

Особенности влияния розувастатина на системный окислительный стресс, эндогенное воспаление и основные факторы неоангиогенеза у больных атеросклерозом

Ю.В. Щукин*, Е.И. Селезнев, В.А. Дьячков, Е.А. Медведева, Е.А. Суркова, А.Е. Рябов

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». Самара, Россия

Rosuvastatin effects on systemic oxidative stress, endogenous inflammation and main neoangiogenesis factors in patients with atherosclerosis

Yu.V. Shchukin*, E.I. Seleznev, V.A. Dyachkov, E.A. Medvedeva, E.A. Surkova, A.E. Ryabov

Samara State Medical University. Samara, Russia

Цель. Изучить особенности влияния розувастатина на окислительный стресс (ОС), эндогенное воспаление и процесс неоангиогенеза у больных с распространенным атеросклерозом (РА).

Материал и методы. В исследование включены 46 больных (средний возраст $56,5 \pm 2,2$ года) с РА, которые были распределены на 2 равнозначные группы по клинико-инструментальным данным. Больным I группы ($n=24$) назначали стандартную терапию, а пациенты II группы ($n=22$) дополнительно к стандартной терапии принимали розувастатин в дозе 10 мг/сут. Больным определяли показатели липидного профиля сыворотки (СК), окисляемость *in vitro* ионами меди цельной СК и липопротеиды высокой плотности (ЛВП), концентрации 3-нитротирозина (3-НТ), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), активность секреторной фосфолипазы A_2 типа IIА (секФЛА $_2$ -IIА), уровень факторов VEGF и PIGF.

Результаты. Лечение розувастатином в умеренных дозах вызывало достоверное уменьшение окисляемости СК и ЛВП на 34% ($p<0,01$) и 37% ($p<0,05$), соответственно, снижение содержания 3-НТ – на 26% ($p<0,05$), вчСРБ – на 35% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 26% ($p<0,05$), активности секФЛА $_2$ -IIА – на 27% ($p<0,05$), уменьшение содержания VEGF – на 28% ($p<0,05$) и PIGF – на 43,5% ($p<0,05$).

Заключение. Уровень 3-НТ и активность секФЛА $_2$ -IIА наряду с вчСРБ являются эффективными маркерами системного ОС и эндогенного воспаления у больных с РА.

Ключевые слова: атеросклероз, розувастатин, окислительный стресс, эндогенное воспаление, неоангиогенез.

Aim. To investigate rosuvastatin effects on oxidative stress (OS), endogenous inflammation and neoangiogenesis process in patients with systemic atherosclerosis (SA).

Material and methods. In total, 46 SA patients (mean age $56,5 \pm 2,2$ years) were divided into two groups, comparable by clinical and functional parameters. Group I ($n=24$) received standard therapy, while Group II ($n=22$) was administered standard therapy plus rosuvastatin (10 mg/d). In all participants, serum lipid profile, *in vitro* Cu-ion oxidation of serum and high-density lipoproteins (HDL), concentrations of 3-nitrotyrosine (3-NT), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), and interleukin-6 (IL-6), activity of secretory phospholipase A_2 Type IIА (secPHLA $_2$ -IIА), and VEGF and PIGF factor levels were measured.

Results. Moderate doses of rosuvastatin significantly decreased serum and HDL oxidation – by 34% ($p<0,01$) and 37% ($p<0,05$), respectively. They also reduced the levels of 3-NT by 26% ($p<0,05$), hs-CRP – by 35% ($p<0,05$), and IL-6 – 26% ($p<0,05$). SecPHLA $_2$ -IIА activity decreased by 27% ($p<0,05$), VEGF level – by 28% ($p<0,05$), and PIGF level – by 43,5% ($p<0,05$).

Conclusion. 3-NT and hs-CRP levels, together with secPHLA $_2$ -IIА activity, could be effective markers of systemic OS and endogenous inflammation in SA patients.

Key words: Atherosclerosis, rosuvastatin, oxidative stress, endogenous inflammation, neoangiogenesis.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: samgmu_pt@mail.ru.

