

УДК 616.12-005.4-036.12-039.71-085.015.3

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-75-84

Для цитирования: Котловский М.Ю., Дыгай А.М., Трифонова О.Ю., Жданов В.В., Удут В.В., Чурин А.А., Якимович И.Ю., Титов В.Н., Краснов Е.В., Котловская Л.Ю. Дозозависимое влияние статинов на изменение содержания отдельных жирных кислот плазмы крови и их комплексов при вторичной профилактике хронической формы ишемической болезни сердца у мужчин и женщин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (1): 75–84.

Дозозависимое влияние статинов на изменение содержания отдельных жирных кислот плазмы крови и их комплексов при вторичной профилактике хронической формы ишемической болезни сердца у мужчин и женщин

Котловский М.Ю.¹, Дыгай А.М.¹, Трифонова О.Ю.¹, Жданов В.В.¹, Удут В.В.¹, Чурин А.А.¹, Якимович И.Ю.², Титов В.Н.³, Краснов Е.В.², Котловская Л.Ю.²

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФирМ) им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить дозозависимое влияние симвастатина на изменение содержания отдельных жирных кислот (ЖК) плазмы крови и их комплексов при вторичной профилактике хронической формы ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии проведено исследование абсолютного и относительного содержания ЖК и их комплексов в плазме крови у 125 больных хронической формой ИБС до и после 2 мес терапии симвастатином в дозах 40 мг (89 человек) и 80 мг (36 человек).

Результаты. Терапия симвастатином способствовала пропорциональному снижению суммы ЖК как за счет уменьшения содержания ненасыщенных (НЖК), которые понизились преимущественно за счет полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), так и насыщенных (НасЖК) жирных кислот. Содержание мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) снизилось только у женщин на фоне приема симвастатина в дозе 40 мг. Статин увеличил эндогенное образование $\omega 6$ ПНЖК, $\omega 9$ МНЖК и НасЖК четных (кроме дозы 80 мг), у женщин при приеме статина в дозе 40 мг – $\omega 3$ ПНЖК, а у мужчин при приеме статина в дозе 80 мг – $\omega 7$ МНЖК. У женщин при приеме статина в дозе 80 мг соотношение $\omega 3/\omega 6$ ПНЖК сместилось в сторону $\omega 6$ ПНЖК, а у мужчин при приеме статина в дозе 40 мг – в сторону $\omega 3$ ПНЖК. Только доза статина 80 мг как фактор сдвинула соотношение C20:5/C20:4 в сторону тимнодовой $\omega 3$ ПНЖК. У женщин при приеме статина в дозе 40 мг/сут отмечался сдвиг в сторону β -окисления C18:1(9), а у мужчин при дозе 80 мг – в сторону образования. Во всех случаях усилилась антиоксидантная защита ПНЖК, но менее сильной она была при дозе 40 мг/сут. В то же время образование МНЖК преобладало над

✉ Котловский Михаил Юрьевич, e-mail: m.u.kotlovskiy@mail.ru.

образованием НасЖК. Во всех случаях выражено снизилось при приеме статина содержание очень длинноцепочечных ЖК (C22–26). Более сильным оно было у женщин. Понижилось абсолютное содержание ЖК-субстратов энергии.

Заключение. Симвастатин, контролируя количественный состав циркулирующего пула липопротеидов, жирных кислот и холестерина, неоднозначно, в зависимости от дозы препарата, влиял на метаболизм ЖК, изменяя их количественное и качественное содержание и выполнение биологических функций.

Ключевые слова: жирные кислоты, ишемическая болезнь сердца, симвастатин.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущая роль во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений отводится статинам [1, 2]. Эффективность и безопасность гиполипидемической терапии симвастатином подтверждены во многих исследованиях, ставших основой доказательной базы для всей группы статинов [1, 2]. Сравнение двух стратегий вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) разными дозами препарата (средней 40 мг и максимальной 80 мг) свидетельствовало о том, что «агрессивная» терапия способствовала более выраженному снижению риска основных сердечно-сосудистых событий без признаков осложнений [2]. В то же время известно, что статины оказывают влияние на метаболизм жирных кислот (ЖК). Механизм действия препаратов связан с интенсивным поглощением клетками транспортеров ЖК – липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, а также со способностью статинов оказывать влияние на экспрессию десатураз и элонгаз [3]. В свою очередь ЖК, обеспечивая целостность биомембран, регулируя активность клеточных функций, участвуя в процессах энергообразования и воспаления, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Цель исследования – изучить дозозависимое влияние симвастатина на изменение содержания отдельных ЖК плазмы крови и их комплексов при вторичной профилактике хронической формы ИБС у мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 155 человек (58 женщин и 67 мужчин) с верифицированным диагнозом ИБС, стенокардия напряжения функционального класса (ФК) I–II. Средний возраст мужчин составил ($57,94 \pm 8,5$) лет, женщин – ($63,14 \pm 10,3$) лет. Критерии исключения: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 6 мес до исследования, стено-

кардия напряжения ФК III–IV, тяжелые нарушения функции печени и почек, злоупотребление алкоголем, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. На протяжении 2 мес 89 пациентов получали симвастатин (симвагексал) в дозе 40 мг и 36 пациентов – в дозе 80 мг.

Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триацилглицеролов (ТГА) и общего холестерина (ОХС) в плазме крови определяли гомогенным энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (США). Рассчитывали содержание ЛПОНП, ЛПНП и коэффициент атерогенности (КА). Исследование жирно-кислотного состава плазмы крови проводилось после 12-часового голодания. Метилловые эфиры ЖК получали методом кислого метанолиза [5]. Разделение ЖК проводили на капиллярной колонке HP-5MS (Agilent Technologies, США), определение эфиров ЖК – на хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США). Идентификация ЖК осуществлялась по времени выхода стандартов ЖК, а также по масс-спектрометрии электронных облаков с использованием библиотеки масс-спектрометрических отпечатков (NIST MS Search 2.0 и AMDIS Analysis). Содержание ЖК выражалось в абсолютных величинах (мкмоль/мл) и процентах от общей суммы площадей пиков ЖК. В качестве интегрального показателя использовался индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как отношение процентного содержания ненасыщенных жирных кислот (НЖК) к насыщенным жирным кислотам (НасЖК), умноженное на 100. Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 18.0 for Windows. Достоверность различий пула ЖК исходно и после 2 мес лечения симвастатином определяли методом Вилкоксона. Значимость гендерных и дозовых различий в спектре ЛП и ЖК до и после лечения симвастатином определяли методом Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия симвастатином в дозе 40 и 80 мг способствовала прогрессивному снижению общего содержания ЖК в плазме крови больных ИБС. Уменьшение суммарного содержания ЖК в плазме крови произошло за счет пропорционального

снижения абсолютного уровня НЖК и НасЖК при неизменном их относительном содержании (рис. 1).

Снижение суммы ЖК было обусловлено усилением поглощения печенью ЛПНП и ЛПОНП из циркулирующей крови (рис. 2) вследствие блокирования ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы эндогенного синтеза холестерина [3].

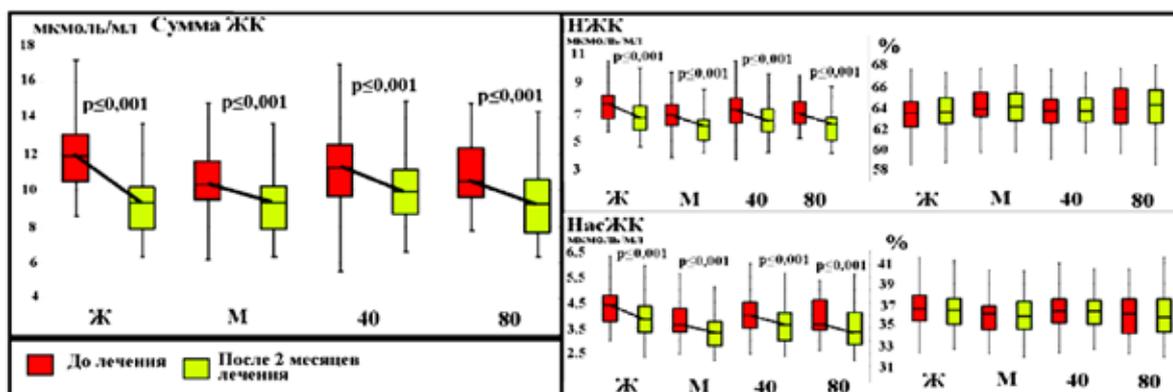


Рис. 1. Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на уровень суммарного содержания ЖК, НЖК и НасЖК в плазме крови у мужчин и женщин с ИБС: Ж – женщины; М – мужчины; 40 – доза симвастатина 40 мг; 80 – доза симвастатина 80 мг

Fig. 1. The effect of simvastatin at the amount of 40 and 80 mg over the total level of FA, UFA and SFA in plasma in men and women with ischemic heart disease: hereinafter: F – women; M – men; 40 – dose of simvastatin 40 mg; 80 – a dose of simvastatin 80 mg

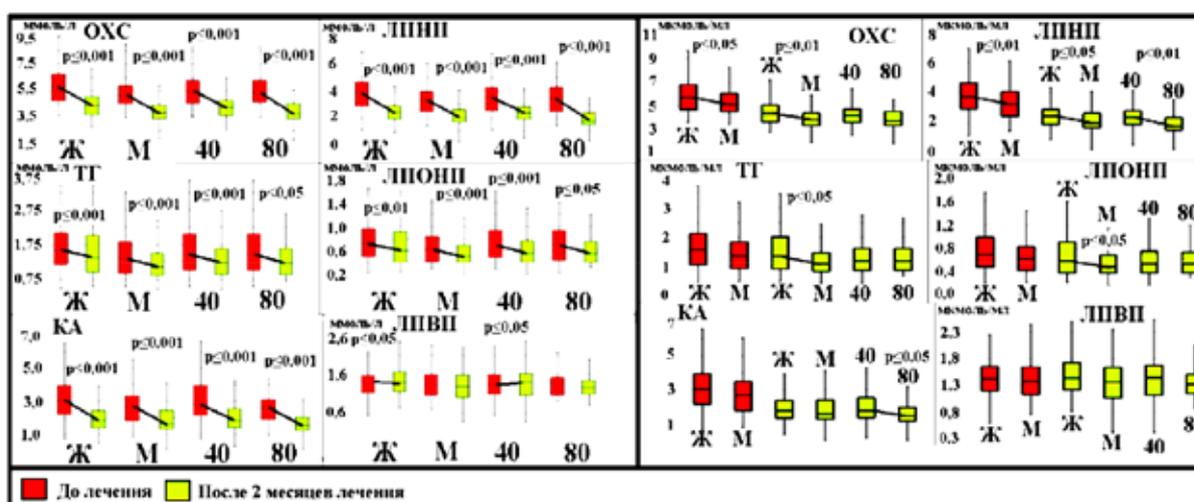


Рис. 2. Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на показатели липидного спектра у мужчин и женщин с ИБС
Fig. 2. Effect of simvastatin at the amount of 40 and 80 mg on the lipid profile in men and women with ischemic heart disease

