

Антиоксидантные свойства аторвастатина у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Белая О. Л.¹, Бондар К. Ю.², Теблов К. И.¹, Маркова Л. И.¹, Куроптева З. В.³,
Терещенко О. И.¹, Рюмина К. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия.

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

³ ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Белая Ольга Леонидовна*, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-5256-3580

Бондар Ксения Юрьевна, канд. мед. наук, врач-терапевт ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0146-2050

Теблов Константин Иналович, д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-7698-5411

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3396-9235

Куроптева Зоя Вениаминовна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-0195-5645

Терещенко Ольга Игоревна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-8718-4281

Рюмина Кристина Анатольевна, клин. ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID 00000002-2334-475X

Цель исследования — оценить влияние аторвастатина на активность тканевых, плазменных антиоксидантных ферментов и функцию эндотелия у больных со стабильной стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом.

Материал и методы. Обследовано 122 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 20 условно здоровых пациентов. Общепринятыми методами в плазме крови определяли: содержание липидов, продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) — диеновых конъюгатов

(ДК) и продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП), тканевых антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, активность антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин (АОС ЦП/ТФ) в плазме крови — методом электронного парамагнитного резонанса. Эндотелиальную функцию изучали ультразвуковым методом с оценкой эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по методике D. Celermajer et al.

Результаты. У больных со стабильной ИБС с дислипидемией (ДЛП) выявлена интенсификация процессов ПОЛ в виде увеличения содержания ДК на 77 %, ТБК-РП на 58 % и нарушения ферментативной регуляции метаболизма активных форм кислорода (АФК): снижение активности АОС ЦП/ТФ на 33 %, СОД на 25 % и ГП на 39 % по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы. На фоне приема аторвастатина в дозе 20–40 мг/сут в течение 6 месяцев в комплексной кардиальной терапии уровень СОД достоверно увеличился на 16 %, ГП — на 60 %, активность АОС ЦП/ТФ — на 12,5 %, уровень ДК снизился на 40 %, а ТБК-РП — на 32 %, ЭЗВД улучшилась на 36 %.

Заключение. Аторвастатин в комплексной кардиальной терапии у 90 % больных со стабильной ИБС с проявлениями оксидативного стресса обладает антиоксидантной и антиперекисной активностью, улучшает эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: аторвастатин, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, антиоксидантная защита, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.04.2022

Принята: 15.06.2022



Для цитирования: Белая О.Л., Бондар К.Ю., Теблов К.И., Маркова Л.И., Куроптева З.В., Терещенко О.И., Рюмина К.А. Антиоксидантные свойства аторвастатина у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2022; 10(35): 33-40. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-33-40

Antioxidant effects of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease

Belaya O. L.¹, Bondar K. Yu.², Tebloev K. I.¹, Markova L. I.¹, Kuropteva Z. V.³, Tereshchenko O. I.¹, Ryumina K. A.¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, the Department of Internal Medicine № 2 of the medical faculty, Moscow, Russia.

² City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

³ Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

AUTHORS

Olga L. Belova*, M.D., doctor of medicine, professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-5256-3580

Ksenia Yu. Bondar, M.D., Ph.D., doctor of internal medicine of the City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0146-2050

Konstantin I. Tebloev, M.D., doctor of medicine, head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-7698-5411

Ludmila I. Markova, M.D., professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-3396-9235

Zoya V. Kuropteva, doctor of biological sciences, leading researcher of the Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-0195-5645

Olga I. Tereshchenko, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-8718-4281

Kristina A. Ryumina, M.D., clinical resident of the Department of Internal Medicine № 2 of the Medical Faculty of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia. ORCID 00000002-2334-475X

Abstract

Objective. To assess the effect of atorvastatin on antioxidant enzyme activities in blood plasma and tissues in patients with stable coronary artery disease and postinfarction atherosclerosis.

Materials and methods. The study included 122 patients with coronary artery disease (CAD) and 20 healthy controls. The following blood plasma parameters were assessed by generally accepted measurement tools: lipid profile, lipid peroxidation (LPO) products — diene conjugates (DC), thiobarbituric acid reaction products (TBA-RP), enzymatic antioxidant glutathione peroxidase (GP), erythrocyte superoxide dismutase (SOD), plasma activity of the antioxidant ceruloplasmin/transferrin system (AOS CP/TF) — by the electron paramagnetic resonance method. Endothelial function was investigated by ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation (EDFMD) by the D. Celermajer et al. method.