Тел.: (8462) 76-77-95

[Щукин Ю.В. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой пропедевтической терапии, Е.И. Селезнев – ассистент кафедры, В.А. Дьячков – доцент кафедры, Е.А. Медведева – аспирант кафедры, Е.А. Суркова – ассистент кафедры, А.Е. Рябов – доцент кафедры].

Известно, что в патогенезе атеросклероза и процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ) существенное значение имеют окислительный стресс (ОС) и эндогенное воспаление [1,2]. ОС сопровождается образованием окисленно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (омЛНП), которые способны образовывать пенистые клетки и вызывать аутоиммунные реакции. ОмЛНП и содержащие их иммунные комплексы стимулируют секрецию моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухоли- α , интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), ИЛ-6, что, в свою очередь, провоцирует адгезию лейкоцитов и увеличивает прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток [3]. ОмЛНП, ингибируя выделение эндотелием тканевого активатора плазминогена и активность NO-синтазы, снижают фибринолитическую активность крови и синтез простаглицлина, чем усиливают риск тромбообразования [4]. Развивающийся при атеросклерозе воспалительный процесс, а также активация металлопротеиназ, разрушающих коллагеновую основу фиброзной капсулы, ведет к нестабильности АБ и способствует ее повреждению [5].

В последние годы установлено, что в структуре АБ активно идет процесс новообразования сосудов или неоангиогенеза, способствующий ее прогрессированию, сопровождаясь кровоизлияниями и дестабилизацией [6]. Неоангиогенез контролируется различными факторами, среди которых важное место занимает семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF), включающее VEGF, VEGF-B, плацентарный фактор роста (PlGF), VEGF-C, VEGF-D и их рецепторы VEGFR-1, 2, 3. Из них наибольшее физиологическое, патогенетическое и клиническое значения имеют факторы VEGF и PlGF [7]. Однако процессы регуляции названных факторов роста и участие их при атеросклерозе остаются недостаточно изученными.

В настоящее время для стабилизации атеросклеротического процесса нет альтернативы ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, которые кроме гиполлипидемического обладают разнообразными плейотропными эффектами, включая мощные антиокислительное и противовоспалительное действия [8]. В последние годы интенсивно изучаются антиатерогенные свойства розувастатина, препарата последнего поколения, который по своим липид-снижающим характеристикам значительно превосходит другие статины, включая аторвастатин [9]. В исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) двухлетний прием розувастатина привел к статистически достоверному замедлению скорости увеличения толщины интима-медиа сонных артерий при субклиническом атеросклерозе [10]. Вместе с тем, особенности молекулярных механизмов плейотропных эффектов розувастатина и, в частности противовоспалитель-

ного, антиокислительного, а также его влияния на неоангиогенез с применением новых маркеров этих состояний остаются малоизученным, но в итоге могут позволить разработать наиболее эффективные схемы его применения.

Цель работы – изучить особенности влияния розувастатина на состояние ОС, эндогенного воспаления и процесс неоангиогенеза у больных с распространенным атеросклерозом (РА).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 46 больных (средний возраст $56,5 \pm 2,2$ года) с РА, который диагностирован на основании результатов клинического и ультразвукового исследований – доплерография артерий брахиоцефальной зоны, восходящей и брюшной аорты, артерий нижних конечностей, на аппарате Logic-5 (США). Все больные перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ), стабильная стенокардия напряжения II и III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов наблюдалась у 38 (82%) больных, артериальная гипертензия (АГ) – у 9 (19%), у 30 (65%) больных отмечены стенозы артерий брахиоцефального русла и у 26 (56%) – стенозы артерий нижних конечностей. Все пациенты были распределены на 2 равнозначные по клинико-инструментальным данным группы. Больным I группы ($n=24$) назначали стандартную терапию – антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы и нитраты по показаниям. Пациенты II группы ($n=22$) дополнительно к стандартной терапии принимали розувастатин (Крестор, АСТРА ЗЕНЕКА, Великобритания) в дозе 10 мг/сут. Розувастатин назначали больным с учетом противопоказаний и уровня активности печеночных ферментов. Период наблюдения составил 12 недель.

