

А.М. Дыгай¹, М.Ю. Котловский², Д.А. Кириченко², И.Ю. Якимович³, Д.С. Терешина²,
Ю.В. Котловский², В.Н. Титов⁴

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН (Томск)

² ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России (Красноярск)

³ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

⁴ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва)

Обследовано 23 женщины, больных хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС), до и после двух месяцев приема симvastатина в дозах 40 и 80 мг/сутки. Независимо от дозировки отмечено снижение общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА), что указывало на усиление клетками апоВ-100 рецепторного эндоцитоза ХС-ЛПНП со всеми переносимыми ими жирными кислотами (ЖК), в различных формах эфиров. Методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии исследован спектр ЖК в фосфолипидах (ФЛ) мембран эритроцитов, где выявлено перераспределение ЖК после лечения разными дозировками: снижение индекса ненасыщенности (ИН) мембран эритроцитов, что свидетельствует о нарушении физико-химических и функциональных свойств мембраны клеток. Уменьшалось содержание ЖК-субстратов мембран и субстратов витамина Е, субстратов триглицеролов (ТГЛ), наблюдался рост ЖК-энергетических субстратов клетки. Вероятно, способность статинов активировать ферменты-десатуразы сказывалась на увеличении длинноцепочечных ω -9 ЖК. При этом уменьшение олеиновой ω -9 ЖК влияло на снижение ТГЛ. Лечение в дозировке 80 мг/сутки у женщин приводило к повышению соотношения ω -3/ ω -6 ЖК и к снижению дигомо- γ -линоленовой ЖК, что указывало на формирование более благоприятных условий нормализации функции клетки *in vivo*, по сравнению с дозировкой 40 мг/сутки. При данных условиях наблюдалось уменьшение пальмитиновой ЖК и, соответственно этому, снижение активности развития атероматоза.

Ключевые слова: статины, жирные кислоты, липидный спектр, ишемическая болезнь сердца

EFFECT OF SIMVASTATIN ON FATTY ACIDS COMPOSITION OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN WOMEN WITH CHRONIC FORM OF CORONARY HEART DISEASE

А.М. Dygai¹, М.Ю. Kotlovskiy², D.A. Kirichenko², I.Yu. Yakimovitch³, D.S. Tereshina²,
Yu.V. Kotlovskiy², V.N. Titov⁴

¹ Scientific Research Institute of Pharmacology, Tomsk

² Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

³ Siberian State Medical University, Tomsk

⁴ The Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

23 women with a chronic form of coronary heart disease (CHD) were examined before and after two months of taking simvastatin at doses of 40 and 80 mg/day. Regardless of the dosage the reduction in total cholesterol (TC) level, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherogenic index (AI) was found that pointed at the strengthening of receptor-mediated endocytosis in LDL-C cells with all portable fatty acids (FA) in them by apoB-100 cells, in various forms of esters. The spectrum of FA in the erythrocyte membrane phospholipids (FL) was researched by gas-liquid chromatography-mass spectrometry. Redistribution of FA was revealed after treatment with different doses: reduction of the unsaturation index (UI) of the membranes erythrocytes indicated a violation of physical, chemical and functional properties of cell membranes. The content of the FA-membrane substrates and substrates of vitamin E, triglycerol substrates (TGL) decreased and FA-energy substrates cells increased. Probably, the ability of statins to activate the desaturase enzymes had an effect of the increasing of long-chain ω -9 FA content. In this case the reduction of oleic ω -9 FA influenced the reduction of TGL. Unlike doses of 40 mg/day treatment at a dosage of 80 mg/day in women resulted the increase of relation ω -3/ ω -6 LC and the decrease of dihomogamma-linolenic LCD. It indicated the formation of favorable conditions of the normalization of cell function *in vivo*. Under these conditions the level of palmitic FA and, correspondingly, the activity of atheromatosis decreased.