Results. Patients with stable CAD and dyslipidemia showed the intensification of LPO processes, therefore, DC increased by 77 %, TBA-RP — by 58 %, and the impairment of enzyme regulation of reactive oxygen species (ROS): the decrease of AOS CP/TF by 33 %, SOD by 25 % and GP by 39 % compared with the control group. After the prescription of 20–40 mg of atorvastatin per day for 6 months in

combination with complex cardiovascular therapy, the level of SOD increased by 16 %, GP — by 60 %, the activity of AOS CP/TF — by 12,5 %, the level of DC decreased by 40 %, TBA-RP — by 32 %, EDFMD improved by 36 %.

Conclusion. Atorvastatin in combination with complex cardiovascular pharmacotherapy has antioxidant and antiperoxide activity and improves endothelial function in patients with stable CAD with manifestations of oxidative stress.

Keywords: atorvastatin, coronary artery disease, dyslipidemia, antioxidant protection, endothelial dysfunction.

Conflict of interest: none declared.

Received: 12.04.2022

Accepted: 15.06.2022

For citation:

Belaya O.L., Bondar K.Yu., Tebloev K.I., Markova L.I., Kuropteva Z.V., Tereshchenko O.I., Ryumina K.A. Antioxidant effects of atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022; 10(35): 33-40. doi: 10.24412/2311-1623-2022-35-33-40

Список сокращений

АБ — атеросклеротическая бляшка
АОА — антиоксидантная активность
АОЗ — антиоксидантная защита
АОС — антиоксидантная система
АФК — активные формы кислорода
ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-коэнзимА-редуктаза
ГП — глутатионпероксидаза
ДК — диеновые конъюгаты
ДЛП — дислипидемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ОХС — общий холестерин
ПОЛ — перекисное окисление липидов

СОД — супероксиддисмутаза
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТБК-РП — продукты, реагирующие с 2-тиобарбитуровой кислотой
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЦП/ТФ — церулоплазмин/трансферрин
ЭЗВД — эндотелиально-зависимая вазодилатация
eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота

Введение

Общепризнанно, что дислипидемия (ДЛП) — один из главных факторов (ФР) развития атеросклероза и ИБС. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) играет важную роль в патогенезе атеросклероза, а окислительная модификация ЛПНП, возникающая под действием свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК), усугубляет дисфункцию и повреждение эндотелия, имеющиеся при ИБС, способствуя возникновению и последующей дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ).

Многочисленными исследованиями было показано, что снижение уровня атерогенных липидов, прежде всего ХС ЛПНП, с помощью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — статинов прямо коррелирует со снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [1]. Наряду с антигиперлипидемическим эффектом, статины обладают и плейотропными, липид-независимыми действиями на все типы сосудистых клеток и лейкоциты [2]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы блокируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток из медиа к интима в процессе формиро-

вания АБ [3], повышая активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [2, 4], обладают антиокислительными свойствами, активируют NO, уменьшая выработку АТ1-рецепторов [5]. Статины уменьшают: активность субъединиц НАД(Ф)Н-оксидазы, процессы воспаления, экспрессию молекул адгезии и активность миграции макрофагов [6], образование металлопротеиназ и тканевого фактора [7].

Известно, что при ИБС усиливаются проявления окислительного стресса [8]. С течением болезни происходит разбалансировка в системе перекисного окисления липидов — антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ), поэтому изучение состояния эндогенной антиоксидантной защиты и антиоксидантных свойств препаратов, используемых в кардиологии, продолжает оставаться актуальным. Наряду с тканевыми антиоксидантными ферментами плазменная антиоксидантная система (АОС) церулоплазмин/трансферрин (ЦП/ТФ) также инактивирует процессы ПОЛ. Сущность ее работы заключается в том, что, окисляя ионы Fe^{2+} до Fe^{3+} , ЦП способствует включению их в апотрансферрин. В результате этой реакции из плазмы крови удаляются непосредственные индукторы ПОЛ — ионы токсического Fe^{2+} . Тем самым, предотвращается образование супероксиданион-радикалов, регенерирующихся в процессе неферментативного окисления ионов Fe^{2+} .

