

**УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ
СКОПЈЕ**

ТАТЈАНА М. РУШКОВСКА

**ВЛИЈАНИЕ НА ЛОВАСТАТИНОТ ВРЗ
ОКСИДАТИВНИОТ СТРЕС И ВРЗ
IgG АВТОАНТИТЕЛАТА ПРОТИВ
MDA-МОДИФИЦИРАНИТЕ LDL ЧЕСТИЧКИ
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИСЛИПИДЕМИЈА**

докторска дисертација

Скопје, 2002 година

**УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ
СКОПЈЕ**

ТАТЈАНА М. РУШКОВСКА

**ВЛИЈАНИЕ НА ЛОВАСТАТИНОТ ВРЗ
ОКСИДАТИВНИОТ СТРЕС И ВРЗ
IgG АВТОАНТИТЕЛАТА ПРОТИВ
MDA-МОДИФИЦИРАНИТЕ LDL ЧЕСТИЧКИ
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИСЛИПИДЕМИЈА**

докторска дисертација

Скопје, 2002 година

Ментор: д-р Јорданка Димовска

редовен професор на Природно-математичкиот
факултет во Скопје

Членови на комисијата:

1. д-р Јорданка Димовска

редовен професор на Природно-математичкиот
факултет во Скопје

2. д-р Ицко Ѓорѓоски

вонреден професор на Природно-математичкиот
факултет во Скопје

3. д-р Велимир Стојковски

вонреден професор на Факултетот за ветеринарна
медицина во Скопје

4. д-р Божидарка Ѓошиќ-Марковска

вонреден професор на Природно-математичкиот
факултет во Скопје

5. д-р Атанас Николовски

началник на Одделението за нефрологија и
хемодијализа при Воената болница во Скопје

Датум на одбраната: 3. 12. 2002. год

Датум на промоцијата: _____

Наука на која се стекнува докторатот: БИОЛОГИЈА

Област: биохемиско-физиолошка

ТАТЈАНА М. РУШКОВСКА

ВЛИЈАНИЕ НА ЛОВАСТАТИНОТ ВРЗ ОКСИДАТИВНИОТ
СТРЕС И ВРЗ IgG АВТОАНТИТЕЛАТА ПРОТИВ MDA-
МОДИФИЦИРАНИТЕ LDL ЧЕСТИЧКИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО
ДИСЛИПИДЕМИЈА

АПСТРАКТ

Во литературата постојат податоци за поврзаноста на високите серумски концентрации на автоантителата против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL) со зголемениот ризик за коронарна артериска болест (КАБ), но се среќаваат и некои спротивни тврдења. Токму затоа целта на оваа студија беше да се утврди дали концентрациите на anti-oxLDL се повисоки кај пациентите (мажи и жени) со напреднати атероматозни промени на коронарните артерии кои се селектирани за реваскуларизација на миокардот во однос на здравите испитаници, како и влијанието на ловастатинот и антиоксидантната терапија врз anti-oxLDL.

Беа опфатени 40 пациенти со КАБ (20 мажи и 20 жени) и 40 здрави нормолипидемични испитаници, кои по пол и возраст одговараа на групата пациенти. Одредувани беа: вкупниот холестерол (CHOL), триацилглицеролите (TRIG), HDL-холестеролот (HDL), LDL-холестеролот (LDL), аполипопротеинот A1 (apoA1), аполипопротеинот B (apoB), липопротеинот (a) [Lp(a)], тоталниот антиоксидантен статус (TAOS), серумските хидропероксиди и anti-oxLDL.

