

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Н. Романова, М.И. Воевода, Т.Ю. Томская, Ю.И. Рагино

**ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ОКИСЛЕНИЮ
ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У МУЖЧИН
С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В ЯКУТИИ**

УДК 616.13.-004.6-055.1(571.56)

Проведено изучение особенностей резистентности липопротеинов низкой плотности (ЛНП) к окислению у мужчин с коронарным атеросклерозом. Выявлены значительные различия в состоянии прооксидантного потенциала ЛНП у больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без ИБС.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, резистентность липопротеинов низкой плотности.

Studying features of resistancy of low - density lipoprotein (LDL) to oxidation in men with a coronary atherosclerosis is lead. Significant distinctions in a condition of prooxidant potential of LDL in patients with coronary atherosclerosis in comparison with persons without IHD are revealed.

Keywords: coronary atherosclerosis, resistancy of low - density lipoprotein.

В области изучения этиопатогенеза атеросклероза, наряду с традиционными факторами риска, актуальным является исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛНП. Наиболее атерогенными из модифицированных ЛНП являются окисленные ЛНП, обогащенные продуктами ПОЛ [4, 11]. Одним из показателей предрасположенности ЛНП к окислительной модификации является их резистентность к окислению, снижение которой является, по данным некоторых авторов, дополнительным фактором риска атеросклероза [6, 14]. Окислительная модификация ЛНП способствует усилению их поглощения через скэвинджер-рецепторы макрофагов и трансформации последних в пенистые клетки [6, 11, 12]. По некоторым данным, ЛНП, выделенные из крови больных с коронарным атеросклерозом (КА), часто более чувствительны к окислению, чем ЛНП практически здоровых людей [13, 14].

По данным Т. Finkel и N. Holbrook, продукты ПОЛ в течение всей жизни человека постепенно накапливаются в организме и играют значительную роль в процессе его старения [10]. Обнаружены связи исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и показателя их устойчивости к окислению с уровнями общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП-ХС), а также с курением, артериальным давлением и индексом Кетле [7].

При сравнительном анализе по оценке окислительно-антиоксидантного потенциала ЛНП у мужчин с КА в сравнении с мужской популяцией вы-

явлены значительные различия. При коронарном атеросклерозе значительно повышена атерогенная окислительная модификация ЛНП в сосудистой стенке [5].

Целью нашего исследования являлось изучение особенностей резистентности ЛНП к окислению у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы

В исследование были включены результаты обследования 407 мужчин – якутов и русских по национальности, из них 201 с диагнозом ИБС, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в отделениях кардиологии, кардиохирургии Клинического центра РБ №1-Национального центра медицины г. Якутска, у которых при селективной коронароангиографии (СКАГ) был диагностирован коронаросклероз, и 206 – без признаков ИБС в качестве групп сравнения. В группы сравнения включены мужчины, обследованные в ходе экспедиционных выездов в сельские районы и на предприятия г. Якутска. Для исключения стенокардии напряжения (СН) в группах сравнения проведен опрос с помощью анкеты Rose и выполнена электрокардиография. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов крови.

На основании комплексного обследования мужчины были распределены на 4 клинические группы: 1 – якуты, больные ИБС (n=100, средний возраст $54,8 \pm 0,7$ лет); 2 – русские, больные ИБС (n=101, средний возраст $53,5 \pm 0,8$ лет); 3 – якуты без признаков ИБС (n=102, средний возраст $45,3 \pm 0,9$ лет); 4 – русские без признаков ИБС (n=104, средний возраст $45,4 \pm 0,9$ лет).

Согласно данным клинической картины заболевания и ЭКГ-исследования, у всех мужчин с КА (100%) была ИБС в форме стабильной СН 2-3 ФК: СН 2 ФК – у 57 и 27%, СН 3 ФК – у 43 и 73% соответственно.

Программа обследования включала следующие обязательные разделы: клинико-анамнестические данные, двукратное измерение артериального давления, антропометрия, электрокардиография, эхокардиография, СКАГ, определение уровня ОХС, ЛВП-ХС, ЛНП-ХС, ТГ, исходного и стимулированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП.