Биохимические исследования включали определение показателей липидного профиля (ЛП) сыворотки – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛНП и высокой плотности (ХС ЛВП), коэффициент атерогенности (КА), а также метаболитов и регуляторов свободно-радикального окисления (СРО). В сыворотке крови (СК) определяли окисляемость *in vitro* ионами меди цельной СК (окСК) и ЛВП [11,12], концентрацию нового маркера ОС – 3-нитротирозина (3-НТ). Состояние эндогенного воспаления оценивали по изменениям высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), ИЛ-6, секреторной фосфолипазы A_2 типа IIА (секФЛА $_2$ –IIА). О состоянии неоангиогенеза судили по уровню в крови факторов VEGF и PlGF. Содержание вчСРБ (набор фирмы Biomerica), ИЛ-6 (набор фирмы Biosource), секФЛА $_2$ –IIА (набор фирмы BCM Diagnostics), 3-НТ (набор фирмы НВТ), VEGF и PlGF (наборы фирмы BCM Diagnostics) определяли иммуноферментным методом на медицинском анализаторе УНИПЛАН (Россия). Исследования проводили до (исходный уровень) и после лечения. Для сравнения были обследованы 26 здоровых лиц (ГК), средний возраст $48,5 \pm 2,5$ года.

При статистическом анализе полученных результатов использовали пакет прикладных программ “STATISTICA 6,0”. Достоверность различий рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При обработке данных применяли парный корреляционный анализ по Спирмену.

Таблица 1

Показатели ЛП СК у больных при лечении розувастатином

| Группы | ГК (n=26) | I группа (n=24) | | II группа (n=22) | |
|------------------|-----------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ОХС (ммоль/л) | 4,8±0,27 | 6,65±1,048* | 6,20±0,44 | 6,80±0,51* | 4,27±0,37** |
| ТГ (ммоль/л) | 1,41±0,15 | 1,98±0,16 | 1,92±0,20 | 2,11±0,16* | 1,60±0,13** |
| ХС ЛНП (ммоль/л) | 3,09±0,25 | 4,76±0,32* | 4,66±0,19 | 4,74±0,35* | 2,38±0,25** |
| ХС ЛВП (ммоль/л) | 1,20±0,08 | 0,99±0,07 | 1,03±0,08 | 1,05±0,08 | 1,17±0,09 |

Примечание: * – наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** – наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

Результаты

У пациентов обеих групп по сравнению с лицами ГК наблюдалась гиперхолестеринемия (ГХС) с повышением концентрации в СК ОХС и ХС ЛНП, уровень же ТГ оказался лишь умеренно увеличенным (таблица 1). Под влиянием лечения розувастатином содержание ОХС и ХС ЛНП у больных II группы снизился на 38% ($p < 0,05$) и 49,8% ($p < 0,01$), соответственно, а ХС ЛВП возрос на 11% ($p > 0,05$). При этом побочные явления, а также увеличение уровня печеночных трансаминаз отсутствовали. В I группе значимой динамики показателей ЛП не наблюдалось (таблица 1).

Окисляемость *in vitro* ионами меди суммарной фракции липопротеидов в составе цельной СК и ЛВП у больных обеих групп РА были значительно повышенными (таблица 2). Терапия розувастатином достоверно снизила окСК и ЛВП на 34% ($p < 0,01$) и 37% ($p < 0,05$), соответственно. У пациентов I группы достоверных изменений этих показателей в процессе наблюдения не отмечено (таблица 2). Лечение розувастатином привело к уменьшению в плазме уровня клеточного маркера ОС протеин-связанного 3-НТ (исходно повышенного у больных обеих групп) на 26% ($p < 0,05$), тогда как у пациентов I группы (таблица 2) этот показатель недостоверно снизился на 10% ($p > 0,05$).