Key words: statins, fatty acids, lipid spectrum, coronary heart disease

Клиническое применение гиполипидемических препаратов снижает риск развития атероматоза и атеротромбоза коронарных артерий, частоту и выраженность острого коронарного синдрома. Общеизвестно, что препараты группы статинов являются ингибиторами ключевого фермента синтеза спирта холестерина (ХС) – β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА редуктазы [3]. При этом действие статинов дозозависимо [13]. Они достоверно понижают в плазме крови

содержание ОХ, ХС-ЛПНП, уровень ТГЛ – эфиров ЖК. Это может происходить только по причине усиления статином рецепторного поглощения клетками ХС-ЛПНП или ХС-ЛП очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП). Клетки поглощают их раздельно путем апоВ-100 эндоцитоза ХС-ЛПНП и апоЕ/В-100 рецепторного поглощения ХС-ЛПОНП. Как бы выраженность статинов ни понижали уровень спиртов (ХС и глицерина, ТГ), концентрацию ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП в сыворотке

крови, окончательно действие препаратов при атеросклерозе реализовано в клетках при синтезе биологически активных эйкозаноидов и реализации биологической функции адаптации. Для этого на аутокринном уровне каждая из клеток синтезирует ХС самостоятельно.

Достоверным способом оценки метаболизма ЖК *in vivo* является определение содержания их в ФЛ мембран эритроцитов. Эти клетки не синтезируют ЖК, и содержание их в мембране ФЛ в полной мере определено: а) поступлением с пищей; б) синтезом в печени эндогенных ЖК из углеводов при действии инсулина; в) катаболизмом в пероксисомах (окисление, сатурация и десатурация) гепатоцитов очень длинноцепочечных, принятых с пищей ненасыщенных ЖК (ННЖК) [10, 15]. Этот метод выполним и отражает алиментарное благополучие и биологическую доступность для клеток ННЖК и эссенциальных полиеновых ЖК (ЭС ПНЖК). В последнее время показано, что статины, кроме ингибирования синтеза ХС, способны влиять на образование арахидоновой (C20:4) ω -6 ЖК из очень длинноцепочечных ННЖК [12]. Это изменяет содержание в плазме крови, моноцитах и гепатоцитах ω -6 ЭС ПНЖК; они становятся физиологичным субстратом для синтеза филогенетически ранних, биологически активных гуморальных медиаторов – эйкозаноидов [1].

Цель работы: проследить изменения в спектре ЖК эритроцитов при лечении симвастатином (дозы – 40 и 80 мг/сутки) у женщин с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании мы отталкивались от гендерных особенностей влияния холестеринпонижающей терапии, поскольку существуют работы, где показано, что у женщин профилактический эффект от применения статинов выражен в большей степени, чем у мужчин [16]. До и после приема симвастина обследовано 23 женщины с хронической формой ИБС, средний возраст – $56,2 \pm 6,3$ года. Критерии исключения: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, перенесенные менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов, выраженные нарушения функции печени, почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения, злоупотребление алкоголем, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. В зависимости от дозы препарата, пациенты разделены на группы. Первая группа (14 пациенток) получала «Симвагексал» (симвастатин) в дозе 40 мг/сутки. Вторую группу составили 9 женщин с ИБС, которые получали данный препарат в дозе 80 мг/сутки. Длительность лечения – 2 месяца.

Спектр липидов в сыворотке крови, включая определение концентрации спирта ОХ, ТГ, ХС-ЛП высокой плотности (ХС-ЛПВП) в плазме крови, определен спектрофотометрическим способом на биохимической анализаторе модели «Star Fax 1904+» (США). Содержание ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Для расчета коэффициента

атерогенности (КА) применили широко используемую формулу [2]. Состав ЖК мембран эритроцитов определили методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Метилирование ЖК проводили в гомогенатах эритроцитов без экстракции. Образованные эфиры ЖК очищали методом тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля толщиной 250 мкм, с диаметром гранул 25 мкм и размерами пор 60 Å (Fluka, США). Разделение ЖК проводили на капиллярной колонке «Omega wax 250» длиной 30 м, диаметром 0,25 мм (США). Идентификацию ЖК осуществили на хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США) на основании времен удерживания (Rf) стандартных образцов ЖК (внутреннего стандарта) и «библиотеки» масс-спектрометрических параметров. Содержание индивидуальных ЖК выражали в % от суммы ЖК в ФЛ эритроцитов.