Аналогичная динамика была характерна и для уровня триглицеридов (ТГ), ОХС в плазме крови и КА. Женский пол явился фактором, способствующим снижению содержания в плазме крови ЛПВП. Терапия симвастатином в дозе 40 мг, напротив, увеличивала значение данного показателя.

Симвастатин снизил абсолютное содержание полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) и ЖК-субстра-

тов витамина F в плазме крови в сочетании с увеличением относительного содержания мононенасыщенных ЖК (МНЖК). Снижение абсолютного содержания МНЖК отмечено только у женщин в дозе 40 мг (рис. 3).

Симвастатин только в дозе 80 мг у лиц обоих пола качественно изменил ЛП, сместив отношение ПНЖК/МНЖК и ЖК-субстратов ви-

тамина F/МНЖК в сторону МНЖК. Другим качественным изменением ЛП является аналогичное смещение отношения МНЖК/НасЖК в сторону МНЖК. ЛПОНП, переносящие ТГ и состоящие из МНЖК, в силу своих физико-химических свойств более чувствительны к действию липаз, чем включающие НасЖК. Это способствует уменьшению срока их циркуляции в плазме крови и ускоряет процесс поглощения

тканями [6]. Симвастатин снизил абсолютное содержание $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК. У женщин в дозе 80 мг соотношение $\omega 3/\omega 6$ изменилось в сторону $\omega 6$ ПНЖК, а у мужчин в дозе 40 мг – в сторону $\omega 3$. Это произошло за счет более сильного снижения содержания ЛПОНП под воздействием статина у мужчин и аналогичного изменения содержания ЛПНП при терапии симвастатином в дозе 80 мг.

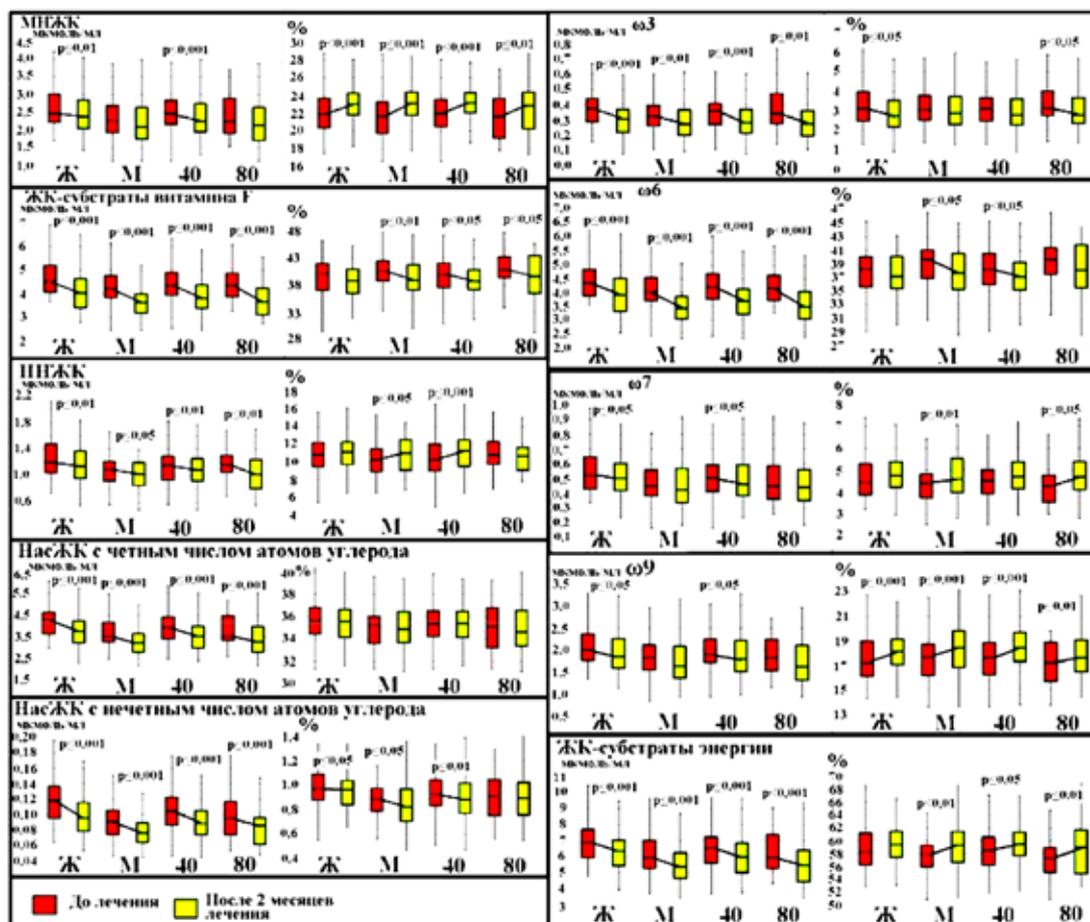


Рис. 3. Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на содержание комплексов ЖК в плазме крови у мужчин и женщин с ИБС