Эндогенное воспаление в обеих группах исходно характеризовалось достоверным повышением содержания его маркеров – вчСРБ и ИЛ-6 (таблица 3). У пациентов II группы при лечении розувастатином снизились уровни СРБ на 35% ($p < 0,05$) и ИЛ-6 на 26% ($p < 0,05$). У больных I и II групп активность секФЛА₂–ПА была значительно повышена (таблица 3) и положительно коррелировала с содержанием вчСРБ ($r_1 = 0,46$, $p = 0,031$; $r_2 = 0,48$, $p = 0,028$ соответственно) и 3-НТ ($r_1 = 0,38$, $p = 0,041$; $r_2 = 0,43$, $p = 0,022$ соответс-

твенно). Эффективность противовоспалительного действия розувастатина подтверждалась динамикой активности секреторной фосфолипазы А₂–ПА (таблица 3). После лечения активность этого фермента у больных II группы уменьшилась на 27% ($p < 0,05$), а у больных I группы достоверно не изменилась.

У больных обеих групп с РА было отмечено по сравнению с ГК умеренное, но достоверное повышение базального содержания в плазме обоих факторов неоангиогенеза (таблица 4). При этом имела место слабая положительная парная корреляция VEGF и PIGF с уровнями вчСРБ и ИЛ-6, но ее величина с секФЛА₂–ПА была выше и составила $r = 0,45$ ($p = 0,035$) и $r = 0,48$ ($p = 0,030$), соответственно. Также положительная достоверная парная корреляция наблюдалась между исследуемыми факторами неоангиогенеза и маркерами ОС, а именно VEGF и окСК ($r = 0,54$, $p = 0,016$); PIGF и окСК ($r = 0,46$, $p = 0,029$); VEGF и 3-НТ ($r = 0,55$, $p = 0,019$); PIGF и 3-НТ ($r = 0,50$, $p = 0,015$). После лечения пациентов розувастатином содержание VEGF достоверно уменьшилось на 28% ($p < 0,05$), а PIGF – на 43,5% ($p < 0,05$), причем эти изменения концентраций факторов роста также достоверно коррелировали с активностью секФЛА₂–ПА, 3-НТ и окСК.

Обсуждение

Высокий уровень гипополипидемического эффекта розувастатина, полученный в настоящей работе, соответствует результатам других исследований. Очевидно, что выраженное антиатерогенное действие препарата не может быть полностью реализовано без подавления процессов эндогенного воспаления и системного ОС. В исследовании изучены некоторые механизмы этих эффектов.

Обнаружено, что розувастатин частично ингибировал окисляемость суммарной фракции

Таблица 2

Окисляемость сыворотки, ЛВП и содержание 3-НТ в крови больных при лечении розувастатином

| Группы | ГК (n=26) | I группа (n=24) | | II группа (n=22) | |
|---------------|-----------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| окСК (нМ/мл) | 70,5±3,6 | 120±7,5* | 104±8,1 | 126±8,5* | 83±5,8** |
| окЛВП (нМ/мл) | 8,3±1,35 | 14,5±1,47* | 13,1±1,42 | 15,1±1,61* | 9,5±1,23** |
| 3-НТ (нМ/мл) | 1,65±0,14 | 2,55±0,20* | 2,30±0,18 | 2,62±0,21* | 1,95±0,17** |

Примечание: * – наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** – наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

Таблица 3

Содержание вчСРБ, ИЛ-6 и секФЛА₂ в плазме крови больных при лечении розувастатином

| Группы | ГК (n=26) | I группа (n=24) | | II группа (n=22) | |
|-----------------------------|-----------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| вчСРБ (мг/мл) | 1,1±0,12 | 3,9±0,28* | 3,3±0,25 | 4,0±0,29* | 2,6±0,24** |
| ИЛ-6 (пг/мл) | 5,5±0,53 | 8,3±0,78* | 7,5±0,71 | 8,5±0,80* | 6,3±0,58** |
| секФЛА ₂ (пг/мл) | 490±57 | 870±95* | 815±90 | 910±105* | 665±72** |

Примечание: * – наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** – наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

липопротеидов в составе цельной СК. Это можно связать со значительным снижением в процессе лечения ЛНП – основного субстрата окисления [13]. Вместе с тем в серии работ отечественных авторов, обобщенных в публикации [14] показано, что терапия различными статинами (но не розувастатином) сопровождалась значительным накоплением перекисных соединений в составе ЛНП. Это связано, согласно данным указанных авторов, подавлением синтеза антиокислителя – восстановленной формы коэнзима Q₁₀. Очевидно, что выраженное влияние статинов на другие про- и антиокислительные системы перекрывает их отрицательное влияние на продукцию коэнзима Q₁₀ [15]. Один из таких механизмов может быть связан с ингибирующим воздействием розувастатина на активность секФЛА₂–ПА, гиперфункция которой сопровождается повышением содержания продуктов пероксидации в ЛНП и окислительной модификацией их фосфолипидов [16]. Снижение активности секФЛА₂–ПА наблюдалось также и при лечении аторвастатином больных с атеросклерозом [17].

