

УДК 612.015.327(021.5)

*В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегина,  
Л.Б. Бутенко, Н.И. Галагура*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Изложены современные подходы к антиоксидантной терапии, перекисному окислению липидов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что комплексная терапия антиоксидантами и симвастатином вызывает снижение выраженности процессов перекисного окисления липидов и оказывает гипополипидемическое действие.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксиданты, симвастатин.

Своевременная диагностика и эффективное лечение больных ишемической болезнью сердца (ИБС) неразрывно связаны с определением ведущих патогенетических механизмов развития коронарного атеросклероза. Несмотря на то, что существует несколько теорий возникновения атеросклероза, не вызывает сомнений, что в развитии клинически значимого процесса участвуют клеточные, гуморальные, гемодинамические и сосудистые факторы [1, 2]. Большое значение имеет влияние метаболических нарушений, которые наблюдаются при заболеваниях эндокринных органов, на характер развития атеросклеротических поражений [3, 4].

Сахарный диабет (СД) является своеобразной моделью, в которой комбинируются несколько атерогенных факторов, значительно ускоряющих развитие атеросклеротических поражений [5, 6]. Как известно, у больных СД на фоне хронической гипергликемии особенно активно протекают процессы неферментативного гликозилирования липопротеидов, в результате чего возникает модификация липопротеидов, вызывающих повреждение эпителия [1, 7]. И если обычно у человека гликировано около 2 % лизиновых остатков липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), то при СД их уровень возрастает в 2–3 раза [1, 2]. В результате такого гликирования в наибольшей степени модифицируются ЛПНП, и их доля в общем объеме изменённых липидов оказывается наибольшей

[4, 8]. Наряду с этим, важным фактором атерогенной модификации ЛПНП является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Такая двойная модификация липопротеидов при СД называется гликооксидацией. Это одна из возможных причин ускоренного развития атеросклероза при СД 2-го типа [4, 7, 9]. Причиной модификации ЛПНП может быть выброс клетками свободных радикалов и продуктов ПОЛ, повышенная концентрация в крови межклеточной жидкости таких метаболитов, как глюкоза, а также некоторых ферментов [2, 6, 8]. Высказано предположение, что уровень ПОЛ отражает выраженность атеросклеротического процесса [1, 6, 9]. Развивающийся при этом окислительный стресс усиливает многие реакции атерогенеза [3, 5, 10]. В последнее время получены данные об ускорении ПОЛ при развитии гипертриглицеридемии [5, 11]. Сопутствующий дефицит антиоксидантов, их низкий уровень в крови больных способствуют ускорению атерогенеза [5, 12–14].

Цель исследования – изучить влияние антиоксидантной терапии на процессы ПОЛ у больных ИБС и СД 2-го типа.

**Материал и методы.** Изучено состояние ПОЛ у здоровых лиц (1-я контрольная группа, 21 чел.), больных ИБС (стенокардия напряжения II–III ФК, 2-я группа, 23 чел.), больных СД 2-го типа (3-я группа, 24 чел.), у больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа (4-я группа, 26 чел.).

© В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек и др., 2014

Состояние процессов свободнорадикального ПОЛ изучали путём определения количества общих продуктов свободнорадикального ПОЛ в плазме крови и эритроцитах по методу Т. Asakawa и S. Matsushita [12], а также перекисной резистентности эритроцитов по методике В.Н. Воскресенского с соавт. [9, 15], показатели липидного обмена определяли с использованием автоматического биохимического анализатора Cobas 4 С311 (Швейцария).

**Результаты.** Количество общих продуктов свободнорадикального ПОЛ было наиболее высоким в группе больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа –  $(92,4 \pm 8,4)$  ммоль/л белка, что достоверно выше, чем в контрольной группе –  $(40,34 \pm 2,51)$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ), и в группе больных, страдающих только СД 2-го типа –  $(72,8 \pm 4,3)$  нмоль/л белка ( $p < 0,05$ ). Что касается перекисной резистентности эритроцитов в % гемолиза, то в 1-й группе этот показатель был равен  $(20,34 \pm 2,18)$  %, что достоверно меньше, чем во 2-й [ $(62,49 \pm 5,04)$  %,  $p < 0,05$ ], 3-й [ $(56,30 \pm 4,91)$  %,  $p < 0,05$ ] и 4-й [ $(71,28 \pm 6,5)$  %,  $p < 0,05$ ] группах. Не выявлено достоверных различий между показателями больных 2-й и 3-й групп [ $(62,49 \pm 5,04)$  и  $(56,30 \pm 4,91)$  %,  $p > 0,05$ ], а также 2-й и 4-й [ $(62,49 \pm 5,04)$  и  $(73,38 \pm 6,5)$  %,  $p > 0,05$ ]. Перекисная резистентность эритроцитов в % гемолиза была достоверно выше в 4-й группе по сравнению со 2-й [ $(73,38 \pm 6,5)$  и  $(56,30 \pm 4,91)$  %,  $p < 0,05$ ].