Fig. 3. Effect of simvastatin at the amount of 40 and 80 mg on the content of FA complexes in the blood plasma in men and women with ischemic heart disease

Одной из важнейших функций ЖК является обеспечение тканей энергией [4]. В качестве субстратов энергии используются преимущественно НасЖК и МНЖК, обеспечивая в физиологических концентрациях до 80% АТФ в миокарде [7]. Терапия статином снизила абсолютное содержание ЖК-субстратов энергии. У мужчин с ИБС эти изменения сочетались с увеличением их относительного содержания. У женщин симвастатин в дозе 40 мг снизил абсолютное содержание $\omega 7$, $\omega 9$

МНЖК и удельный вес $\omega 9$ МНЖК. Увеличение относительного содержания $\omega 7$ МНЖК отмечено у мужчин на фоне приема 80 мг статина. Симвастатин в дозе 40 мг у женщин сдвинул отношение $\omega 7/\omega 9$ МНЖК в сторону $\omega 9$. У мужчин с ИБС на фоне приема 80 мг имело место пропорциональное увеличение образования $\omega 7$ и $\omega 9$ МНЖК.

Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на содержание отдельных ЖК в плазме крови у мужчин и женщин с ИБС представлено на рис. 4.

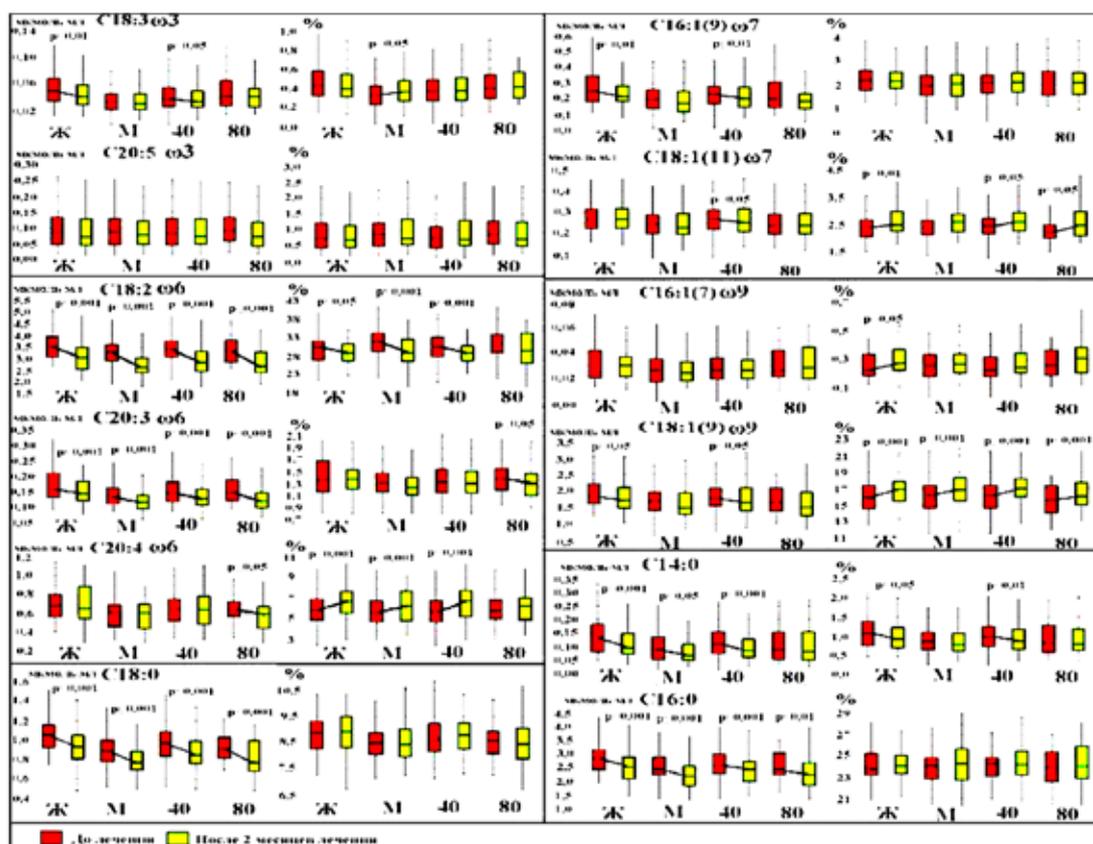


Рис. 4. Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на содержание отдельных ЖК в плазме крови у мужчин и женщин с ИБС

Fig. 4. The effect of simvastatin at the amount of 40 and 80 mg on the concentration of particular FA in the blood plasma in men and women with ischemic heart disease

Терапия симвастатином в дозе 40 мг у женщин обеспечила снижение содержания α -линолевой (C18:3) НЖК при отсутствии влияния на содержание тимнодовой (C20:5) НЖК, которая является непосредственным субстратом синтеза ω 3 эйкозаноидов. Отношение C18:3/C20:5 позволило оценить изменение активности эндогенного образования ω 3 ПНЖК из экзогенных предшественников. Только у женщин в дозе 40 мг статины сдвинул его в сторону продукта реакции, что свидетельствовало об усилении эндогенного образования ω 3 ПНЖК. При нарастании инсулинорезистентности происходит ингибирование активности Δ 5 и 6 десатуразы и эндогенного синтеза ПНЖК [8]. Отсутствие влияния на этот показатель симвастатина в дозе 80 мг свидетельствует об увеличении поступления в ткани экзогенных ПНЖК, что делает их эндогенное образование ненужным.