Рассмотрение мононенасыщенных (МЖК), ненасыщенных (ННЖК) и эссенциальных полиненасыщенных (ЭС ПНЖК) проводили отдельно, в зависимости от семейства ЖК, к которым они отнесены: ω -7 C16:1 пальмитолеиновая МЖК; ω -9 C18:1 эндогенная олеиновая МЖК, ω -9 C20:1 эйкозеновая МЖК и ω -9 C22:1 эруковая МЖК. К незаменимым семействам ЖК относились: ω -6 C18:2 линолевая ЖК; ω -6 C20:3 дигомо- γ -линоленовая ЖК; ω -6 C20:4 арахидоновая (Арахидон) ПНЖК; ω -3 C20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза) ПНЖК; ω -3 C22:6 докозагексаеновая (Докоза) ПНЖК. В качестве интегрального показателя, указывающего на перераспределение ЖК в составе липидов, использовали индекс ненасыщенности (ИН) – отношение содержания ННЖК к содержанию насыщенных ЖК (НЖК), умноженное на 100. В качестве оценки биологической доступности и биологической ценности потребляемых пищевых жиров по составу ЖК использовали коэффициент эффективности метаболизма (КЭМ) ЭС ПНЖК как отношение ω -6 Арахидон к ω -3 Эйкоза + Докоза.

Содержание ЖК, этерифицированных со спиртом глицерином в составе ТГ, рассчитывали как сумму пальмитиновой (Пальм) (C16:0) НЖК, олеиновой (C18:1) ω -9 МЖК, линолевой (C18:2) ω -6 ННЖК и α -линоленовой (C18:3) ω -3 ННЖК. В качестве субстратов для построения мембран клеток (эритроцитов) использовали процентное содержание ННЖК с двумя и более двойными связями ($-C=C-$) (ДС) к общему содержанию ЖК; энергетическим субстратом для выработки клетками АТФ являлась сумма ННЖК и МЖК. Анализ данных провели при использовании пакета статистических прикладных программ SPSS 13.0 for Windows с проверкой распределения по критериям Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий для парных выборок определяли по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин после приема препарата (в обеих дозах) в сыворотке крови произошло достоверное снижение содержания ОХ, ХС-ЛПНП и, соответственно этому, достоверное уменьшение интегрального показателя – КА (табл. 1). Данные изменения являются

Таблица 1

Липиды в крови женщин с ИБС до и после приема симvastатина ($M \pm m$)

Липиды сыворотки крови	Содержание липидов (мм/л)			
	в дозе 40 мг ($n = 14$)		в дозе 80 мг ($n = 9$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТГ	$2,18 \pm 0,37$	$1,72 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,20$	$1,61 \pm 0,18$
ХС	$6,21 \pm 0,37$	$4,21 \pm 0,20^{***}$	$5,76 \pm 0,54$	$4,20 \pm 0,34^{**}$
ХС-ЛПВП	$1,44 \pm 0,08$	$1,51 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,09$
ХС- ЛПНП	$3,78 \pm 0,35$	$1,92 \pm 0,15^{***}$	$3,53 \pm 0,48$	$2,23 \pm 0,28^{**}$
ХС-ЛПОНП	$0,99 \pm 0,17$	$0,78 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,08$
КА	$5,21 \pm 0,37$	$3,21 \pm 0,20^{***}$	$4,76 \pm 0,55$	$3,20 \pm 0,34^{**}$

Примечание (здесь и далее): М – среднее значение; m – ошибка среднего; уровень значимости различий между группами *** – $p \leq 0,001$; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$; n – количество наблюдений.