СКАГ выполнялась на ангиографической установке «Axiom. Artis BA» (Siemens) по общепринятой методике. Степень стеноза коронарных артерий определялась автоматически по классификации Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации.

Кровь для биохимического анализа брали путем венопункции в положении сидя, после 12-часового воздержания от приема пищи. После центрифугирования сыворотку хранили при низкой температуре (-70°) до проведения анализов. Определение липидного спектра сыворотки крови проводили с помощью стандартного ферментативного анализа с использованием коммерческих наборов «Bioscon» (Германия) на автоанализаторе «LabSystem» (Финляндия) в лаборатории клинической биохимии ГУ НИИ терапии СО РАМН. На основе этих показателей расчетным способом определяли уровень ЛНП-ХС по формуле Friedwald W. et al. (1972), индекс атерогенности (ИА) [3]. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл), повышенный уровень ЛНП-ХС – ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл), за гипертриглицеридемию (ГТГ) принимался уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл), гипо- α ХС – уровень ЛВП-ХС $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) [11, 12]. Окислительную модификацию ЛНП проводили в среде Дульбекко без Ca^{2+} и Mg^{2+} , содержащей ионы Cu^{2+} при 37°C . До и в течение 2 часов инкубации оценивали степень окислительной модификации ЛНП по концентрации малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим мето-

РОМАНОВА Анна Николаевна – к.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: ranik@mail.ru; **ВОЕВОДА Михаил Иванович** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск); **ТОМСКАЯ Татьяна Юрьевна** – к.м.н., зав. отделением КЦ РБ №1-НЦМ; **РАГИНО Юлия Игоревна** – д.м.н., зав. лаб. НИИ терапии СО РАМН.

дом на спектрофлуориметре Versafluor (Bio-Rad, США) [8].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 11.5). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По всем показателям липидного профиля крови в обеих этнических группах выявлены значимые различия между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и лицами без ИБС (табл. 1).

У мужчин-русских с коронарным атеросклерозом средний уровень ОХС был выше в сравнении с лицами без ИБС ($5,46 \pm 0,1$ и $5,09 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно, $p < 0,01$). У мужчин-якутов с коронарным атеросклерозом и без ИБС различия уровней ОХС прослеживались на уровне тенденции ($5,22 \pm 0,2$ и $4,95 \pm 0,1$ соответственно, $p > 0,05$).

Средний уровень ЛНП-ХС у больных с коронарным атеросклерозом в обеих этнических группах был выше аналогичного у лиц без ИБС ($3,39 \pm 0,1$ и $3,06 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$ и $3,45 \pm 0,1$ и $3,08 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,01$ соответственно).

Максимальные различия выявлены в отношении уровней ТГ. Средний уровень ТГ был выше в группах больных по сравнению с лицами без ИБС ($p < 0,001$). У мужчин-русских как с коронарным атеросклерозом, так и без ИБС, отмечался достоверно более высокий уровень ТГ в крови, чем у мужчин-якутов ($2,44 \pm 0,1$ и $1,93 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,001$ и $1,61 \pm 0,1$ и $1,32 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$ соответственно). Положительная ассоциация уровней ТГ с возрастом прослеживалась в группе мужчин-русских с ИБС: среди мужчин 30-49 лет средний уровень составил $2,20 \pm 0,1$ ммоль/л, среди мужчин 50-69 лет - $2,86 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Средние уровни ЛВП-ХС были достоверно ниже у больных с коронарным атеросклерозом, чем у мужчин без ИБС ($0,97 \pm 0,03$ и $1,30 \pm 0,03$ ммоль/л; $0,90 \pm 0,03$ и $1,28 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). Различия в концентрациях ЛВП-ХС среди больных ИБС якутов и русских прослеживались на уровне тенденции.