Препарат снизил абсолютное содержание линолевой (C18:2) и дигомо- γ -линоленовой (C20:3) ω 6 ПНЖК. Симвастатин в дозе 80 мг способство-

вал снижению абсолютного содержания арахидоновой (C20:4) НЖК, а в дозе 40 мг у лиц обоего пола увеличил ее относительное содержание. Увеличение содержания арахидоновой (C20:4) ПНЖК обуславливает повышение концентрации ее метаболитов и повышает риск тромбообразования, формирования атеросклеротических бляшек, развитие аллергических, воспалительных заболеваний, ускорение клеточной пролиферации и замедление кровотока [9]. Синтез арахидоновой ω 6 ПНЖК преобладает над скоростью образования ω 3 ПНЖК [3]. Анализ влияния статины на отношение C18:2/C20:4 и C20:3/C20:4 позволил оценить изменение эндогенного синтеза ω 6 ПНЖК из экзогенных предшественников. Симвастатин сдвинул отношение C20:3/C20:4 в сторону арахидоновой (C20:4) НЖК, что свидетельствовало об усилении активности Δ 5 десатуразы. Сдвиг отношения C18:2/C20:4 в сторону продукта реакции (C20:4) у лиц обоего пола при воздействии дозой 40 мг свидетельствовал об усилении активности системы Δ 5 и Δ 6 десатураз. В дозе

80 мг статинов изменил отношение непосредственных субстратов синтеза эйкозаноидов (C20:5/C20:4) в сторону тимнодовой (C20:5) ω3 НЖК. Тимнодовая (C20:5) ω3 ПНЖК модулирует активность каскада арахидоновой (C20:4) НЖК. Уменьшение образования из арахидоновой (C20:4) НЖК тромбосана A2 и снижение тромбоцит-активирующего фактора лежит в основе антитромбоцитарного действия данной ω3 ПНЖК [10].

Симвастатин увеличил относительное содержание вакценовой (C18:1) НЖК и олеиновой (C18:1) МНЖК. У женщин в дозе 40 мг способствовал снижению абсолютного содержания олеиновой (C18:1) и пальмитолеиновой (C16:1) ω7 МНЖК, а также изменил отношение C16:1(9)/C18:1(11), характеризующее изменение активности элонгазы пальмитолеиновой (C16:1) МНЖК, в сторону продукта реакции – вакценовой (C18:1) МНЖК. Пальмитолеиновая (C16:1) МНЖК может образовываться в процессе β-окисления олеиновой (C18:1) МНЖК. Изменение отношения C16:1(7)/C18:1(9) МНЖК позволило оценить изменение под воздействием статина соотношения процессов окисления и образования олеиновой (C18:1) МНЖК. Симвастатин в дозе 40 мг у женщин изменил данное соотношение в сторону окисления, а у мужчин в дозе 80 мг – в сторону ее образования. Одним из ключевых патогенетических звеньев развития инсулинорезистентности является нарушение метаболизма свободных ЖК с повышением их концентрации в крови и последующим усилением окисления, что снижает интенсивность утилизации глюкозы тканями [11]. Изменение отношения C16:1(9)/C18:1(9) позволило уточнить: инсулинорезистентную или инсулинорезистентную десатуразу симвастатин активировал в большей степени. На фоне приема статина в дозе 40 мг у женщин произошел сдвиг в сторону олеиновой (C18:1) МНЖК. Это свидетельствовало о более сильной активации именно инсулинорезистентной десатуразы, тогда как у мужчин при воздействии дозы 80 мг активация десатураз была пропорциональной. Олеиновая (C18:1) МНЖК играет роль основного антиоксиданта, защищая ПНЖК от окисления в плазме крови [4]. Статин сдвинул отношение ЖК-субстратов витамина F/C18:1(9) МНЖК в сторону олеиновой (C18:1) МНЖК. Симвастатин в дозе 80 мг изменил и отношение ПНЖК/C18:1(9) в сторону олеиновой МНЖК. Это свидетельствует о прогрессирующем усилении антиоксидантной защиты ПНЖК при увеличении дозы препарата.

Статин снизил абсолютное содержание НасЖК с четным и нечетным числом атомов

углерода. В организме человека нечетные НасЖК не образуются [4]. Отношение четные НасЖК/нечетные НасЖК позволяет оценить эндогенное образование НасЖК с четным числом атомов углерода под воздействием статина. Только в дозе 40 мг симвастатин усилил их образование, изменив это отношение в сторону четных НасЖК. Ранее была доказана связь ИБС с содержанием в крови миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) НасЖК [12]. Позитивный эффект симвастатина подтвержден способностью препарата уменьшать абсолютное содержание пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) НасЖК. В дозе 40 мг статинов снизил и абсолютное содержание миристиновой (C14:0) НасЖК. Чем более выражена инсулинорезистентность, тем большее количество глюкозы будет использовано для синтеза пальмитиновой (C16:0) НасЖК [10]. Гиполипидемическая терапия оказала влияние на отношение C14:0/C16:0 НасЖК. У женщин в дозе 40 мг был отмечен сдвиг в сторону продукта реакции пальмитиновой (C16:0) НасЖК, при увеличении дозы статина до 80 мг данное отношение сместилось в сторону субстрата реакции – миристиновой (C14:0) НасЖК.