Приведённые данные свидетельствуют о том, что активность процессов ПОЛ существенно повышается при наличии ИБС, СД 2-го типа, ИБС и СД 2-го типа в сравнении с контрольной группой. Наиболее выражены эти процессы у больных 4-й группы (ИБС и СД 2-го типа). С учётом полученных результатов, а также данных о том, что активизация ПОЛ способствует развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию атеросклероза, изучили влияние антиоксидантных средств: альфа-токоферола, убихинона (коэнзима Q10) и аскорбиновой кислоты, на активность ПОЛ у больных ИБС (1-я подгруппа, 21 больной) и у больных ИБС и СД (2-я подгруппа, 23 больных). Обоснованность применения антиоксидантных средств у больных ИБС, ИБС и СД базируется на полученных в последнее время экспериментальных и клинических данных [3, 9]. Так, было показано, что из всех классов липопротеидов наиболее подвержены перекисной

модификации ЛПНП, самая атерогенная фракция. Считается, что предрасположенность ЛПНП к перекисной окислительной модификации объясняется некоторыми особенностями их состава. Было установлено, что на одну частицу ЛПНП у человека приходится приблизительно 1300 молекул полиненасыщенных жирных кислот и всего 6–12 молекул альфа-токоферола [12, 16, 17], одного из основных антиоксидантов ЛПНП. Содержание других антиоксидантов, таких как коэнзим Q10, бета-каротин, гамма-токоферол, также незначительное [16, 18, 19]. Дополнительное назначение жирорастворимых антиоксидантов, таких как альфа-токоферол и пробукол, которые инкорпорируются ЛПНП, обеспечивает резистентность к окислителю ЛПНП [1, 20]. Антиоксидантная активность альфа-токоферола дополняется коэнзимом Q10, витаминоподобной субстанцией, обладающей свойствами «ловушки» свободных радикалов [9, 10, 21]. В эксперименте было показано, что аскорбиновая кислота, водорастворимый витамин С, также защищает ЛПНП от окисления, хотя в состав ЛПНП не включается. Бета-каротин, несмотря на то, что он встраивается в состав ЛПНП, не защищает ЛПНП от окисления [14]. Альфа-токоферол из соевого масла в капсулах в дозе 400 МЕ в сутки, аскорбиновая кислота в дозе 150 мг в сутки в виде драже и коэнзим Q10 в дозе 60 мг в сутки назначались больным в комплексе открытым способом без назначения плацебо на протяжении 12 недель. Препараты больные принимали во время или после еды 2–3 раза в сутки. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Как видно из приведённых данных, в процессе лечения и в одной и в другой группе наблюдалась сходная динамика. Отмечалось достоверное снижение содержания общих продуктов ПОЛ в эритроцитах, увеличение перекисной резистентности эритроцитов в % гемолиза. Нужно отметить, что уровень общего холестерина в плазме крови при проведении лечения антиоксидантами не изменился.

В экспериментах на животных и в процессе проведения клинических исследований было показано, что приём антиоксидантов способствует снижению риска развития осложнений коронарного атеросклероза, хотя не оказывает влияния на общую смертность [20–22]. С учётом того, что наиболее эффективная группа гиполипемических средств, статины, мало влияет на процессы

Таблиця 1. Показатели перекисного окисления липидов в динамике лечения антиоксидантами