ИА был достоверно выше в группах больных ($4,78 \pm 0,2$ и $3,04 \pm 0,1$; $5,60 \pm 0,3$ и $3,24 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,001$). Положительная ассоциация ИА с возрастом наблюдалась в группе мужчин-русских с ИБС: в младшей возрастной подгруппе ИА составил $5,25 \pm 0,3$ ед, в старшей - $6,17 \pm 0,3$ ед ($p < 0,05$). Прослеживалась статистически до-

Средние уровни липидов сыворотки крови и индекса атерогенности ($M \pm m$)

Группа	Возраст	Липиды, ммоль/л				ИА, ед
		ОХС	ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ	
1 саха ИБС(+)	30-49	$5,20 \pm 0,2$	$3,37 \pm 0,2$	$0,99 \pm 0,03$	$1,92 \pm 0,1$	$4,74 \pm 0,3$
	50-69	$5,31 \pm 0,3$	$3,51 \pm 0,3$	$0,91 \pm 0,05$	$1,99 \pm 0,2$	$4,94 \pm 0,5$
2 русские ИБС(+)	30-49	$5,22 \pm 0,2$	$3,39 \pm 0,1$	$0,97 \pm 0,03$	$1,93 \pm 0,1$	$4,78 \pm 0,2$
	50-69	$5,33 \pm 0,2$	$3,41 \pm 0,2$	$0,92 \pm 0,03$	$2,20 \pm 0,1$	$5,25 \pm 0,3$
3 саха ИБС(-)	30-49	$5,67 \pm 0,3$	$3,52 \pm 0,3$	$0,87 \pm 0,05$	$2,86 \pm 0,3$	$6,17 \pm 0,3$
	50-69	$5,46 \pm 0,1$	$3,45 \pm 0,1$	$0,90 \pm 0,03$	$2,44 \pm 0,1$	$5,60 \pm 0,3$
4 русские ИБС(-)	30-49	$4,87 \pm 0,1$	$2,98 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,05$	$1,35 \pm 0,1$	$3,11 \pm 0,2$
	50-69	$5,08 \pm 0,2$	$3,19 \pm 0,2$	$1,32 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,1$	$2,93 \pm 0,1$
Р ₁₋₂	30-49	$4,95 \pm 0,1$	$3,06 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,03$	$1,32 \pm 0,1$	$3,04 \pm 0,1$
	50-69	$5,08 \pm 0,1$	$3,04 \pm 0,1$	$1,31 \pm 0,04$	$1,65 \pm 0,1$	$3,23 \pm 0,3$
Р ₁₋₃	30-49	$5,09 \pm 0,1$	$3,14 \pm 0,1$	$1,25 \pm 0,04$	$1,57 \pm 0,1$	$3,25 \pm 0,2$
	50-69	$5,09 \pm 0,1$	$3,08 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,1$	$3,24 \pm 0,2$
Р ₁₋₄					0,001	0,05
Р ₂₋₃			0,05		0,05	
Р ₂₋₄		0,001		0,001	0,001	0,001
		0,01	0,01			

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 лицами без ИБС

Группа	Показатели	Инкубация ЛНП в присутствии ионов меди			
		0 ч	0,5 ч	1 ч	2 ч
1 саха ИБС (+)	M±m	$3,9 \pm 0,4$	$19,9 \pm 1,2^*$	$26,9 \pm 1,2^{**}$	$30,6 \pm 1,4^{***}$
	Мин./макс.	1,2/7,2	6,0/25,8	16,3/32,2	20,6/40,7
	Процен- тиль	10-й	2,0	11,1	17,2
	90-й	6,7	24,8	32,0	38,0
2 русские ИБС (+)	M±m	$5,5 \pm 0,5^{***}$	$21,2 \pm 1,2^{***}$	$30,0 \pm 1,2^{***}$	$33,5 \pm 1,3^{***}$
	Мин./макс.	1,0/12,3	1,5/31,2	5,1/37,5	9,6/42,1
	Процен- тиль	10-й	1,6	9,0	18,9
	90-й	9,3	30,2	36,7	41,4
3 саха ИБС(-)	M±m	$3,7 \pm 0,7$	$14,1 \pm 2,6$	$19,5 \pm 2,6$	$23,3 \pm 2,5$
	Мин./макс.	0,4/8,5	3,6/28,8	4,2/31,7	5,6/33,1
	Процен- тиль	10-й	0,6	3,6	5,7
	90-й	8,1	28,3	31,2	32,8
4 русские ИБС(-)	M±m	$3,5 \pm 0,3$	$14,1 \pm 1,3$	$21,1 \pm 1,4$	$26,0 \pm 1,2$
	Мин./макс.	0,4/6,9	1,5/28,1	1,8/31,9	6,5/33,9
	Процен- тиль	10-й	1,1	2,9	6,7
	90-й	6,6	25,0	31,1	33,5

Примечание. М – среднее значение; m – стандартная ошибка среднего значения.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (при сравнении с лицами без ИБС).