В работе было отмечено достоверное уменьшение при терапии розувастатином исходно повышенной у больных с РА окисляемости ЛВП. Известно, что по выполняемой роли ЛВП являются антагонистами ЛНП, удаляя избыточный ХС из клеточных мембран [11]. Причем окисленные ЛВП в значительной степени теряют эту способность, что связывают с недостаточностью фермента параоксоназы [18]. Повышенная активность секФЛА₂–ПА также содействует окислению ЛВП и усиливает их катаболизм [16]. Розувастатин, частично ингибируя данный фермент и активируя параоксоназу [19], способствует восстановлению функции ЛВП. В работе представлена гипотеза, что ЛВП через фосфатидилинозитол-3-киназный/АКТ сигнальный путь (путь, в котором участвует фермент киназа, ассоциированная с фактором роста – growth-factor-associated kinase) способны реактивировать фермент эндотелиальных клеток теломеразу, что сопряжено с увеличением выработки в них NO и уменьшением активности ОС [20]. Это может являться новым механизмом антиатерогенного эффекта ЛВП, замедляющего также процессы старения эндотелиальных клеток.

Статиноterapia при атеросклерозе (аторвастатин, симвастатин) сокращает образование супероксиданионрадикала в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что сопряжено с уменьшением синтеза нитратных окислителей, и вызывает снижение концентрации в крови продукта окисления белков 3-НТ [21]. Такой эффект прослеживался у больных при назначении гидрофильного розувастатина, что позволяет судить о существенном ингибирующем действии препарата на процессы окисления белковых структур.

Известно, что эндогенное воспаление играет существенную роль в патогенезе атеросклероза [22]. В настоящей работе это нашло подтверждение в достоверном повышении в крови у больных РА уровней вчСРБ и ИЛ-6, а также активности секФЛА₂–ПА. Провоспалительное действие данного фермента, очевидно, связано со способностью освобождать из клеточных мембран свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, являющиеся предшественниками таких медиаторов воспаления, как простагландины, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов [23]. Наличие достоверной положительной корреляции между активностью секФЛА₂–ПА, концентрацией вчСРБ и 3-НТ в исследовании указывает на тесные связи реакций эндогенного воспаления и ОС в патогенезе атеросклероза. Достоверное снижение содержания вчСРБ, ИЛ-6 и активности секФЛА₂–ПА у больных при лечении розувастатином свидетельствует о развитии отчетливого противовоспалительного эффекта уже при использовании умеренных доз препарата.

В этой работе у больных обеих групп РА обнаружено достоверное повышение в плазме крови исходного содержания VEGF и PlGF. Есть данные, что их концентрация в плазме увеличивается только при ишемии различных тканей, включая нестабильную стенокардию и ИМ, но при стабильном течении стенокардии этого не происходит [24]. Недавно было показано, что у больных с полной одиночной окклюзией коронарной артерии и стабильном течении стенокардии с наличием видимых при коронароангиографии коллатералей уровни VEGF и PlGF были значительно выше, чем у подобной группы больных, но без видимых коллатералей [25]. У пациентов с каротидным атеросклерозом и соответствующей кли-

Содержание факторов роста VEGF и PIGF в плазме крови больных при лечении розувастатином

| Группы | ГК (n=26) | I группа (n=24) | | II группа (n=22) | |
|--------------|------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Показатели | | | | | |
| PIGF (пг/мл) | 15,9±1,83 | 28,5±3,04* | 25,1±2,73 | 29,7±3,21* | 16,8±2,44** |
| VEGF (пг/мл) | 151,3±13,7 | 218,5±22,3* | 197,5±18,7 | 229,6±24,7* | 165,1±15,5** |

Примечание: * – наличие достоверности различий по сравнению с ГК; ** – наличие достоверности различий по сравнению со значениями до лечения.