В литературе описываются противоречивые данные об антиоксидантных свойствах статинов [10], однако получение более разносторонних сведений о роли их в коррекции проявлений окислительного стресса и влиянии на активность основной плазменной АОС ЦП/ТФ у больных ИБС остается актуальным и научно-обоснованным. Изучение особенностей лечения статинами, касающихся разных звеньев патогенеза атеросклероза, таких как эндотелиальная дисфункция, состояние липидного обмена, окислительный стресс, метаболизм NO, АОЗ, позволит расширить представления о механизмах действия, эффективности и безопасности статинов с целью уменьшения риска неблагоприятных исходов атеросклеротического процесса.

Цель исследования — изучение роли аторвастатина в коррекции проявлений оксидативного стресса и дисфункции эндотелия у больных ИБС с ДЛП.

Материал и методы

В исследование включено 122 больных с ИБС: стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) и постинфарктным кардиосклерозом с ДЛП IIa и IIб типа по классификации ВОЗ (65 мужчин

и 57 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет, средний возраст — $58,3 \pm 7,9$ года, давших информированное согласие на участие в исследовании. Длительность заболевания ИБС составила $5,1 \pm 2,6$ лет. В контрольную группу для уточнения норм изучаемых показателей включено 20 условно здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 36 до 67 лет, средний возраст — $46,8 \pm 6,7$ года.

В исследование не включались лица, в течение последнего года принимавшие антигиперлипидемические и антиоксидантные средства, перенесшие инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев до исследования, с недостаточностью кровообращения IIб–III стадии по Стражеско-Василенко, со вторичными гиперлипидемиями, диспротеинемией, обострением хронических заболеваний внутренних органов, с патологией кроветворных органов, злокачественными новообразованиями. Критерий исключения — развитие острого или обострение хронического заболевания, требующего назначения новых лекарственных препаратов, отказ больного от продолжения исследования. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом МГМСУ 15.12.2009 г. (протокол № 4).

Обследуемые больные получали диету № 10, рекомендованную Институтом Питания РАМН и базисную терапию в виде β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов кальция и антиагрегантов по показаниям, прошли клинико-лабораторное, биохимическое и инструментальное обследование для установления диагноза ИБС и выявления критериев исключения.

Для изучения влияния аторвастатина в комплексной кардиальной терапии на активность антиоксидантных ферментов и процессы ПОЛ из 122 больных с ИБС было сформировано две группы. В 1-ю группу включено 102 больных с ИБС (средний возраст — $57,8 \pm 8,1$ года), получавших аторвастатин в суточной дозе 20–40 мг, во 2-ю (группу сравнения) — 20 больных с ИБС (средний возраст — $60,7 \pm 7,2$ лет), получавших только традиционную кардиальную терапию ввиду их отказа от приема статинов. Больные с ИБС обеих групп до начала терапии были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения ИБС, лабораторным данным, что позволило считать их репрезентативными для определения эффективности лечения (табл. 1).

Определение общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводилось общепринятыми методами. Содержание первичных продуктов ПОЛ-ДК изучалось по методу Iatamoto J. и определялось спек-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС и условно здоровых лиц

Признак	1-я группа (n=102)	2-я группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
Возраст, годы	57,8 ± 8,1	60,7 ± 7,2	46,8±6,7
Мужчины/женщины	52/50	13/7	10/10
Длительность заболевания ИБС, лет	5,1 ± 2,7	5,3 ± 2,8	—
Стенокардия II ФК	21(20%)	4 (20%)	—
Стенокардия III ФК	33 (32%)	7 (35%)	—
Артериальная гипертензия	83 (81%)	16 (80%)	—
ХСН I-IIa	54(53%)	11 (55%)	—
Курение	23 (22%)	5 (25%)	5 (25%)
Отягощенная по ССЗ наследственность	61 (60%)	11 (55%)	14 (70%)
Избыточный вес	10 (10%)	2 (10%)	1 (5%)

трофотометрически по оптической плотности при 232 нм, вторичных ТБК-РП по методу Asakawa T., Matsushita S. в модификации Л.Н. Шишкиной с добавлением в среду инкубации 10 мкл 0,01% спиртового раствора ионола. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% ингибирования реакции восстановления нитротетразолия синего супероксидным анионрадикалом, генерируемым при окислении ксантина ксантиноксидазой при 560 нм на спектрофотометре «Hitachi-557» по методу Beauchamp C., Fridovich I. Активность ГП определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по окислению NADPH с гидроперекисью трет-бутила в качестве субстрата по методу Ланкина В. З., Гуревича С. М.