В организме ω7 МНЖК могут быть и эндогенно синтезированы из НасЖК. Ферменты (десатуразы и элонгазы) являются инсулинорезистентными [13]. Через отношение C16:0/C16:1(9) НасЖК было оценено изменение активности инсулинорезистентной десатуразы. Только у мужчин в дозе 80 мг статинов сдвинул это соотношение в сторону продукта реакции – пальмитолеиновой (C16:1) ω7 НасЖК. Из эндогенно синтезированной пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) НасЖК с помощью Δ⁹-десатуразной ферментативной системы образуется олеиновая (C18:1) ω9 МНЖК. Этот процесс нарушается при наличии резистентности к инсулину [14]. Динамика отношения C18:0/C18:1(9) позволила оценить изменение активности инсулинорезистентной десатуразы. Терапия симвастатином способствовала увеличению активности инсулинорезистентной десатуразы. Клетки организма защищаются от патологического действия пальмитиновой (C16:0) НасЖК путем ее десатурации и превращения в олеиновую (C18:1) МНЖК с последующей этерификацией в ТГЛ. Избыток пальмитиновой (C16:0) НасЖК усиливает апоптоз [4]. Симвастатин повысил защиту организма от негативного действия пальмитиновой (C16:0) НасЖК за счет смещения отношения C16:0/C18:1(9) в сторону олеиновой (C18:1) МНЖК. Кроме того, митохондрии окисляют олеиновую (C18:1) МНЖК с более высокой скоростью реакции, чем пальмитиновую

(C16:0) НасЖК, а внутриклеточная гормонозависимая липаза быстрее гидролизует олеиновую (C18:1) НЖК, чем пальмитиновую (C16:0) НасЖК из ТГА [4].

Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на содержание очень длинноцепочечных ЖК митохондриях в плазме крови у мужчин и женщин с ИБС представлено на рис. 5.

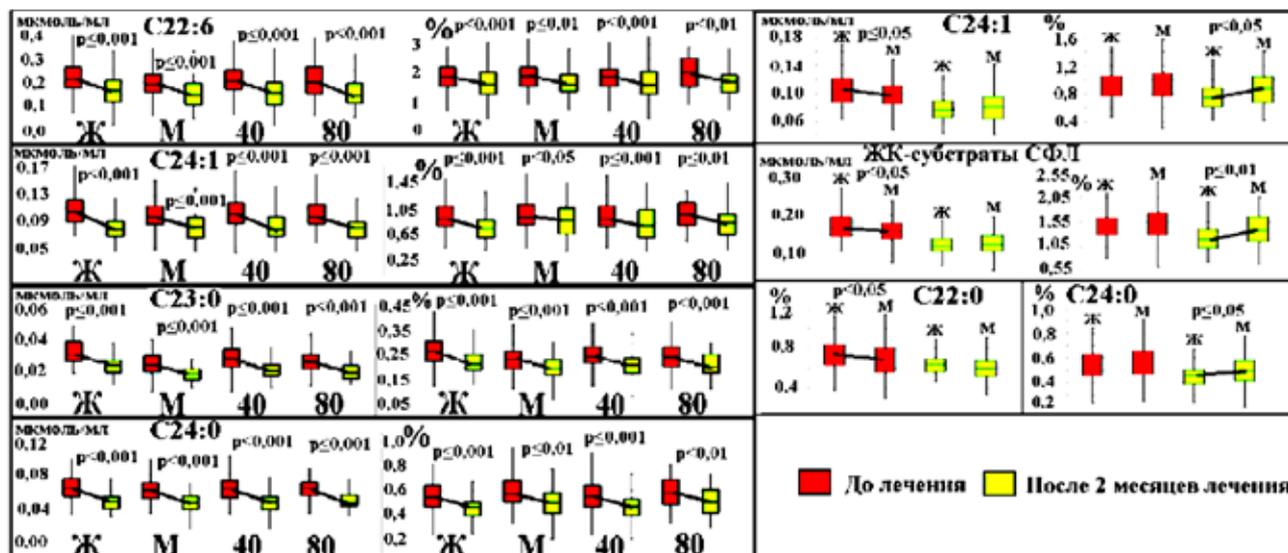


Рис. 5. Влияние симвастатина в дозе 40 и 80 мг на содержание очень длинноцепочечных ЖК в плазме крови у мужчин и женщин с ИБС

Fig. 5. Effect of simvastatin at the amount of 40 and 80 mg on the concentration of long-chain FA in the blood plasma in men and women with ischemic heart disease

