

ID: 2012-10-213-A-1701

Оригинальная статья

Довгалецкий П.Я., Клочков В.А., Чалык Н.Е., Ансимова О.М., Ильин А.А.* , Петяев И.**

Влияние терапии розувастатином и ликопином на липидокисляющие каталитические антитела

ФГУ СарНИИК Минздравсоцразвития России

*ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им.В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России

**Cambridge Theranostics Ltd., Кембридж, Великобритания

Dovgalevsky P.Ya., Klochkov V.A., Chalyk N.E., Ansimova O.M., Ilyin A.A.* , Petyaev I.**

Influence of therapy with rosuvastatin and lycopene on lipid catalytic antibody

Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov, Russia

* Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**Cambridge Theranostics Ltd., Cambridge, GB

Резюме

Из числа предварительно обследованных больных ишемической болезнью сердца были сформированы две группы, у которых с помощью оригинального метода выявлялись патологические липидокисляющие антихламидийные антитела – эбзаймы, увеличивающие концентрацию малонового диальдегида в сыворотке. Проведено сравнительное изучение лекарственного воздействия на эбзаймы препарата из группы статинов – розувастатина и антиоксиданта ликопина. Несмотря на положительное влияние терапии розувастатином на липидный обмен больных ИБС, действие его на интенсивность перекисного окисления липидов и активность липидокисляющих антител практически не отмечалось. Прием ликопина в приводело к статистически достоверным положительным сдвигам липидного обмена у больных ИБС. Антиоксидантная активность ликопина нейтрализовала патогенное влияние липидокисляющих антихламидийных эбзаймов

Ключевые слова: ликопин, атеросклероз, розувастатин

Abstract

Of the previously studied patients with coronary heart disease were divided into two groups that have an original method detected abnormal lipid Chlamydia antibodies - abzymes, that increase the concentration of malondialdehyde in serum. A comparative study of drug effects on abzymes rosuvastatin (kind of statins), and the antioxidant lycopene was performed. Despite the positive effect of rosuvastatin therapy on lipid metabolism of patients with coronary artery disease, its effect on lipid peroxidation and the activity of lipid antibodies hardly mentioned. Acceptance of lycopene resulted in statistically significant positive changes of lipid metabolism in patients with coronary artery disease. Antioxidant activity of lycopene neutralize the pathogenic effect of lipid Chlamydia abzymes.

Key words: lycopene, coronary atherosclerosis, rosuvastatin

Введение

В последние десятилетия были искусственно синтезированы антитела, способные к катализу десятков различных реакций. Это привело к появлению целого поколения антител-катализаторов, так называемых эбзаймов (abzyme = antibody + enzyme) с более высокой специфичностью к субстрату, чем соответствующие ферменты. В некоторых случаях скорость химических реакций, катализированных эбзаймами близка или выше, чем таковые, проведенных с помощью обычных ферментов.

Одно из многообещающих направлений в этой области состоит в продукции эбзаймов, катализирующих быстрый распад опасных веществ, включая препараты и токсины. Однако каталитические свойства этих соединений имеют не только позитивные свойства, но и могут играть существенную роль в патологии [3, 5]. Внимание исследователей в последнее время, привлечено к участию естественных эбзаймов в таком патологическом процессе, как атеросклероз.

Одним из ключевых звеньев атерогенеза является увеличение в крови концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), переносящих большую часть холестерина. В нативном состоянии они не обладают патогенными свойствами. Модификация, и в особенности окисление, наделяет липопротеины антигенными свойствами, делая их мишенью для иммунных клеток.

Помимо этого, часто во взаимодействие вмешиваются инфекционные агенты. Среди множества возможных инфекционных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, наибольшей тропностью к сосудам обладает легочная хламидия (*Chlamydia pneumoniae*), в отношении которой накоплен большой исследовательский опыт и имеются доказательные клинические свидетельства [1, 5, 6].

Экспериментальные данные показывают, что часть антител к липополисахариду легочной хламидии обладают аутоантигенными свойствами и перекрестно реагируют с плазменными липидами, вызывая перекисное окисление липопротеинов (ПОЛ) и последующий каскад реакций, приводящий в конечном итоге к образованию атеромы [2]. Эбзаймы к *Chlamydia pneumoniae* класса IgG в массе обнаруживаются также и в атеросклеротических бляшках [4].

Целью нашего исследования было определение липидокисляющих антител у больных с ишемической болезнью сердца и попытка коррекции факторов риска, ассоциированных с наличием эбзаймов в сыворотке больных, терапией статинами и антиоксидантом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в группе А находилось 28 больных хронической ИБС (19 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 47 лет до 66 лет, со стабильной стенокардией II – III функциональных классов, у которых определяли исходный уровень МДА. Факт хронического инфицирования *S. pneumoniae* подтверждался серологически (наличие в сыворотке антихламидийных антител класса IgG в титре более 1:64). Средний исходный уровень МДА составил 212 мкМ/мл, среднее значение показателя после добавления антигена было равным 259 мкМ/мл (что соответствовало среднему отклонению в + 47 мкМ/мл), что однозначно указывало на наличие анти-хламидийных эбзаймов в сыворотке больных ишемической болезнью сердца. Уровень общего

холестерина (Хс) в группе был равен 223 мг/дл, Хс липопротеинов низкой плотности (Хс ЛНП) – 130 мг/дл, липопротеинов высокой плотности (Хс ЛВП) – 39 мг/дл, триглицеридов (ТГ) – 133 мг/дл.