Антиоксидантная активность (АОА) АОС ЦП/ТФ в плазме крови измерялась методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Эндотелиальную функцию изучали ультразвуковым методом в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по методике Celermajer D. et al. (1992).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 10». Количественные переменные, в предположении их нормального распределения, сравнивались с помощью критерия Стьюдента для двух независимых групп и с помощью парного критерия Стьюдента для сравнения изучаемых показателей до и после терапии.

Результаты

При сравнительном изучении состава липидов, процессов ПОЛ, тканевой и плазменной АОЗ больных ИБС и пациентов контрольной группы выявлены достоверные различия (табл. 2).

У подавляющего большинства пациентов с ИБС по сравнению с контролем было отмечено выра-

женное снижение активности антиоксидантных ферментов: СОД (на 61%) и ГП (на 80%) в эритроцитах. О значительном дисбалансе в системе эритроцитарных антиоксидантных ферментов в сторону окислительного стресса у больных с ИБС говорит повышение коэффициента СОД/ГП в данной группе пациентов.

Изменение амплитуды ЭПР-сигналов ЦП и ТФ показывает динамику их парамагнитных свойств и присущей им активности. АОА АОС ЦП/ТФ была ниже таковой в контрольной группе у 76% больных с ИБС.

Таким образом, лабораторное обследование больных ИБС выявило у них ДЛП, сопровождающуюся интенсификацией процессов ПОЛ в виде увеличения содержания ДК на 77%, а ТБК-РП на 58% и нарушения ферментативной регуляции метаболизма АФК: снижение активности АОС ЦП/ТФ

Таблица 2

Лабораторные показатели у обследованных больных ИБС и пациентов контрольной группы (M±sd)

Исследуемые показатели	Больные ИБС (n=122)	Контрольная группа (n=20)
ОХС, ммоль/л	6,4±0,9	5,3±0,9*
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,3	1,4±0,4 *
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,7±0,9	3,0±0,8*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,15	1,3±0,2*
АСТ, ед/л	22,6±8,5	19,6±5,1
АЛТ, ед/л	24,6±7,9	20,4±4,4*
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	24,8 ± 5,1	14,0±2,7*
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,19 ± 0,04	0,12±0,04*
СОД, ед/мл	1772±523	2337±123*
ГП, ед/мл	19,3 ± 6,7	31,4±3,3*
СОД/ГП	92	74*
ЦП, усл.ед.	77,4±17,6	123,9±19,4*
ЦП/ТФ	0,8±0,1	1,2±0,3*

Примечание. * — различия между всеми показателями больных ИБС и лиц контрольной группы достоверны при p<0,001.

Клинико-лабораторные показатели до и после 6 месяцев лечения у больных ИБС (M±sd)

Изучаемые показатели	1-я группа (n=102)		2-я группа (n=20)	
	До лечения	6 мес. лечения	До лечения	6 мес. лечения
ОХС, ммоль/л	6,3±0,9	4,3±0,5**	6,5±0,8	6,1±0,7***
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6±0,9	2,4±0,5**	4,7±0,8	4,2±0,8***
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,2	1,14±0,1**	1,03±0,15	1,07±0,13
ТГ, ммоль/л	1,7±0,4	1,5±0,2**	1,6±0,3	1,5±0,3
ТБК-РП, нмоль/мг белка	0,19±0,04	0,13±0,02**	0,21±0,04	0,23±0,04**
ДК, нмоль/мл	24,5±5,0	14,8±3,0**	26,3±4,9	28,7±4,4**
СОД, ед/мл	1805±507	2101±414**	1605±583	1570±488**
ГП, ед/мл	19,7±6,9	31,5±6,5**	17,3±5,5	14,3±3,3**
ЦП плазмы, усл. ед.	78,3±18	92,9±16**	73,0±17,2	72,0±15,5**
ЦП/ТФ плазмы	0,8±0,1	0,9±0,1**	0,79±0,1	0,75±0,1***
АСТ, ед/л	21,9±8,2	24,5±8,7	26,1±9,3	23,8±6,1
АЛТ, ед/л	24,9±7,8	29,3±9,8*	23,5±8,6	19,7±5,5*
ЭЗВД, Δ%	7,3±3,9	9,9±2,3*	7,2±4,0	8,3±3,6

Примечание. Различия показателей после лечения достоверно отличаются от таковых до лечения при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. Межгрупповые различия достоверны при * — $p < 0,0001$, ** — $p < 0,001$

на 33%, СОД на 25% и ГП на 39% по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы.