Таблица 2

Содержание ННЖК и ЭС ПНЖК в эритроцитах женщин с хронической формой ИБС при приеме simvastatina ($M \pm m$)

Название и формула ЖК		Содержание ЖК в ФЛ эритроцитов, %			
		в дозе 40 мг ($n = 14$)		в дозе 80 мг ($n = 9$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ω-3	Эйкоза C20:5 ПНЖК	$0,75 \pm 0,12$	$0,57 \pm 0,12^*$	$0,82 \pm 0,11$	$0,79 \pm 0,08$
	Доказа C22:6 ПНЖК	$6,29 \pm 0,35$	$6,16 \pm 0,39$	$6,46 \pm 0,27$	$7,76 \pm 0,53$
Сумма ω-3 ЖК		$7,05 \pm 0,44$	$6,75 \pm 0,42$	$7,29 \pm 0,34$	$8,59 \pm 0,51$
ω-6	Линолевая C18:2 ПНЖК	$9,84 \pm 0,34$	$7,97 \pm 0,33^{***}$	$10,01 \pm 0,57$	$7,34 \pm 0,34^{***}$
	Дигомо-γ-линолевая C20:2 ПНЖК	$0,31 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,16$
	Дигомо-γ-линоленовая C20:3 ПНЖК	$1,38 \pm 0,09$	$1,33 \pm 0,11$	$1,53 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,13^*$
	Арахид C20:4 ПНЖК	$16,35 \pm 0,58$	$14,35 \pm 0,59^*$	$15,51 \pm 0,37$	$13,57 \pm 0,36^{**}$
Сумма ω-6 ЖК		$27,96 \pm 0,50$	$24,08 \pm 0,74^{***}$	$27,31 \pm 0,74$	$22,72 \pm 0,55^{***}$
Отношение ω-3/ω-6		$25,27 \pm 1,58$	$28,69 \pm 2,52$	$27,01 \pm 1,72$	$37,95 \pm 2,37^{***}$
ω-6 Арахид / ω-3 Доказа		$2,68 \pm 0,14$	$2,47 \pm 0,18$	$2,44 \pm 0,16$	$1,81 \pm 0,13^{**}$
ω-6 C20:3 + ω-3 Эйкоза / ω-3 Доказа		$1,50 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,10$	$1,44 \pm 0,13^*$
ω-6 Арахид / ω-3 Эйкоза		$29,48 \pm 7,11$	$36,69 \pm 7,11$	$21,48 \pm 2,76$	$19,47 \pm 3,57$
КЭМ		$1,52 \pm 0,08$	$1,46 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,06^{**}$
ω-7	Пальмитолеиновая C16:1	$0,06 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01^{**}$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$
	Вакценовая C18:1	$1,00 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,13$
Сумма ω-7 ЖК		$1,09 \pm 0,09$	$1,12 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,12$	$1,11 \pm 0,15$
ω-9	Олеиновая C18:1	$10,95 \pm 0,33$	$9,96 \pm 0,25^{***}$	$11,87 \pm 0,36$	$10,07 \pm 0,51^{**}$
	Эйкозаеновая C20:1	$0,19 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,04^{**}$
	Эруковая C22:1	$0,008 \pm 0,007$	$0,13 \pm 0,02^{***}$	$0,02 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,03^{***}$
	Селаховая C24:1	$5,18 \pm 0,27$	$6,62 \pm 0,61^*$	$4,79 \pm 0,27$	$6,63 \pm 1,30$
Сумма ω-9 ЖК		$16,33 \pm 0,33$	$16,84 \pm 0,55$	$17,01 \pm 0,40$	$17,13 \pm 0,94$
Σ МЖК		$17,43 \pm 0,35$	$18,09 \pm 0,59$	$17,43 \pm 0,35$	$18,09 \pm 0,59$
Σ ННЖК		$55,80 \pm 0,94$	$51,05 \pm 1,00^{**}$	$55,95 \pm 0,65$	$52,28 \pm 0,91^{***}$

свидетельством эффективного гиполипидемического действия simvastatina.

Лечение simvastатином в дозировке 40 мг/сутки приводило к небольшому снижению концентрации ω-3 Эйкозы (C20:5) ПНЖК в эритроцитах, что не влияло на общий уровень ω-3 ЖК. При дозировке 80 мг/сутки как

содержание отдельных ω-3 ЖК в аминофосфолипидах эритроцитов, так и суммарный состав данного семейства у женщин не изменялись. Однако необходимо отметить, что содержание ω-3 Докозы (C22:6) ПНЖК в ФЛ мембран до и после лечения почти на порядок выше, чем ω-3 Эйкозы (C20:5) ПНЖК (табл. 2).