нической симптоматикой уровень PIGF оказался достоверно выше, чем у больных без клинических проявлений, причем содержание PIGF прямо коррелировало с концентрацией маркеров воспаления вЧСРБ и лигандом CD-40 [26]. Отмечено, что при изолированной ГХС независимо от наличия или отсутствия признаков атеросклероза уровень VEGF был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц [27]. Таким образом, клиническая интерпретация феномена гиперэкспрессии факторов VEGF и PIGF у больных с атеросклерозом остается сложной и нерешенной, что делает необходимым поиск новых молекулярных механизмов этого феномена.

Установлена достоверная прямая корреляция между содержанием VEGF и PIGF с уровнем окисляемости СК, концентрацией 3-НТ и активностью секФЛА₂–IIA – маркерами и медиаторами ОС. Ранее было показано, что даже минимальные количества омЛНП посредством экспрессии лектин-подобных рецепторов-1 (LOX-1) индуцируют фермент эндотелиальных клеток никотинамидадениннуклеотид фосфат (восстановленный)-оксидазу (NAD (P) H-оксидазу) (gp91phox и p47phox субъединицы) [28]. Это сопряжено с активацией митоген-активируемой протеинкиназы (p38 и p44/42 компонентов) и ядерного (нуклеарного) фактора карраВ (NF-карраВ), что в итоге приводит к экспрессии VEGF и стимуляции неоангиогенеза. В АБ содержатся также окисленные фосфолипиды, которые стимулируют неоангиогенез через экспрессию VEGF, ИЛ-8 и циклооксигеназы-2 [29]. Другие факторы ОС – супероксиданионрадикал и, особенно, перекись водорода вызывают гиперэкспрессию субъединицы p22phox NAD(P)H-оксидазы эндотелиальных клеток, что связано с выделением высоких уровней VEGF и матриксных протеаз [30]. Активные формы кислорода и пероксинитрит активируют фермент ядра эндотелиальных клеток поли-(аденозиндифосфат-рибозо)-полимеразу и молекулы STAT-3 (signal transducer and activator transcription), что в итоге также приводит к экспрессии семейства VEGF [31].

После лечения розувастатином отметили достоверное снижение содержания у больных

VEGF и PIGF. Аналогичный результат в отношении VEGF при терапии розувастатином был получен ранее [32]. Причем изменения данных факторов достоверно коррелировали с динамикой маркеров ОС и эндогенного воспаления – окСК, 3-НТ, секФЛА₂–IIA. Это свидетельствует об ингибировании статином проангиогенных окисленных липопротеидов, активности нитрооксидативного стресса, активных форм кислорода и секФЛА₂–IIA, что способствует существенному снижению экспрессии в эндотелиальных клетках главных факторов роста – VEGF, PIGF, а, следовательно, уменьшению неоангиогенеза в АБ, замедлению ее прогрессирования и повышению стабильности.

Таким образом, уровень 3-НТ и активность секФЛА₂–IIA наряду с вЧСРБ являются эффективными маркерами системного ОС и эндогенного воспаления у больных с РА и имеют прямые корреляционные связи с основными маркерами неоангиогенеза – факторами VEGF и PIGF. Лечение розувастатином в умеренных дозах достоверно уменьшает эндогенное воспаление, проявления ОС и неоангиогенеза путем подавления активности нитрооксидативного ОС, а также частичного ингибирования эффективности действия секФЛА₂–IIA, снижения содержания вЧСРБ и ИЛ-6.

Выводы

У больных с РА розувастатин кроме выраженного гиполипидемического действия достоверно оказывает влияние на процессы эндогенного воспаления, системного ОС и факторы неоангиогенеза VEGF и PIGF.

В механизмах антиокислительного и антиангиогенного эффектов розувастатина участвуют факторы подавления проокислительного действия секФЛА₂–IIA, а также уменьшения выработки в клетках нитратных окислителей.