Пациентите имаа сигнификантно повисоки концентрации на CHOL, TRIG, LDL и apoB и пониски концентрации на HDL и apoA1 во однос на контролните групи ($p < 0.01$ за сите параметри), како и сигнификантно повисоки концентрации на Lp(a), ($p < 0.05$). Помеѓу пациентите, жените имаа сигнификантно повисоки вредности на HDL и apoA1 ($p < 0.025$ за обата параметри). Жените со КАБ имаа сигнификантно повисоки серумски хидропероксиди во однос на контролната група ($p < 0.01$) и во однос на мажите со КАБ ($p < 0.01$). Исто така жените со КАБ имаа сигнификантно пониски вредности на TAOS во однос на контролната група ($p < 0.01$) и во однос на мажите со КАБ ($p < 0.025$), додека anti-oxLDL беа сигнификантно повисоки кај мажите со КАБ во однос на здравите испитаници од машки пол ($262 \pm 160 : 165 \pm 77$ mU/ml; $p < 0.05$). Помеѓу мажите со КАБ беше регистрирана позитивна корелација меѓу anti-oxLDL и односот apoB/apoA1 ($r = 0.52$; $p < 0.05$).

Терапијата со ловастатин кај 30 пациенти со примарна дислипидемија предизвика сигнификантно опаѓање на anti-oxLDL ($212 \pm 102 : 188 \pm 94$ mU/ml; $p < 0.01$), што не беше случај и со антиоксидантната терапија (500 mg витамин C и 100 mg витамин E) кај 20 пациенти на хемодијализа ($233 \pm 131 : 241 \pm 119$ mU/ml; $p > 0.05$).

Овие резултати говорат дека anti-oxLDL претставуваат фактор на ризик за КАБ, особено кај мажите. Половата разлика која се јавува кај пациентите со КАБ во однос на серумските хидропероксиди и anti-oxLDL може барем делумно да ја објасни половата разлика во однос на морбидитетот и mortalитетот од КАБ. Терапијата со ловастатин, но не и антиоксидантната терапија, ги намалува концентрациите на anti-oxLDL.

Клучни зборови: статин, ловастатин, оксидативен стрес, автоантитела против оксидирани LDL честички, дислипидемија, коронарна артериска болест, хемодијализа.

TATJANA M. RUŠKOVSKA

INFLUENCE OF LOVASTATIN ON THE OXIDATIVE STRESS AND
ON THE IgG AUTOANTIBODIES AGAINST MDA-MODIFIED LDL
PARTICLES IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

ABSTRACT

Although there is increasing evidence that high serum concentrations of autoantibodies against oxidized LDL (anti-oxLDL) are connected with increased risk for coronary heart disease (CHD), there are some opposite findings. That is why the aim of this study was to find out whether the concentrations of anti-oxLDL were higher in patients (men and women) with advanced coronary atherosclerosis that were selected for myocardial revascularization than in healthy controls and to investigate the influence of lovastatin and antioxidant therapy on anti-oxLDL concentrations.

In the study were included 40 patients with CHD (20 men and 20 women) and 40, sex and age matched, healthy normolipidemic controls. We have measured: total cholesterol (CHOL), triacylglycerols (TRIG), HDL-cholesterol (HDL), LDL-cholesterol (LDL), apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), lipoprotein (a) [Lp(a)], total antioxidant status (TAOS), serum hydroperoxides and anti-oxLDL.

Patients had significantly higher concentrations of CHOL, TRIG, LDL and apoB and lower concentrations of HDL and apoA1 than controls ($p < 0.01$ for all parameters), as well as significantly higher concentrations of Lp(a), ($p < 0.05$). Among patients, women had significantly higher HDL and apoA1 than men ($p < 0.025$ for both parameters). Women with CHD had significantly higher serum hydroperoxides than controls ($p < 0.01$) and than men with CHD ($p < 0.01$). At the same time women with CHD had significantly lower levels of TAOS than controls ($p < 0.01$) and than men with CHD ($p < 0.025$), while anti-oxLDL were significantly higher in men with CHD than in controls ($262 \pm 160 : 165 \pm 77$ mU/ml; $p < 0.05$). Among men with CHD there was a positive correlation between anti-oxLDL and apoB/apoA1 ratio ($r = 0.52$; $p < 0.05$).