Снижение уровня ω -6 дигомо- γ -линоленовой (C20:3) ЖК при 80 мг/сутки и уменьшение уровня ω -6 линолевой (C18:2) ЖК и ω -6 Арахидоновой (C20:4) ЖК при обеих дозировках препарата отразилось на суммарном уровне ω -6 ЖК, степень понижения которого составила ≈ 10 –15 %.

Прием симвастатина в дозе 80 мг/сутки достоверно увеличил отношение суммы ω -3 ЖК к сумме ω -6 ЖК. Снижение отношения Арахидоновой/Докоза ПНЖК происходит, главным образом, за счет уменьшения в ФЛ мембран эритроцитов содержания Арахидоновой (C20:4) ЭС ПНЖК – предшественника эйкозаноидов с противовоспалительным эффектом, без выраженного увеличения доли ω -3 Эйкоза (C20:5) и Докоза (C22:6) ЖК [11]. У данной группы исследуемых лиц отмечено уменьшение соотношения ω -6 C20:3 + ω -3 Эйкоза / ω -3 Докоза в результате снижения содержания ω -6 C20:3 ЖК – предшественника эйкозаноидов 1-й серии, которые, с позиций общей биологии, действуют афизиологично. Изменение содержания ω -6 ЭС ПНЖК при увеличении дозы препарата сказалось на снижении коэффициента эффективности метаболизма (КЭМ), по сравнению с данными до лечения, что свидетельствовало о неполном обеспечении синтеза ПНЖК – структурных компонентов клеточных мембран. В целом просматривается способность статинов несколько понижать в ФЛ мембраны эритроцитов содержание ω -6 ЖК при тенденции к увеличению ω -3 ЭС ПНЖК, которая более выражено проявляется при дозировке симвастатина 80 мг/сутки.

Трудно ожидать, что лечение симвастатином оказывает выраженное влияние на содержание МНЖК семейства ω -7, таких, как пальмитолеиновая (C16:1) ЖК и транс-вакценовая (C18:1) МЖК [20], которые синтезируют бактерии толстого кишечника и которые, также бактериального происхождения, содержатся в пище, в частности, в говядине. Данные ЖК не имеют биологической или диагностической цен-

ности, однако в определенной мере повышение ω -7 МЖК может отражать нежелательное преобладание говядины, в которой содержание пальмитолеиновой может достигать 7–8 %, среди пищи животного происхождения.

Достоверное повышение содержания ω -9 эйкозеновой (C20:1) МЖК, ω -9 эруковой (C22:1) МЖК при обеих дозах препарата и ω -9 селеновой (C24:1) МЖК при 40 мг/сутки в обеих группах сопровождалось сниженным уровнем эндогенной ω -9 олеиновой (C18:1) МЖК. В связи с этим суммарное содержание ω -9 ЖК в ФЛ не изменилось.

Таким образом, у женщин в дозировках симвастатина 40 и 80 мг/сутки наблюдалось понижение суммарных уровней ω -6 ЖК, отразившееся на уменьшении общего показателя НЖК.

У женщин при лечении симвастатином, независимо от дозировки, наблюдалось повышение арахидоновой (C20:0), бегеновой (C22:0) и лигноцериновой (C24:0) ЖК (табл. 3).

При дозировке 80 мг/сутки происходило увеличение маргариновой (C17:0), трикозановой (C23:0) и гексакозановой (C26:0) ЖК и снижение пальмитиновой (C16:0) ЖК. Независимо от дозы препарата увеличение значительного количества отдельных НасЖК приводило к росту суммарного уровня НасЖК. В связи с этим при пониженной сумме НЖК индекс ненасыщенности снижался.

Независимо от дозировки препарата у пациентов происходило снижение ЖК-субстратов витамина F и ЖК-субстратов мембран эритроцитов за счет уменьшения ω -6 ЖК (табл. 4).