Реализация противовоспалительного действия розувастатина связана со снижением содержания цитокинов – индукторов воспаления (ИЛ-6), а также с ингибированием провоспалительного эффекта секФЛА₂–IIA.

Литература

1. Stoll G, Bensus M. Inflammation and atherosclerosis; novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006; 37: 1923-32.
2. Ланкин В.З., Лисина А.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюлл эксперим биол мед* 2005; 140(7): 48-51.
3. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7A-11.
4. Dart A, Chin-Dusting J. Lipids and endothelium. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 308-22.
5. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1969-1701.
6. Шевченко О.П., Мишнев О.П. Ишемическая болезнь сердца. Москва "Реафарм" 2005; 416 с.
7. Tammela T, Enholm B, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovascular Res* 2005; 5: 550-63.
8. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований. *Сердце* 2006; 5(5): 228-37.
9. Mc Kenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving lipid goals: result from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98.
10. Crouse JR, Raichien JS, Evans GW, et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
11. Дриницина С.В., Торховская Т.И., Азизова О.А. и др. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестеринакцепторной способностью липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 5: 36-9.
12. Сыркин А.Л., Азизова О.А., Дриницина С.В. и др. Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца. *Клин мед* 2001; 1: 38-42.
13. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск 2008; 282 с.
14. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.Н. и др. Механизмы окислительной модификации липопротеинов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессах. *Биохимия* 2007; 72(10): 1330-41.
15. Дриницина С.В., Затеищиков Д.А. Антиоксидантные свойства статинов. *Кардиология* 2005; 45(4): 65-72.
16. Burton CA, Patel S, Mundt S, et al. Biological effects of secretory phospholipase A (2) group II A on lipoproteins and in atherogenesis. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 383-93.
17. Пиркова А.А., Самойлова Е.В., Амелюшкина В.А. и др. Влияние терапии atorvastатином на уровень секреторной фосфолипазы A₂ группа II A и модификацию липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2007; 4: 37-40.
18. Aviram M, Rosenblat M, Bisgater CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
19. Kural BV, Orem C, Uydu HA, et al. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. *Coron Artery Dys* 2004; 15: 277-83.
20. Pu DR, Liu L. HDL slowing down endothelial progenitor cells senescence: a novel anti-atherogenic property of HDL. *Med Hypotheses* 2008; 70: 338-42.
21. Shishchbor MI, Aviles RJ, Brennan ML, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA* 2003; 292: 1675-80.
22. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
23. Hurt-Camejo E, Camejo G, Peilot H, et al. Phospholipase A₂ in vascular disease. *Circ Res* 2001; 89: 298-304.
24. Шевченко А.О., Шевченко О.П., Орлова О.В., Туликов М.В. Неоангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста PIGF – у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2006; 11: 9-15.
25. Briguori C, Testa U, Colombo A, et al. Relation of various plasma growth factor levels in patients with stable angina pectoris and total occlusion of a coronary artery to the degree of coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2006; 98: 424-5.
26. Pilarezyk K, Sattler KJ, Galili O, et al. Placenta growth factor expression in human atherosclerotic carotid plaques is related to plaque destabilization. *Atherosclerosis* 2008; 196: 333-40.
27. Skaletz-Rosowski A, Walsh K. Statin therapy and angiogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 599-603.
28. Abhijit Dandapat, Changping H.U., Liuqin Sun, Jawahar L. Mehta. Small concentration of ox LDL induce capillary tube formation from endothelial cells via LOX-1 dependent redox-sensitive pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2435-42.
29. Bochkov VN, Philippova M, Oskolkova O, et al. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via autocrine mechanisms, implicating a novel role for lipid oxidation in the evolution of atherosclerotic lesions. *Circ Res* 2006; 99: 900-8.
30. Khatri JJ, Johnson C, Magid R. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004; 109: 520-5.
31. Pacher P, Szabo C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in cardiovascular disease: the therapeutic potential of PARP inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 235-60.
32. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Масенко В.П. и др. Влияние терапии розувастатином и ревазуляризации миокарда на ангиогенез у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2007; 11: 4-8.

Поступила 11/03-2009