стверная связь ИА и с этнической принадлежностью. Средняя величина ИА у мужчин-русских с коронарным атеросклерозом была выше, чем у мужчин-якутов ($5,60 \pm 0,3$ и $4,78 \pm 0,2$ соответственно, $p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются с литературными. Было отмечено, что кроме ГХС и гипо-α-ХС значимой является роль ГТГ в прогрессировании и развитии коронарного атеросклероза [1, 5].

Сравнительные данные показателей исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП и их резистентности к окислению in vitro между больными с коронарным атеросклерозом и лицами без ИБС приведены в табл. 2. Показатели исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП у мужчин якутской национальности с коронарным

атеросклерозом и без него значимо не отличались ($3,9 \pm 0,4$ и $3,5 \pm 0,3$, $p > 0,05$). В то время как у русских с КА показатели исходного уровня продуктов процесса ПОЛ в ЛНП были достоверно выше, чем без него ($5,5 \pm 0,5$ против $3,5 \pm 0,3$, $p < 0,001$). У мужчин с коронарным атеросклерозом выявлено значительное снижение резистентности ЛНП к окислению. Так, ЛНП у мужчин с коронарным атеросклерозом после 0,5-; 1- и 2- часовой инкубации с катализаторами окисления содержали повышенное количество продуктов процесса ПОЛ по сравнению с лицами без ИБС (в группе якутов: $19,9 \pm 1,2$ и $14,1 \pm 2,6$, $p < 0,05$; $26,9 \pm 1,2$ и $19,5 \pm 2,6$; $30,6 \pm 1,4$ и $23,3 \pm 2,5$, $p < 0,01$; в группе русских: $21,2 \pm 1,2$ и $14,1 \pm 1,3$; $30,0 \pm 1,2$ и $21,1 \pm 1,4$; $33,5 \pm 1,3$ и $26,0 \pm 1,2$, $p < 0,001$

соответственно). В группе больных с коронарным атеросклерозом количество продуктов процесса ПОЛ в ЛНП было повышено у мужчин-русских по сравнению с мужчинами-якутами на уровне тенденции ($p > 0,05$).

Заключение

По всем показателям липидного профиля крови выявлены значимые различия между группами мужчин с коронарным атеросклерозом и лицами без ИБС. В обеих этнических группах у мужчин с коронарным атеросклерозом наблюдалось повышение уровней ОХС, ЛНП-ХС и особенно ТГ, ИА, снижение уровня ЛВП-ХС по сравнению с лицами без ИБС. Также в исследуемых группах выявлены значительные различия в состоянии прооксидантного потенциала ЛНП. У больных с коронарным атеросклерозом значительно снижена резистентность ЛНП к окислению в сравнении с лицами без ИБС. Эти различия отражают значительную предрасположенность ЛНП к окислению при коронарном атеросклерозе, их способность подвергаться окисли-

тельной модификации в субэндотелии сосудов и, тем самым, приобретать атерогенный потенциал [5, 8].

Литература

1. Влияние дислипидемии на состояние коронарного русла и проходимость аортокоронарных шунтов после реваскуляризации миокарда / Л.А. Шишло [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 23-25.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, разработанные Комитетом экспертов ВНОК // Приложение «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2004. – № 2. – С. 35.
3. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер, 1999. – 504 с.
4. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно - сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48-62.
5. Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными / М.И. Воевода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 58-62.
6. Никитин Ю. П. Ишемическая болезнь сердца и некоторые факторы риска ИБС среди взрослого населения регионов Сибири и Крайнего Севера / Ю.П. Никитин, В.И. Хаснулин, Л.Л. Ухолова // Сб. тез. докл. Междунар. конф. по профилактической кардиологии. – М., 1985. – С. 39.

