

УДК 616.127-005.4-078.33

ЛИПИДОКИСЛЯЮЩИЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

¹Довгалецкий П.Я., ¹Клочков В.А., ¹Чалык Н.Е., ¹Анимова О.М.,
²Ильин А.А., ³Petyaev I.

¹ФГУ СарНИИК Минздравсоцразвития России, Саратов;

²ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: v-klochkov1@yandex.ru;

³Cambridge Theranostics Ltd., Кембридж, Великобритания

Из числа предварительно обследованных больных ишемической болезнью сердца были сформированы две группы, у которых с помощью оригинального метода выявлялись патологические липидокисляющие антихламидийные антитела – эбзаимы, увеличивающие концентрацию малонового диальдегида в сыворотке. Проведено сравнительное изучение лекарственного воздействия на эбзаимы 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 приводил к статистически достоверным положительным сдвигам липидного обмена у больных ИБС. Антиоксидантная активность ликопина нейтрализовала патогенное влияние липидокисляющих антихламидийных эбзаимов

Ключевые слова: атеросклероз, каталитические липидокисляющие антитела, антиоксиданты

LIPID CATALYTIC ANTIBODY AS A PATHOGENETIC FACTOR IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS

¹Dovgalevsky P.Y., ¹Klochkov V.A., ¹Chalyk N.E., ¹Ansimova O.M., ²Ilyin A.A., ³Petyaev I.

¹FSI SarNIIK Health Ministry of Russia, Saratov;

²Saratov State Medical University im. V.I. Razumovskogo Health Ministry of Russia, Saratov, e-mail: v-klochkov1@yandex.ru;

³Cambridge Theranostics Ltd., Cambridge, UK

Previously studied patients with coronary heart disease were divided into two groups that have an original method detected abnormal lipid oxidizing Chlamydia antibodies – abzymes, increasing 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. Consumption 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 on lipid metabolism Chlamydia abzymes.

Keywords: atherosclerosis, catalytic lipidoxidizing antibodies, antioxidants

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

Одно из многообещающих направлений в этой области состоит в продукции эбзаимов, катализирующих быстрый распад опасных веществ, включая препараты и токсины. Однако каталитические свойства этих соединений могут быть позитивными, но и играть существенную роль в патологии [3, 5]. Внимание исследователей в по-

следнее время привлечено к участию естественных эбзаимов 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 были 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 исследования

Под нашим наблюдением в группе А находились 28 больных хронической ИБС (19 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 47 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 антихламидийных 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:

Живая овечья вакцина *Chlamydia psittaci* (лиофилизованная форма).

Физиологический раствор для лизиса бактерий.

0,05-М ацетатный буфер с pH 4,0.

40% трихлоруксусная кислота.

1-мМ 2-тиобарбитуровая кислота.

Наличие и концентрация каталитических антигенов в образце определяются следующим образом:

Образцы тестируемой сыворотки разбавляются 1:1 с помощью 0,05-М ацетатного буфера, чтобы конечное pH образцов оказалось в диапазоне 5,6–5,8.

990 микролитров разбавленной сыворотки смешивают с 10 микролитрами живой овечьей вакцины.

Образцы инкубируются 12–16 часов при 37°C.

К каждому образцу добавляют 250 микролитров 40%-й трихлоруксусной кислоты и 250 микролитров 1-мМ 2-тиобарбитуровой кислоты.

Все образцы помещаются в водяную баню и кипятятся в течение 30 минут.

Образцы охлаждаются и центрифугируются при 3 000 g в течение 10 минут.

Супернатант собирается, интенсивность его поглощения измеряется при длине волны в 525 нМ; этот показатель используется для расчета концентрации МДА в мкМ/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

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 – 209–249 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 10 мг 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 по-

ложительным 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.

Список литературы

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.

Рецензенты:

Липатова Т.Е., д.м.н., профессор кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского», г. Саратов;

Шварц Ю.Г., д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава», г. Саратов.