Показатель	Группы обследованных			
	1-я – контрольная (n=21)		2-я – ИБС +СД 2-го типа (n=23)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество общих продуктов свободнорадикального ПОЛ, нмоль/мг белка				
в плазме крови	89,6±9,21	52,3±6,94 p<0,05	100,1±12,9 p <sub>2</sub> >0,05	64,9±8,4 p <sub>1</sub> <0,05
в эритроцитах	433,9±52,7	303,8±36,9 p<0,05	451,4±60,2 p <sub>2</sub> >0,05	298,7±38,42 p <sub>1</sub> <0,05
Перекисная резистентность эритроцитов в % гемолиза	64,52±5,53	49,61±4,86 p<0,05	79,14±6,2 p <sub>2</sub> >0,05	61,11±5,4 p <sub>1</sub> <0,05
Уровень общего холестерина, ммоль/л	6,01±0,31	5,99±0,42 p<0,05	5,99±0,42 p<0,05	6,88±0,34 p <sub>1</sub> >0,05

*Примечание.* p – достоверность различий между показателями до лечения и после лечения больных 1-й группы; p<sub>1</sub> – больных 2-й группы; p<sub>2</sub> – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп до лечения.

ПОЛ, снижает уровень таких антиоксидантов, как убихинон (коэнзим Q10) и альфа-токоферол, входящих в состав ЛПНП, и, кроме того, уменьшает устойчивость ЛПНП к окислению медью [13, 23, 24, 25], представляется рациональным изучить эффективность комбинированного лечения статинами и антиоксидантами (альфа-токоферолом и коэнзимом Q10) больных, страдающих ИБС и СД 2-го типа. Нами изучено влияние лечения симвастатином, коэнзимом Q10 и альфа-токоферолом на состояние ПОЛ и уровень липидов в динамике 6-недельного лечения у 14 больных ИБС и СД 2-го типа. Симвастатин назначали в дозе 20 мг однократно перед сном, альфа-токоферол по 200 МЕ 2 раза в сутки и коэнзим Q10 по 30 мг 2 раза в сутки. Результаты лечения приведены в табл. 2.

в эритроцитах. И хотя уровень ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП достоверно не изменялся, подобная динамика в целом является достаточно благоприятной; при этом снижается потенциал гемолиза плазмы крови как за счёт уменьшения субстрата для окисления и модификации, так и за счёт понижения активности процессов ПОЛ и свободнорадикального ПОЛ. Последнее имеет значение для больных СД 2-го типа, так как окислительный стресс особенно усиливает атерогенность липидов, ускоряя развитие коронарного атеросклероза.

### Выводы

У больных ИБС и СД 2-го типа наблюдается активация процессов ПОЛ.

Назначение антиоксидантов убихинона и аскорбиновой кислоты приводит к снижению

Таблиця 2. Показатели липидного обмена у больных СД и ИБС в динамике лечения симвастатином и антиоксидантами

Показатель	До лечения	После лечения
Общий ХС, ммоль/л	7,38±0,46	5,09±0,39*
ТГ, ммоль/л	3,21±0,29	2,33±0,21*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,08	1,11±0,09*
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,46±0,41	3,41±0,32*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,61±0,27	1,18±0,24 <sup>#</sup>
Коэффициент атерогенности	5,84±0,54	3,21±0,41*

Как видно из представленных данных, на фоне комбинированного лечения симвастатином и антиоксидантами отмечалось не только значительное снижение уровня общего холестерина (ХС), уровня триглицеридов (ТГ), но и снижение продуктов свободнорадикального ПОЛ как в плазме крови, так и

активности ПОЛ, а дополнительный приём симвастатина обеспечивает выраженный гиполипидемический эффект. Сочетанное назначение антиоксидантов и гиполипидемического препарата обеспечивает дополнительное антиатерогенное действие, снижая выраженность сосудистых поражений.

