспериментальная копия окисления ЛНП *in vivo* и оценивается, насколько быстро и значительно ЛНП способны окисляться в организме, в субэндотелии сосудистой стенки. Таким образом, показатель устойчивости ЛНП к окислению позволяет судить о “предрасположенности” ЛНП к окислению и отражает их прооксидантно-антиоксидантный потенциал [8, 9]. Нами проведено популяционное исследование показателя устойчивости ЛНП к окислению — содержания продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП через 3 минуты (на начальном этапе окисления ЛНП *in vitro*) и через 30 минут (на развернутом этапе окисления ЛНП *in vitro*) их окисления с ионами меди у мужчин г. Новосибирска. Получены популяционные средние значения показателей стимулированных катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации — $8,2 \pm 0,12$ и $17,8 \pm 0,2$ нмоль МДА/мг белка ЛНП, соответственно.

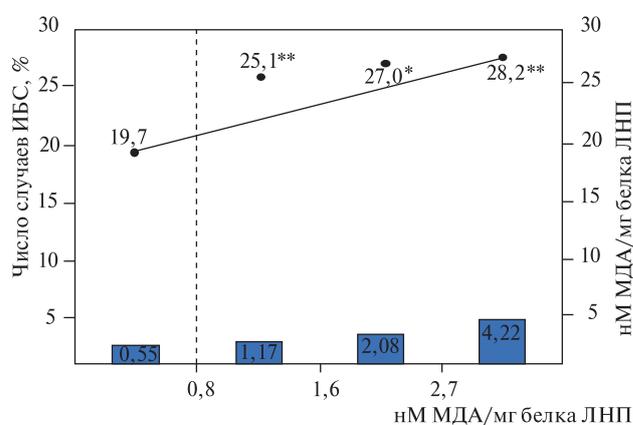


Рис. 1. Число случаев ИБС по квартилям исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП; по левой оси ординат — число случаев ИБС в %; по правой оси ординат — средние квартильные значения исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП.

Примечание: * — при $p < 0,05$ и ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

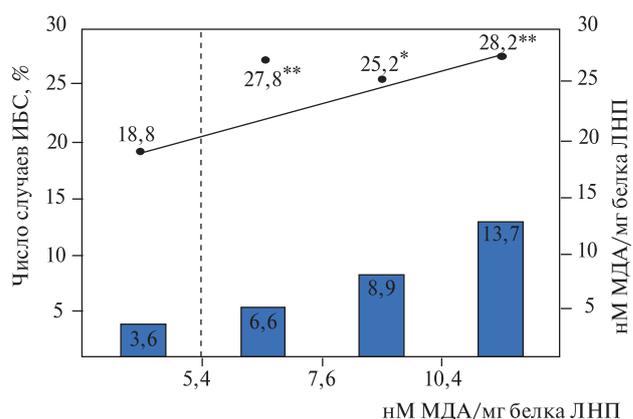


Рис. 2. Число случаев ИБС по квартилям уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 минут их окисления *in vitro* в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 минут их окисления *in vitro*; по левой оси ординат — число случаев ИБС в %; по правой оси ординат — средние квартильные значения уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 3 минут их окисления *in vitro*.

Примечание: * — при $p < 0,05$ и ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

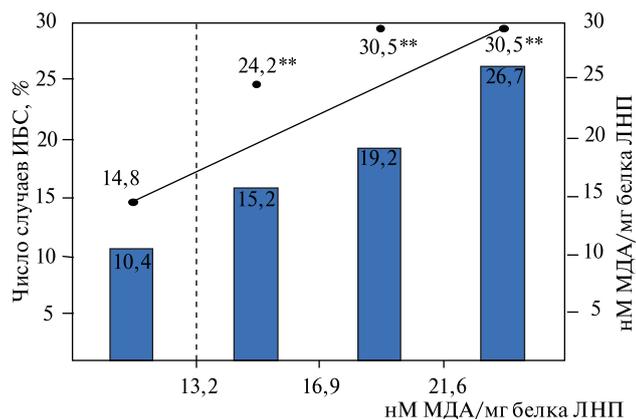


Рис. 3. Число случаев ИБС по квартилям уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 минут их окисления *in vitro* в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 минут их окисления *in vitro*; по левой оси ординат — число случаев ИБС в%; по правой оси ординат — средние квартильные значения уровня продуктов ПОЛ в ЛНП после 30 минут их окисления *in vitro*.