Аторвастатин в результате 6-месячного применения в комплексной терапии подавляющего большинства обследованных больных ИБС с ДЛП продемонстрировал антигиперлипидемическую, антиперекисную и антиоксидантную эффективность (табл. 3).

После 3-х месяцев лечения аторвастатином целевые уровни атерогенных липидов были достигнуты у 56% пациентов 1-й группы, что потребовало увеличения дозы препарата до 40 мг/сут у остальных 44% больных. Препарат переносился пациентами хорошо. У 5% больных в первую неделю лечения возникали диспептические явления, которые прошли самостоятельно. После 6-ти месяцев лечения в 1-й группе целевые уровни ОХС были достигнуты у 83 (81%) больных, ХС ЛПНП у 75 (74%) больных, во 2-й группе — ни у одного больного, что соответствует результатам многоцентровых исследований по изучению гипоплипидемического действия статинов. В дальнейшем необходимая коррекция антигиперлипидемической терапии проводилась в соответствии с действующими Национальными клиническими рекомендациями.

Аторвастатин в составе комплексной терапии ИБС у 91% больных 1-й группы уменьшил выраженность процессов ПОЛ и способствовал повышению активности АОЗ. Активность СОД возросла за 6 месяцев лечения на 16%, ГП — на 60%, АОС ЦП/ТФ — на 12,5%. Уровень ДК снизился на 40%, а ТБК-РП — на 32%. После 6-ти месяцев лечения появились межгрупповые различия в составе

липидов, продуктов ПОЛ, активности тканевых и плазменных антиоксидантных ферментов между группами больных с ИБС, получавших и не получавших аторвастатин (см. табл. 3). АСТ и АЛТ в обеих группах до и после лечения находились в пределах референсных значений.

Наряду с улучшением показателей ПОЛ-АОЗ, по результатам лечения в группах больных ИБС улучшилась функция эндотелия (см. табл. 3), причем изменения носили статистически достоверный характер в 1-й группе больных с ИБС, получавших аторвастатин.

Обсуждение

Благоприятное действие статинов на параметры ПОЛ-АОЗ объясняется влиянием на ряд ключевых ферментов, ответственных за синтез и обезвреживание АФК, в частности, eNOS, НАД(Ф)Н-оксидазу [2]. Раннее антиоксидантное действие статинов и их способность восстанавливать биологическую активность NO доказаны рядом исследований. Препараты способствовали повышению активности сосудистой eNOS, уменьшению продукции АФК в сосудах, тем самым улучшению эндотелиальной функции [2–5]. Было показано, что антиоксидантный эффект статинов тесно связан с противовоспалительной, обусловленной стимуляцией сигнального фактора транскрипции Lung-Kruppel-like factor 2 (LKLK/KLF2), вследствие чего повышается активность eNOS, тромбомодулина, антикоагулянтные свойства протеина С, уменьшаются способствующие воспалению и тромбогенезу воздействия экспрессии генов молекул адгезии-1 (VCAM-1) и ингибитора активатора

плазминогена-1 (PAI-1) [6, 10]. В литературе имеются немногочисленные клинические данные о влиянии статинов на параметры окислительного стресса при ИБС. Так, аторвастатин и розувастатин в дозе 80 мг и 40 мг/сут соответственно, у 70 больных с инфарктом миокарда в течение 4-х недель способствовал достоверному снижению ХС ЛПНП, нормализации общего антиоксидантного статуса и индекса окислительного стресса.