**Список литературы**

1. *Климов А.Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
2. *Libby P.* The pathogenesis, prevention and treatment of atherosclerosis / P. Libby // *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition 2008. Part 9, section 5, Ch. 235. – P. 1501–1508.
3. *Славина Е.С.* Поражение сердца и сосудов при заболеваниях желез внутренней секреции. В 4-х т.; под ред. Е.И. Чазова / Е.С. Славина. – М.: Медицина, 1982. – Т. 4. – С. 5–49.
4. *Stout R.W.* Гормоны и атеросклероз / пер. с англ. / R.W. Stout. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
5. *Bierman E.L.* Disorders of lipid metabolism / E.L. Bierman, 3.A. Glomset // *Williams Textbook of Endocrinology*; ed. 7. – Philadelphia, W. Saunders, 1998. – P. 1108–1136.
6. *Powers A.C.* Diabetes Mellitus / A.C. Powers // *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. – 2008. – P. 15, section 1, Ch. 338. – P. 2275–2304.
7. Diabetes mellitus, the metabolic syndrome and atherosclerotic vascular disease. Braunwald's Heart Diseases. A Textbook of Cardiovascular Medicine / P. Libby, R. Bonnow, D. Mannet [et al.], 2008. – Ch. 43. – P. 1093–1106.
8. *Randle P.J.* Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: Role of lipid fuels and hormones / P.J. Randle, A. Kerbey, S. Espinal // *Diabetes Metab. Rev.* – 1988. – № 4. – P. 623–638.
9. *Воскресенский О.Н.* Ангиопротекторы / О.Н. Воскресенский, В.П. Туманов. – К.: Здоров'я, 1981. – 181 с.
10. *Pepe S.* Coenzyme Q10 in cardiovascular disease mitochondrion / S. Pepe, S.F. Marascd, S.T. Maas. – 2007. Suppl. 1. – P. 154–167.
11. *Bowry V.W.* High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors / V.W. Bowry, K.K. Stanley, R. Stocker // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 10316–10320.
12. *Asakawa T.* Coloring condition of thiobarbituric acid test for detection lipid peroxydes and hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // *Lipid.* – 1980. – Vol. 15, № 3. – P. 137–140.
13. Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction / L. Lacoste, J.Y. Lam, J. Hung, [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 3172–3177.
14. A randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease / N.G. Stephens, A. Parsons, P.M. Schofield [et al.]. The Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 781–786.
15. *Гаврилов В.Б.* Спектрографическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, И.И. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–36.
16. *Ланкин В.В.* Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.В. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // *Кардиология.* – 2004. – № 2. – С. 72–81.
17. *Traber M.Y.* Vitamin C and E beneficial effects from a mechanistic perspective / M.Y. Traber, S.F. Stavens // *Free Radiol. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 51. – P. 1000–1013.
18. *Аронов Д.М.* Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике / Д.М. Аронов // *Российский медицинский журнал.* – 2004 – Т. 12, № 15 – С. 305–309.
19. *Mohr D.* Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol within circulation lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation / D. Mohr, V.W. Bowry, R. Stochoer // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1992. – Vol. 1126. – P. 247–254.
20. Antioxidants and atherosclerotic heart disease / M.N. Diaz, B. Frei, J.A. Vita, J.F.Jr. Keaney // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, № 6. – P. 408–416.
21. *Drahe V.S.* Vitamin C in human disease prevention / V.S. Drahe, B. Frei // *Vitamins in the prevention of human disease.* – Berlin: Walter de Gruyter, 2011. – P. 347–362.
22. *Traber M.Y.* Vitamin E // M.Y. Traber, D. Manor // *Adv. Nutr.* – 2012. – Vol. 3. – P. 330–331.
23. *Горохова С.Г.* Коэнзим 10: эффективность и безопасность применения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С.Г. Горохова // *Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q10 в кардиологической практике.* – М.: Медпрактика-М, 2008. – С. 5–13.

24. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins / Y. Caso, P. Relly, M.A. Menurlan, W.E. Sawson // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 15, № 99, 9. – P. 1409–1412.

25. Esterbauer H. Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL / H. Esterbauer, H. Puhl, M. Dieber-Rothened // Annals Med. – 1991. – Vol. 23, № 5. – P. 573–581.

***В.А. Капустник, О.Д. Кучеренко, В.В. Брек, Н.Д. Телегіна, Л.Б. Бутенко, Н.І. Галагура***  
**ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНА І ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

Наведені сучасні підходи до антиоксидантної терапії, перекисного окиснення ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу. Показано, що комплексне лікування антиоксидантами і симвастатином сприяє зниженню виразності процесів перекисного окиснення ліпідів і справляє гіполіпідемічну дію.

**Ключові слова:** *перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, симвастатин.*

***V.A. Kapustnik, O.D. Kucherenko, V.V. Brek, N.D. Telegina, L.B. Butenko, N.I. Galagura***  
**LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT AND HYPOLIPIDEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS**

In article analyses contemporary approaches in antioxidant therapy, lipid peroxidation in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus. It is illustrated that complex therapy by antioxidants and simvastatin causes the decline of severity in the processes of peroxide oxygenation of lipids and provides hypolipidemic action.

**Key words:** *peroxide oxygenation of lipids, antioxygenation, Simvastatin.*

*Поступила 05.02.14*