В физиологических условиях все поступившие в кровь с пищей ЖК должны быть окислены. Окисление может происходить как в митохондриях, так и в пероксисомах [4]. Доказана способность статинов усиливать активность пероксисом [15]. Практически все очень длинные ЖК (C22–26) являются экзогенными, поэтому система карнитин-ацилтрансферазы не переносит их через мембрану митохондрий [4]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что симвастатин способствовал прогрессивному снижению абсолютного и относительного содержания данных ЖК, более выраженному у женщин с ИБС. Это дает основание предположить более сильную активацию пероксисомального окисления у лиц данного пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты статина, применяемого в пределах доз терапевтического диапазона при вторичной профилактике ИБС, позволяя контролировать количественный состав циркулирующего пула липопротеидов, жирных кислот и холестерина, были неоднозначны в отношении изменения их качественных характеристик и межтканевого перераспределения, зависящего от дозы и гендерной принадлежности. Ингибиторы ГМГ-КоА-ре-

дуктазы в средней и максимальной дозе изменяли качественный состав эндогенно образованных ЛПОНП, приводя к прогрессивному дозе преобладанию МНЖК. Одним из внедозовых эффектов статинов явилась индукция эндогенного образования ПНЖК из экзогенных предшественников с более выраженным образованием ЖК семейства $\omega 6$. При этом только при воздействии высоких доз был установлен приоритет $\omega 3$ субстратов синтеза эйкозаноидов в соотношении с $\omega 6$ производными.

Индукционное статином перераспределение (плазма/ткани) ЖК и их катаболизм, через механизмы пероксисомального и митохондриального окисления, вне зависимости от дозы препарата привело к количественному снижению пула ЖК-субстратов энергии в плазме крови. В то же время было отмечено позитивное прогрессивное качественное изменение ЖК-субстратов энергии. Для статина в отношении его влияния на систему антиоксидантной защиты ПНЖК в плазме крови выявлен дозозависимый эффект, где средние и высокие дозы обеспечивали прогрессивное повышение антиоксидантного статуса за счет изменения соотношения субстрата окисления и антиоксиданта (олеиновой МНЖК) в сторону антиоксиданта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Котловский М.Ю., Дыгай А.М., Трифонова О.Ю., Якимович И.Ю., Титов В.Н., Краснов Е.В., Котловская Л.Ю. – проведение практической части исследования, разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных. Котловский М.Ю., Дыгай А.М., Трифонова О.Ю., Жданов В.В., Удут В.В., Чурин А.А., Титов В.Н. – разработка концепции, дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 12/2008 от 26 ноября 2008 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. EAS 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 7: 7–79. [Recommendations for treatment of stable ischemic heart disease. EAS 2013. *Rossiiskij kardiologičeskij žurnal – Russian Journal of Cardiology*. 2014; 7: 7–79 (in Russ.)].
2. Аронов Д.М. Статины – основное лекарственное средство для реального снижения смертности от ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2012; 4: 1–7 [Aronov D.M. Statins – the basic medicine for a real decline in mortality from CHD. *Russkij medicinskij žurnal – Russian Medical Journal*. 2012. 4: 1–7 (in Russ.)].
3. Zhou G.S. Atorvastatin reduces plaque vulnerability in an atherosclerotic rabbit model by altering the 5-lipoxygenase pathway. *Cardiology*. 2010; 115: 221–228.
4. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза. М.: Алтус, 2002: 730. [Titov V.N. Atherosclerosis as a pathology of polyene fatty acids. Biological basis of pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of atherosclerosis. М.: Altus Publ., 2002: 730 (in Russ.)].
5. Струкова Е.Г. Количественное определение микробных сообществ полости рта с использованием хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.02. Томск, 2010: 184. [Strukova E.G. Quantifying microbial communities of the oral cavity with the use of chromatomass-spectrometry of microbial markers: dis. ... kand. him. nauk. Tomsk, 2010: 184 (in Russ.)].
6. Gillingham L.G. High-oleic rapeseed (canola) and flaxseed oils modulate serum lipids and inflammatory biomarkers in hypercholesterolaemic subjects. *Br. J. Nutr.* 2011; 105 (3): 417–427.
7. MacDonald J.I.S. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells. *Biochim. Biophys. Acta*. 1991; 1084: 105–119.
8. Ghebremeskel K. Liver triacylglycerols and free fatty acids in streptozotocin induced diabetic rats have atypical n-6 and n-3 pattern. *Comp. Biochem. Physiol. Part*. 2002; 132: 349–354.
9. Сергеева М.Г. Каскад арахидоновой кислоты. М.: Народное образование, 2006: 256. [Sergeeva M.G. The cascade of arachidonic acid. М.: Narodnoe obrazovanie Publ., 2006: 256 (in Russ.)].
10. Harper C.R., Jacobson T.A. The fats of life. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2185–2192.
11. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007; 10 (2): 142–148.
12. Kris-Etherton P.M., Griel A.E., Psota T.L. et al. Dietary stearic acid and risk of cardiovascular disease: intake, sources, digestion, and absorption. *Lipids*. 2005; 40: 1193–1200.
13. Jiang Z., Michal J.J., Wu X.L. et al. The Heparan and Heparin Metabolism Pathway is Involved in Regulation of Fatty Acid Composition. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7 (5): 659–663.
14. Hodson L., Frayn K.N. Hepatic fatty acid partitioning. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22: 216–224.
15. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (3): 82–86. [Bojcov S.A., Kuharchuk V.V., Karpov Ju.A. i dr. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11 (3): 82–86 (in Russ.)].