В результате снижения олеиновой (C18:1) и линолевой (C18:2) ЖК при обеих дозировках симвастатина и пальмитиновой (C16:0) ЖК при 80 мг/сутки уменьшалось содержание ЖК в составе ТГЛ. Состав ЖК, обеспечивающий энергетические потребности клеток, увеличивался после лечения препаратом независимо от дозировки.

Таблица 3

Содержание НЖК в эритроцитах женщин с ИБС при приеме статина (M \pm m)

Систематическое название, формула	Содержание ЖК в ФЛ эритроцитов, %			
	в дозе 40 мг (n = 14)		в дозе 80 мг (n = 9)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Миристиновая C14:0	0,04 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01
Пентадекановая C15:0	0,03 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01
Пальмитиновая C16:0	14,08 \pm 0,76	12,43 \pm 0,77	15,62 \pm 0,29	11,77 \pm 1,09*
Маргариновая C17:0	0,24 \pm 0,03	0,27 \pm 0,02	0,15 \pm 0,02	0,27 \pm 0,03**
Стеариновая C18:0	20,74 \pm 0,68	21,33 \pm 0,75	21,00 \pm 0,41	20,14 \pm 0,97
Арахидоновая C20:0	0,31 \pm 0,03	0,48 \pm 0,05**	0,22 \pm 0,02	0,44 \pm 0,05**
Бегеновая C22:0	1,82 \pm 0,14	2,49 \pm 0,17***	1,59 \pm 0,11	2,49 \pm 0,21**
Трикозановая C23:0	0,46 \pm 0,06	0,73 \pm 0,15	0,24 \pm 0,03	0,65 \pm 0,11*
Лигноцериновая C24:0	6,59 \pm 0,53	9,83 \pm 0,82***	5,59 \pm 0,43	10,52 \pm 1,11**
Гексакозановая C26:0	0,70 \pm 0,12	0,82 \pm 0,10	0,39 \pm 0,09	1,09 \pm 0,22*
Сумма НЖК	45,19 \pm 0,90	48,95 \pm 1,01*	45,03 \pm 0,64	48,07 \pm 0,94**

Таблица 4

Содержание ЖК-субстратов мембран, витамина F, субстратов энергии и ТГЛ в эритроцитах женщин с ИБС при приеме статина ($M \pm m$)

Систематическое название, формула	Содержание ЖК в ФЛ эритроцитов, %			
	в дозе 40 мг ($n = 14$)		в дозе 80 мг ($n = 9$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Субстраты мембран эритроцитов	38,00 \pm 0,86	32,96 \pm 0,76**	37,50 \pm 0,63	33,70 \pm 0,78*
Субстраты витамина F	33,24 \pm 0,66	29,06 \pm 0,71**	32,82 \pm 0,59	29,49 \pm 0,75*
Субстраты ТГЛ	34,88 \pm 1,27	30,37 \pm 1,12**	37,69 \pm 0,73	29,18 \pm 1,77**
Субстраты энергии	62,00 \pm 0,86	67,04 \pm 0,76**	62,50 \pm 0,63	66,30 \pm 0,78*

Проведенное исследование показало, что при выраженном гипополипидемическом действии симвастина в такой ткани, как кровь, наблюдалось перераспределение жирнокислотного состава эритроцитов, которое отразилось на более высоком содержании НасЖК и низком уровне НЖК. В то же время статины достоверно понижали содержание НЖК в интима артерий эластического и смешанного типов [8]. Одновременно статины оказывали влияние и на содержание ЖК в составе ЛП плазмы крови [4, 6].

Эксперименты *in vitro* показали, что статины ингибируют синтез ХС, главным образом, в гепатоцитах [14]. Выраженное понижение содержания в крови ХС-ЛПНП после приема симвастина в обеих дозировках указывает на усиление клетками апоВ-100 рецепторного эндоцитоза ХС-ЛПНП со всеми переносимыми ими как ЖК в форме эфиров со спиртом глицерином (ТГ), так и в форме этерифицированных спиртом холестерином ЭС ПНЖК.