В исследовании, проведенном в Македонии, из 40 пациентов с ДЛП, получавших розувастатин в дозе 20 мг/сут, 67% пациентов показали более низкую восприимчивость ЛПНП к окислению после лечения розувастатином ($p=0,03$), а 53% пациентов — более высокую антиоксидантную способность ЛПВП после лечения, но без статистической значимости ($p=0,07$). Повышение антиоксидантного потенциала ЛПВП при лечении розувастатином было более вероятным у мужчин ($OR=9,350$; $p=0,010$) [12]. Аторвастатин в комплексной терапии ДЛП способствовал повышению активности антиоксидантных ферментов СОД, каталазы и ЦП, хотя изменения носили недостоверный характер [13].

Уменьшение окислительного стресса и восстановление биологической активности NO — ключевые механизмы благоприятных эффектов статинов на эндотелиальную дисфункцию. Улучшение ЭЗВД в группе больных, получавших аторвастатин, объясняется не только их антигиперлипидемическим действием, но и свойством уменьшать выработку прооксидантных ферментных систем и стимулировать синтез интермедиаторов и ферментов, участвующих в обезвреживании АФК и свободных радикалов, обладающих и антиоксидантными свойствами [2].

Литература/References

1. Toth P. P., Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):23–31. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23>
2. Oesterle A., Laufs U., Liao J. K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>
3. Almeida S. O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* 2019; Nov;29(8):451–455. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.001>
4. Oesterle A., Liao J. K. Pleiotropic effects of statins — from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(3):222–232. doi: 10.2174/1570161116666180817155058
5. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C. G. et al. The role of structure and biophysical properties in the pleiotropic effects of statins. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8745. <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>
6. Geovanini G. R., Libby P. Clin. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Sci (Lond).* 2018;132(12):1243–52. <https://doi.org/10.1042/cs20180306>
7. Olejarz W., Lacheta D., Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3946. <https://doi.org/10.3390/ijms21113946>
8. Kattoor A. J., Pothineni N. V. K., Palagiri D., Mehta J. L. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
9. Liu A., Wu Q., Guo J., Ares I., Rodríguez J. L. et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther.* 2019;195:54–84. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.004>

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что аторвастатин, обладая антиперекисными и антиоксидантными свойствами, осуществляет защитный эффект, снижая содержание продуктов ПОЛ, вероятно, вследствие инактивации липидных радикалов, а также индуцируя увеличение активности тканевых и плазменных антиоксидантных ферментов у больных ИБС с ДЛП, что сопровождается улучшением функции эндотелия.

Заключение

Аторвастатин в дозе 20–40 мг/сут, применяемый в течение 6-ти месяцев в комплексной кардиальной терапии, обладает антиоксидантной и антиперекисной активностью у 90% обследованных больных с ИБС. Комбинированная кардиальная терапия, включающая аторвастатин в вышеуказанных дозах, наряду с достижением целевых уровней атерогенных липидов у больных с ИБС с нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ, способствует коррекции антиоксидантного статуса и достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции. Это исследование предполагает необходимость комплексного подхода при изучении состава липидов и проявлений окислительного стресса у лиц с ССЗ. Полученные данные о плейотропных свойствах аторвастатина позволят расширить показания к его профилактическому применению, рассматривая его в качестве средства, уменьшающего риск неблагоприятных прогнозов независимо от содержания в плазме крови атерогенных липидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

10. Niedzielski M., Broncel M., Gorzelak-Pabiś P., Woźniak E. New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe. *Biomed Pharmacother.* 2020 Sep;129:110388. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110388
11. Kilit C., Koçak F.E., Paşalı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017 Apr;45(3):235–243. doi: 10.5543/tkda.2017.22792
12. Vavlukis A., Vavlukis M., Mladenovska K., Dimovski A., Muñoz-García N., de Santisteban Villaplana V., Padro T., Badimon L. Antioxidative Effects of Rosuvastatin in Low-to-Moderate Cardiovascular Risk Subjects *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2022 Apr 22;43(1):65–75. doi: 10.2478/prilozi-2022-0007
13. Dzugkoev S.G., Garmash O.Yu., Dzugkoeva F.S. Effects of lipid-lowering therapy on the level of redox activity of cells in patients with IHD. *J. of New Medical Technologies.* 2020;27(3):60–63. Russian (Дзугкоев С.Г., Гармаш О.Ю., Дзугкоева Ф.С. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно-восстановительной активности клеток у больных ИБС. *Вестник новых медицинских технологий.* 2020;27(3):60–63). doi: 10.24411/1609-2163-2020-16696