Поступила в редакцию 11.01.2018

Утверждена к печати 20.02.2018

Котловский Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория лекарственной токсикологии, НИИ-Фирм им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Дыгай Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, академик-секретарь секции медико-биологических наук Отделения медицинских наук РАН, научный руководитель НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Трифонова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, врач-кардиолог, терапевтическое отделение клиники, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Жданов Вадим Вадимович, д-р мед. наук, профессор, директор НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Удут Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии, зам. директора по научной и лечебной работе, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Чурин Алексей Александрович, д-р мед. наук, зав. отделом лекарственной токсикологии, зам. директора по стандартизации доклинических исследований, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Якимович Инесса Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой гигиены, СибГМУ, г. Томск.

Титов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, г. Москва.

Краснов Евгений Валерьевич, ассистент, кафедра гигиены, СибГМУ, г. Томск.

Котловская Лариса Юрьевна, ассистент, кафедра гигиены, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Котловский Михаил Юрьевич, e-mail: m.u.kotlovskiy@mail.ru.

УДК 616.12-005.4-036.12-039.71-085.015.3

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-75-84

For citation: Kotlovsky M.Yu., Dygai A.M., Trifonova O.Yu., Zhdanov V.V., Udut V.V., Churin A.A., Yakimovich I.Yu., Titov V.N., Krasnov E.V., Kotlovskaya L.Yu. Dose-dependent effect of statins on the change in the content of individual fatty acids of blood serum and their complexes of men and women with secondary prevention of chronic coronary heart disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (1): 75–84.

Dose-dependent effect of statins on the change in the content of individual fatty acids of blood serum and their complexes of men and women with secondary prevention of chronic coronary heart disease

Kotlovsky M.Yu.¹, Dygai A.M.¹, Trifonova O.Yu.¹, Zhdanov V.V.¹, Udut V.V.¹, Churin A.A.¹, Yakimovich I.Yu.², Titov V.N.³, Krasnov E.V.², Kotlovskaya L.Yu.²

¹Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (GRIPRM), National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences (RAS)
3, Lenin Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

²Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³National Medical Research Center of Cardiology (NMRCC)
15a, Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. To study the dose-dependent effect of simvastatin on the change of content of individual fatty acids (FA) profile of blood serum and their complexes with secondary prevention of chronic coronary heart disease (CHD) in groups of men and women.

Materials and methods. Gas-liquid chromatography-mass spectrometry was used to establish the absolute and relative levels of FA in serum of 155 CHD patients before and after treatment by simvastatin in doses of 40 mg (89 people) and 80 mg (36 people).

Results. The statin lowered the content of the FA proportionally by reducing the unsaturated (UFA), mainly polyunsaturated (PUFA) FA, and saturated (SFA) FA. The level of monounsaturated fatty acids

(MUFA) decreased in women at a dose of 40 mg. The statin increased endogenous formation of $\omega 6$ PUFA, $\omega 9$ MUFA, and SFA even (except 80 mg), in group of women (40 mg) – $\omega 3$ PUFA, and in men (80 mg) – $\omega 7$ MUFA. In women after receiving simvastatin 80 mg, the ratio $\omega 3/\omega 6$ PUFA has been shifted to $\omega 6$ PUFA, but in men after receiving simvastatin 40 mg in the direction of $\omega 3$ PUFA. Only the dose of 80 mg shifted the ratio of C20:5/C20:4 in the direction of $\omega 3$ PUFA. In group of women after receiving simvastatin 40 mg was observed a shift to β -oxidation of C18:1(9), and in men at the dose of 80 mg in the direction of its synthesis. In all cases, increased antioxidant protection of PUFA, but less strong it was at the dose of 40 mg. At the same time the formation of MUFA prevailed over the synthesis of SFA. Absolute content of FA - substrates of energy decreased. In all cases, was noticed the decrease of content of FA this very long chain (C22-26), stronger in women.

Conclusion. Simvastatin controlling the quantitative composition of the pool of circulating lipoproteins, FA and cholesterol, is ambiguous, depending on dose, affect the metabolism of fatty acids, changing their quantitative and qualitative composition and performing biological functions.

Key words: fatty acids, ischemic heart disease, simvastatin.

Received 11.01.2018

Accepted 20.02.2018

Kotlovsky Mikhail Yu., PhD, Researcher, GRIPRM, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Dygai Aleksandr M., DM, Professor, Academician of the RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Secretary of the Life Science Section of the Russian Academy of Science Medical Department, Academic Advisor of GRIPRM, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Trifonova Olga Yu., DM, Cardiologist, Department of Therapy, GRIPRM, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Zhdanov Vadim V., DM, Professor, Director of GRIPRM, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Udut Vladimir V., DM, Professor, Corresponding Member of the RAS, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Head of the Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology Laboratory, Deputy Director for Scientific and Medical Works, GRIPRM, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Churin Aleksei A., DM, Head of the Medical Toxicology Department, Deputy Director for Preclinical Research Standartization, GRIPRM, NRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

Yakimovich Inessa Yu., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Hygiene, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Titov Vladimir N., DM, Professor, Head of the Clinical Biochemistry Laboratory, NMRCC, Moscow, Russian Federation.

Krasnov Evgeny V., Assistant, Department of Hygiene, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Kotlovskaya Larisa Yu., Assistant, Department of Hygiene, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Kotlovsky Mikhail Yu., e-mail: m.u.kotlovskiy@mail.ru.