Мембрана эритроцитов не содержит рецепторов для ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, а также рецепторов к инсулину, поэтому изменения содержания ЖК в ФЛ эритроцитов – это результат пассивного поглощения ЖК по градиенту концентрации межклеточная среда ↔ мембрана эритроцитов. При этом быстрыми и выраженными изменения ЖК в ФЛ эритроцитов быть не могут. Однако снижение ω -6 линолевой (С18:2) ЖК – основного субстрата для построения мембран клеток и синтеза эйкозаноидов, возможно, является следствием снижения содержания переносчиков ХС-ЛПНП в кровотоке. Кроме того, уменьшение относительного содержания ω -6 ЭС ПНЖК и тенденция снижения дигомо- γ -линоленовой (С20:3) ω -6 ННЖК при дозировке симвастина 80 мг/сутки может увеличить содержание аминофосфолипидов, улучшить физиологические параметры и функцию клеточной мембраны [17]. И если содержание ω -6 С20:3 ННЖК и С20:4 ЖК не увеличено, а уровень ω -3 ПНЖК остался неизменным, следовательно, клетки содержат достаточное количество предшественников для синтеза эйкозаноидов серии 2 или даже серии 3, из которых простагландин-3 являются активными вазодилаторами, тромбоксаны-3 активно ингибируют взаимодействие клеток (агрегацию тромбоцитов), лейкотриены-3 выраженно активируют синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [7].

Кроме того, все статины, ингибируя синтез спирта ХС в печени и изменяя активность биохимических превращений ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП в крови при переносе, а также поглощение клетками ННЖК и ЭС ПНЖК, формируют условия нормализации функции клетки *in vivo*. Полученные данные указывают на повышение соотношения ω -3 ЖК к ω -6 ЖК при дозировке симвастина 80 мг/сутки, что говорит об относительном повышении ω -3 ЖК и является благоприятным в отношении течения заболевания [19].

Лечение симвастином в дозе 80 мг/сутки приводило к снижению в ФЛ уровня пальмитиновой (С16:0) ЖК – эндогенного предшественника олеиновой (С18:1) ω -9 ЖК, понижение которой наблюдали при обеих дозах препарата. Возможно, содержание ω -9 С18:1 МЖК компенсировало увеличение уровня гондоиновой (С20:1), эруковой (С22:1) ЖК при обеих дозах и селажовой (С24:1) ω -9 МЖК при дозе препарата 40 мг/сутки. С другой стороны, снижение ω -9 С18:1 ЖК и увеличение длинноцепочечных ω -9 ЖК, вероятно, объясняется способностью статинов активировать ферменты-десатуразы, усиливая образование Арахис ЖК при метаболизме очень длинноцепочечных ННЖК [12]. Возможно также снижение синтеза эндогенной олеиновой МЖК за счет уменьшения субстрата – содержания пальмитиновой (С16:0) НЖК в гепатоцитах. Уменьшение содержания в клетках данной ЖК при дозировке симвастина 80 мг/сутки также является позитивным действием статинов, поскольку, наряду со снижением олеиновой ω -9 и линолевой ω -6 ЖК независимо от дозы препарата, это приводило к уменьшению этерификации ЖК в функционально нежелательные пальмитиновые ТГЛ. Напомним, что пальмитиновая, стеариновая НЖК и олеиновая МЖК являются основными ЖК, которые переносят к клеткам ХС-ЛПОНП – это субстраты для наработки клетками энергии при окислении ЖК в митохондриях.

Независимо от дозы препарата в мембранах эритроцитов после проведенного лечения выявлено понижение количества НЖК. Интегральный показатель – индекс ненасыщенности – является тестом изменения физико-химических свойств мембраны эритроцита, их микровязкости и жидкости. Кроме того, увеличение этерификации НасЖК в ФЛ делает структуру мембраны более ригидной, нарушая функциональную активность всех интегральных протеинов мембраны [9].