Примечание: ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

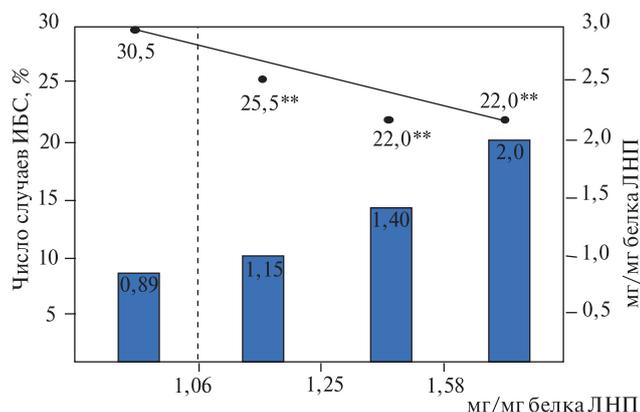


Рис. 4. Число случаев ИБС по квартилям концентрации альфа-токоферола в ЛНП в мужской популяции. По оси абсцисс — границы квартилей концентрации альфа-токоферола в ЛНП; по левой оси ординат — число случаев ИБС в%; по правой оси ординат — средние квартильные значения концентрации альфа-токоферола в ЛНП.

Примечание: ** — при $p < 0,01$ в сравнении с 1-м квартилем.

Показатель устойчивости ЛНП к окислению *in vitro* интегративно отражает не только прооксидантную возможность ЛНП, но и их антиоксидантный потенциал. Известно, что начальная скорость окисления ЛНП зависит от содержания в них липофильных антиоксидантов, прежде всего — альфа-токоферола, а также ретинола, бета-каротина, ксантинов и других, сдерживающих процессы окисления ПНЖК в ЛНП до момента полного истощения антиоксидантных возможностей ЛНП под действием АКМ [8–10]. Нами получены популяционные средние значения показателей антиоксидантов в ЛНП: альфа-токоферол — $1,4 \pm 0,01$ мг/мг белка ЛНП, ретинол — $0,05 \pm 0,00$ мг/мг белка ЛНП, бета-каротин — $0,07 \pm 0,00$ мг/мг белка ЛНП и ксантины — $0,46 \pm 0,01$ мг/мг белка ЛНП.

В последние годы при ИБС и атеросклерозе активно исследуются в крови антитела к окЛНП. Предполагается, что уровень аутоантител против окЛНП является биомаркером активности окислительных процессов *in vivo* и “окислительного стресса”, в частности, при атеросклерозе [3, 7]. У мужчин на популяционном уровне нами определено среднее значение концентрации аутоантител к окЛНП — $318,1 \pm 13,0$ МЕД/мл.

Опираясь на литературные данные, описывающие связи окислительных изменений ЛНП с атеросклерозом и ИБС [7, 11–13], мы исследовали возможные ассоциации “Определенной ИБС” с выбранными окислительно-антиоксидантными показателями ЛНП. Общая популяционная выборка мужчин (1024 мужчины) была разделена на 2 подвыборки (табл. 1) в зависимости от наличия “Определенной ИБС”: “ИБС+” (223 мужчины) и “ИБС-” (801 мужчины).

У мужчин с “Определенной ИБС” были повышены в 1,1 раза индуцированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 и 30 минут их инкубации в сравнении с мужчинами без ИБС.

Параметрический и непараметрический корреляционный анализ выявил значимые ($p < 0,05$) линейные корреляционные связи между наличием ИБС и устойчивостью ЛНП к окислению (коэффициенты корреляции Пирсона 0,170, Спирмена 0,185), содержанием альфа-токоферола в ЛНП (коэффициенты корреляции Пирсона $-0,175$, Спирмена $-0,194$), ксантинов в ЛНП (коэффициенты корреляции Пирсона $-0,182$, Спирмена $-0,176$).

Достоверность связей окислительно-антиоксидантных показателей ЛНП с наличием ИБС была оценена также линейным регрессионным анализом. Выявлены значимые независимые ассоциации наличия ИБС с окислительно-антиоксидантными показателями ЛНП, особенно с показателем устойчивости ЛНП к окислению (стандартизованный коэффициент $V = 0,337$, $p < 0,01$).

Также нами были выполнены процентильный, децильный и квартильный анализы исследованных показателей окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП и числа случаев “Определенной ИБС”. Наиболее наглядные результаты были получены при квартильном анализе показателей окислительно-антиоксидантных изменений ЛНП (исходный и стимулированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации в ЛНП антиоксидантов, концентрации в крови антител к окЛНП).

Изучение случаев ИБС в квартилях исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП (рис. 1) показало, что в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при показателях исходного уровня продуктов ПОЛ в выделенных из крови ЛНП $> 0,8$ нМ МДА/мг белка ЛНП наблюдается рост числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях. Из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя исходного уровня продуктов

ПОЛ в ЛНП оказалось 44 человека (19,7%), во 2-м — 56 человек (25,1%), в 3-м — 60 человек (27,0%) и в 4-м — 63 человека (28,2%).

Изучение случаев ИБС в квартилях стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 минуты (на начальном этапе окисления ЛНП *in vitro*) показало, что в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при значениях этого показателя $>5,4$ нМ МДА/мг белка ЛНП наблюдается рост числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях (рис. 2). Из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 3 минуты их окисления оказалось 42 человека (18,8%), во 2-м — 62 человека (27,8%), в 3-м — 56 человек (25,2%) и в 4-м — 63 человека (28,2%).