Lovastatin treatment induced significant lowering of anti-oxLDL ($212 \pm 102 : 188 \pm 94$ mU/ml; $p < 0.01$) in 30 patients with primary dyslipidemia. Antioxidant therapy (500 mg vitamin C and 100 mg vitamin E) did not change concentrations of anti-oxLDL in 20 patients on hemodialysis ($233 \pm 131 : 241 \pm 119$ mU/ml; $p > 0.05$).

From these results we conclude that anti-oxLDL can be considered as a risk factor for CHD, especially in men. Sex difference for serum hydroperoxides and anti-oxLDL in patients with CHD could in part explain the sex difference of morbidity and mortality from CHD. Lovastatin, but not antioxidant treatment, lowers serum concentrations of anti-oxLDL.

Key words: statin, lovastatin, oxidative stress, autoantibodies against oxidized LDL particles, dyslipidemia, coronary heart disease, hemodialysis.

Со најискрена благодарност за помошта,
поддршката и разбирањето во текојта на
повеќегодишната работа, овој докторски труд им
го посветувам на сојузот Ванчо и синот Илија.

Оваа докторска дисертација е изработена во Воената болница во Скопје, во соработка со Институтот за Биологија при Природно-математичкиот факултет во Скопје.

Ја исказувам својата длабока благодарност кон мојот ментор проф. д-р Јорданка Димовска која раководеше со изработката на оваа докторска дисертација и која со своите стручни совети активно учествуваше во нејзиното оформување уште од самиот почеток, кога идејата за презентираниот клиничка студија беше во зачеток, па сè до крајот на работата, кога со корисните сугестии придонесе за оформувањето на конечниот текст на дисертацијата.

Посебно се заблагодарувам на Командантот на Воената болница во Скопје полковник д-р Петре Утковски и на неговиот помошник за настава полковник д-р Крсто Блажевски, како и на полковник д-р Аврам Ванковски, полковник д-р Боривое Димишковски и полковник д-р Наум Наумовски кои, поттикнувајќи ја научната мисла во Воената болница, го овозможија реализирањето и на оваа докторска дисертација.

Ја изразувам својата благодарност кон проф. д-р Јован Бошнаковски од Ветеринарниот институт во Скопје и кон неговите соработници за практичното знаење кое го стекнав во нивната лабораторија.

Му благодарам на полковник д-р Атанас Николовски, доктор на медицински науки и Началник на Одделението за нефрологија и хемодијализа при Воената болница во Скопје, кој со своето ангажирање и несебичната поддршка овозможи да се реализира третиот дел од оваа докторска дисертација.

При изработката на овој докторски труд од особено значење беше соработката со д-р Аница Василева која активно учествуваше во изборот на пациентите вклучени во првата фаза од клиничката студија. За овој нејзин ангажман искрено ѝ благодарам, како и на директорот на ПЗО Специјална Болница за Кардиохирургија "Филип Втори", д-р Жан Митрев, кој ја овозможи оваа соработка.

За реализирање на презентираниот клиничка студија свој придонес дадоа и: доц. д-р Бети Дејанова, д-р Снежана Купева, д-р Борјанка Георгиева, д-р Славка Атанасовска-Ничиќ, д-р Славица Митровска, д-р Цанка Шуманова, полковник д-р Ефтим Шоповски, потполковник д-р Васо Талески д-р сци. мед., полковник д-р Јонче Атанасовски и лаборантите Љиљана Икономовска и Даринка Пешкирска, за што искрено им благодарам.

Им благодарам и на вработените во Централната клиничка лабораторија во Воената болница-Скопје затоа што имаа разбирање за моите дополнителни ангажмани при изработката на оваа докторска дисертација.

И на крај, но сепак најмногу од сè им благодарам на моите родители Соња и Методи Чучурски за тоа што ме научија да ја ценам работата како една од најблагородните особини на човекот и што веруваа во мене и во мојот труд.