Было проведено сравнительное изучение лекарственного воздействия на эбзаймы весьма эффективного липидснижающего препарата из группы статинов – розувастатина и активного природного пищевого антиоксиданта ликопина. Для этого были отобраны 2 группы больных ишемической болезнью сердца (группа А и группа В) сходные по составу.

Нами использовался сравнительно простой, но достаточно точный метод определения эбзаймов к *Chlamydia pneumoniae*, основанный на скачкообразном увеличении концентрации продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) в пробе сыворотки крови при добавлении хламидийного антигена [8]. Несмотря на появление множества новых индикаторов, МДА по сей день признается надежным биохимическим маркером перекисного окисления липидов.

Реактивы, используемые в методике:

1. Живая овечья вакцина *Chlamydia psittaci* (лиофилизованная форма)
2. Физиологический раствор для лизиса бактерий
3. 0,05-М ацетатный буфер с рН 4,0
4. 40% трихлоруксусная кислота
5. 1-мМ 2-тиобарбитуровая кислота.

Наличие и концентрация каталитических антител в образце определяются следующим образом:

1. Образцы тестируемой сыворотки разбавляются 1:1 с помощью 0,05-М ацетатного буфера, чтобы конечное рН образцов оказалось в диапазоне 5,6-5,8.
2. 990 микролитров разбавленной сыворотки смешивают с 10 микролитрами живой овечьей вакцины.
3. Образцы инкубируются 12-16 часов при 37° С.
4. К каждому образцу добавляют 250 микролитра 40% трихлоруксусной кислоты и 250 микролитра 1-мМ 2-тиобарбитуровой кислоты.
5. Все образцы помещаются в водяную баню и кипятятся в течение 30 минут.
6. Образцы охлаждаются и центрифугируются при 3 000 g в течение 10 минут.
7. Супернатант собирается, интенсивность его поглощения измеряется при длине волны в 525 нМ; этот показатель используется для расчета концентрации МДА в мкМ/мл.

Результаты

Курс лечения розувастатином проводился в суточной дозе 10 мг в течение 8 недель, после его окончания повторно определялись изменение уровня МДА в ответ на диагностический хламидийный антиген и показатели липидного спектра. После проведенного лечения уровень Хс составил 160 мг/дл ($p < 0.001$), Хс ЛПНП – 110 мг/дл ($p < 0.001$), Хс ЛПВП – 41 мг/дл ($p < 0.02$), ТГ – 92 мг/дл ($p < 0.001$). уровень МДА практически не изменился – 209 мкМ/мл, – 249 мкМ/мл, среднее значение прироста МДА на добавление хламидийного антигена оставалось высоким – 40 мкМ/мл.

Группа В состояла из 29 человек (18 мужчин и 11 женщин). Суточная доза ликопина составила 9 мг при продолжительности лечения в 8 недель. Средний исходный уровень МДА – 224 мкМ/мл; средний прирост в ответ на хламидийный антиген составил + 43 мкМ/мл, уровень Хс в группе исходно составил 226,3, уровень ТГ – 145,7, Хс ЛПВП – 38,5 и ЛПНП – 160,5 мг/дл.

После окончания двухмесячного курса лечения ликопином исследуемые показатели приобрели следующее значение: уровень МДА снизился до 160 мкМ/мл; реакции на хламидийный антиген практически не отмечалось (+ 5 мкМ/мл, $p > 0.1$), уровень Хс составил 169,3 ($p < 0.001$), ТГ – 116,3 ($p < 0.001$), Хс ЛПВП – 43, 5 ($p < 0.02$), Хс ЛПНП – 118,5 ($p < 0.001$).

Выводы:

1. Несмотря на положительное влияние терапии розувастатином в дозе 10мг на липидный обмен больных ИБС, действие его на интенсивность перекисного окисления липидов и активность липидокисляющих антител в указанной дозе практически не отмечается.
2. Прием ликопина в суточной дозе 9 мг приводит к статистически достоверным положительным сдвигам липидного обмена у больных ИБС.
3. Липиднормализующее действие антиоксиданта ликопина, прямо не влияющего на синтез липидов, можно объяснить улучшением утилизации холестерина, возможно через восстановление активности липопротеиновых рецепторов.
4. Антиоксидантное действие ликопина нейтрализует патогенное влияние липидокисляющих антихламидийных эбзаймов.

Литература

1. Гаспарян М.О., Штыкунова Е.В. // Росс. мед. журн. - 1997. - № 4. - С. 48 - 49.
2. Каратаева Н.А., Невинский Г.А. // Биохимия - 2007. - №4. - С. 367-379.
3. Lacroix-Desmazes S., Wootla B., Delignat S. et al. // Immunology Letters - 2006. - Vol. 103, - P. 3 - 7.
4. Muhlstein J., Hammond E., Carlquist J. et al. // J Am Coll Cardiol. - 1996. - Vol.27. - P. 1555-1561.
5. Nevinsky G.A., Buneva V.A. // J. Cell. Mol. Med. - 2003. - Vol.7. - P. 256-276.
6. Saikku P., Leinonen M. // J. Infect. Dis. - 1988. - Vol.157. - P. 16 -28.
7. Saikku P., Leinonen M., Manila K. et al. // Lancet. - 1988. - Vol.2. - P. 983- 986.
8. Petyaev I. // US Patent № 7148028 (2006). - Methods and means relating to atherosclerosis.