Изучение случаев ИБС в квартилях стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 30 минут (на развернутом этапе окисления ЛНП *in vitro*) показало, что в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при значениях этого показателя $>13,2$ нМ МДА/мг белка ЛНП наблюдается рост числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях (рис. 3). Из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя стимулированного катализаторами окисления уровня продуктов ПОЛ в ЛНП через 30 минут их окисления оказалось 33 человека (14,8%), во 2-м — 54 человека (24,2%), в 3-м и в 4-м — по 68 человек (по 30,5%).

Изучение случаев ИБС в квартилях показателей концентраций в ЛНП таких антиоксидантов, как бета-каротин, ретинол и ксантины, а также показателей концентрации в крови антител к окЛНП в популяции мужчин Новосибирска не выявило значимых изменений числа случаев ИБС между квартилями.

При изучении случаев ИБС в квартилях показателя концентрации альфа-токоферола в ЛНП выявлено, что

в популяции мужчин 47–73 лет Новосибирска при значениях этого показателя $>1,06$ мг/мг белка ЛНП наблюдается снижение числа случаев ИБС достоверно во всех квартилях (рис. 4). Так, из 223 мужчин с “Определенной ИБС” в 1-м квартиле показателя концентрации альфа-токоферола в ЛНП оказалось 68 человек (30,5%), во 2-м — 57 человек (25,5%), в 3-м и в 4-м — по 49 человек (по 22,0%).

Таким образом, в результате популяционного обследования мужчин 47–73 лет г. Новосибирска изучены ассоциации показателей потенциально атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений частиц ЛНП с ИБС. Между показателями окислительных изменений ЛНП, в частности сниженной устойчивостью ЛНП к окислению и наличием ИБС, выявлены положительные корреляционные связи и независимые ассоциации, а между показателями антиоксидантных изменений ЛНП, в частности сниженным содержанием альфа-токоферола в ЛНП и наличием ИБС, выявлены отрицательные корреляционные связи. Число случаев “Определенной ИБС” выше при показателе исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП $>0,8$ нМ МДА/мг белка ЛНП и при сниженной устойчивости ЛНП к окислению (при показателях на начальном этапе окисления ЛНП $>5,4$ нМ МДА/мг белка ЛНП и на развернутом этапе окисления ЛНП $>13,2$ нМ МДА/мг белка ЛНП). С другой стороны, число случаев “Определенной ИБС” ниже при показателе содержания альфа-токоферола в ЛНП $>1,06$ мг/мг белка ЛНП. Полученные результаты подтверждают данные о значимой ключевой роли окислительной модификации ЛНП в патогенезе атеросклероза и ИБС.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного проекта НАРПЕЕ № 064947/Z/01/ZNIA и Гранта Министерства образования и науки РФ (Государственный контракт № 14.740.11.0174).

Литература

- Osterud B, Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 1069–113.
- Williams KJ, Fisher EA. Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis. *Curr. Opin. in Clin. Nutr. Care*, 2005; 8:139–46.
- Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *J. Lipid Res.*, 2009; Suppl.: S376–S81.
- Stocker R, Keaney JF. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3 (8):1825–34.
- Menschikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, et al. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Word, 2006, 560 p. Russian (Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово, 2006, 560 с.).
- De Rosa S, Cirillo P, Paglia A, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in the pathophysiology of cardiovascular disease: does the actual knowledge justify a clinical approach? *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2010; 8 (2):259–75.
- Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL: a biomarker and a pathogenic factor. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009; 20 (5):363–9.
- Esterbauer H, Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation. *Current Opinion in Lipidology*, 1993; 4:114–24.
- Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin. Chim. Acta*, 2010; 411 (23–24):1875–82.
- Ragino Yul, Voevoda MI, Dushkin MI, et al. Application of new biochemical methods for evaluation of oxidative-antioxidative potential of low density lipoproteins. *Clinical laboratorial diagnostic*, 2005; 4:11–5. Russian (Рагино Ю.И., Воевода М.И., Душкин М.И. и др. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. Клиническая лабораторная диагностика, 2005; 4:11–5).
- Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am. J. Ther.*, 2010; 17 (3): e56–e 65.
- Ragino Yul, Krivchun AS, Ivanova MV et al. Oxidative-antioxidants modifications of low density lipoproteins and their associations with some atherosclerosis risk factors in men population of Novosibirsk. *Russian journal of cardiology*, 2012; 3:56–62. Russian (Рагино Ю.И., Кривчун А.С., Иванова М.В. и др. Окислительно-антиоксидантные изменения липопротеинов низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза в популяции мужчин Новосибирска. Российский кардиологический журнал, 2012; 3:56–62).
- Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am. J. Med. Sci.*, 2011; 342 (2):135–42.