7. Окисленные липопротеины низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза в популяции мужчин Новосибирска / Ю.И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 10 – С. 39-43.

8. Резистентность к окислению субфракций липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца / Ю.П. Никитин, М.И. Душкин, Ю.И. Рагино // Кардиология. – 1998. – № 10 – С. 48-52.

9. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601-1610.

10. Finkel T. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing / T. Finkel, N. Holbrook // Nature. – 2000. – Vol. 398. – P. 239-246.

11. Osterud B. Role monocytes in atherogenesis / B. Osterud, E. Bjorklid // Physiol. Rev. – 2003. – Vol. 83. – P. 1069-1113.

12. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime / D. Steinberg // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 1211-1218.

13. Susceptibility low - density lipoprotein to oxidation and coronary atherosclerosis in man / J. Regnstrom [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 1183-1186.

14. The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL / H. Esterbauer [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1992. – Vol. 13 – P. 341-390.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.Е. Уварова, Т.Е. Бурцева, С.И. Софронова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ БОЛЕЗНЕЙ В МЕСТАХ КОМПАКТНОГО ПРОЖИВАНИЯ КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 616-614.2(=1.571.56-81)

Цель исследования. Оценка состояния здоровья взрослого населения в местах компактного проживания коренных малочисленных народов Севера Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы. В экспедиционных условиях проведен скрининг 375 чел. в возрасте от 17 до 86 лет, проживающих в селах Жиганск и Кустатыам Жиганского, Кюпцы и Эжанцы Усть-Майского районов РС (Я).

Результаты. Определены приоритеты структуры патологической пораженности населения. Установлены достоверно значимые различия в распространенности патологии мочеполовой системы, органов дыхания, костно-мышечной, эндокринной системы, инфекционных болезней среди обследованного населения Жиганского и Усть-Майского районов. Выявлена корреляционная зависимость уровня патологической пораженности от образа жизни, обеспеченности жилой площадью, уровня доходов и образовательного уровня населения.

Ключевые слова: коренные малочисленные народы, патологическая пораженность.

The purpose of research. Estimation of adult population health state in places of compact residing of Republic Sakha (Yakutia) native small in numbers people.

Materials and methods. In forwarding conditions 375 persons in the age of 17 to 86 years, living in villages Zhigansk and Kustatyam of Zhigansk region, Kuptsu and Ezhantsu of Ust-Maj region of RS (Y) were screened.

Results. Priorities of pathological affection structure of the population are certain. Authentically significant distinctions in prevalence of pathology of urinogenital system, respiratory system, osteal-muscular and endocrine systems, infectious diseases among surveyed population of Zhigansk and Ust-Maj regions are established. Correlation dependence of a pathological affection level from way of life, floor space security, incomes level and educational level of the population is revealed.

Keywords: native small in numbers people, pathological affection.

Введение

В последние годы медико-демографическая ситуация в районах проживания коренных малочисленных народов Республики Саха (Якутия) характеризуется снижением темпов рождаемости, высоким уровнем смертности и ухуд-

шением состояния здоровья населения. Так, по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РС (Я), абсолютное число родившихся в районах проживания коренных малочисленных народов за 2002-2006 гг. уменьшилось с 4866 до 4369 чел., а коэффициент рождаемости снизился с 14,5 до 13,7 на 1000 населения. Показатель общей смертности населения в районах проживания малочисленных этносов за вышеуказанный период возрос с 11,8

до 12,2 на 1000 населения. Самые высокие показатели общей и первичной заболеваемости, значительно превышающие аналогичные среднереспубликанские показатели, на протяжении всего рассматриваемого периода стабильно регистрировались в районах традиционного проживания коренных малочисленных народов Севера - в Аллаиховском и Оймяконском улусах республики. Вместе с тем показатели по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения не отража-

УВАРОВА Татьяна Егоровна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – к.м.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: bourtseva@rambler.ru; СОФРОНОВА Саргылана Ивановна – с.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.