Снижение в сыворотке крови концентрации ТГ, ХС-ЛПНП дает основание утверждать, что статины усиливают поглощение всеми клетками ХС-ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза и поглощение ХС-ЛПОНП при апоЕ/В-100 рецепторном поглощении инсулин-зависимыми клетками. При ингибировании синтеза специфичного пула спирта ХС в гепатоцитах:

а) статины изменяют физико-химические параметры синтезируемых гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, стеариновых, линолевых и линоленовых ХС-ЛПОНП [5];

б) в первых трех ХС-ЛПОНП статины активируют гидролиз ТГ, формирование апоЕ/В-100 лиганда и поглощение их клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза;

в) активируя гидролиз линолевых и линоленовых ТГ в составе ХС-ЛПОНП, статины во время перехода ЭС ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, из ХС-ЛПВП в ХС-ЛПОНП, способствуют формированию апоВ-100 лиганда и быстрому поглощению всеми клетками ХС-ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза [18];

г) пропорционально уменьшению содержания ХС-ЛПНП клетки увеличивают поглощение ННЖК и ЭС ПНЖК, которые ХС-ЛПНП переносят и активируют синтез физиологичных эйкозаноидов серии 2 или 3, уменьшая выраженность всех клинических симптомов (проявлений) атеросклероза – дефицита в клетках ЭС ПНЖК;

д) увеличивая поглощение клетками ХС-ЛПНП, статины уменьшают количество ХС-ЛПНП, которые не сформировали апоВ-100 лиганд, которые не могут рецепторно поглотить клетки и которые становятся в крови «биологическим мусором»;

ж) все ХС-ЛПНП – «биологический мусор» клетки эндотелия – путем биологической реакции транцитоза выводятся в интиму артерий эластического и смешанного типа, в локальный пул сбора и утилизации «биологического мусора» из локального пула внутрисосудистой среды;

з) в процессе неполной утилизации макрофагами ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС происходит формирование атероматозных масс. Все большее число фармакологов и клиницистов приближаются к пониманию того, что статины реально ускоряют поглощение клетками ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП и нормализуют биодоступность для всех клеток ЭС ПНЖК [5]. Последние же и проявляют свойственное им позитивное действие как на все симптомы синдрома атеросклероза, так и на формирование атероматоза, в частности, коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галявич А.С., Салахова Л.Р. Аторвастатин и концентрация жирных кислот в крови у больных ИБС // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 18–22.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
3. Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии // Кардиология. – 2009. – № 49 (1). – С. 76–83.

4. Новицкий В.В., Карпов Р.С., Клименко С.В., Салмина А.Б. и др. Роль жирных кислот плазмы крови в патогенезе стабильной стенокардии // Бюл. сибирской мед. – 2007. – № 4. – С. 41–45.

6. Титов В.Н. Статины, холестерин, жирные кислоты и диабет // Научный диалог. – 2013. – № 3 (15). – С. 148–183.

5. Титов В.Н. Ариповский А.В., Каба С.И., Колесник П.О. и др. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев // Клин. лаб. диагност. – 2012. – № 7. – С. 3–8.

7. Эндакова Э.А. Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 290 с.

8. Bocan T.M., Krause B.R., Rosenbury W.S. The combined effect of inhibiting both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 157, № 1. – P. 97–105.

9. De Vries J.E., Vork M.M., Roemen T.H., de Jong Y.F. et al. Saturated but not mono-unsaturated fatty acids induce apoptotic cell death in neonatal rat ventricular myocytes // J. Lipid. Res. – 1997. – Vol. 38. – P. 1384–1394.

10. Jula A., Marniemi J., Rönnemaa T. et al. Effects of diet and simvastatin on fatty acid composition in hypercholesterolemic men // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – С. 1952–1959.

11. Kawabata T., Hirota S., Hirayama T. Associations between dietary n-6 and n-3 fatty acids and arachidonic acid compositions in plasma and erythrocytes in young and elderly Japanese volunteers // Lipid. Health. Dis. – 2011. – N 13. – P. 10–138.

12. Levine L. Statins stimulate arachidonic acid release and prostaglandin I₂ production in rat liver cells // Lipids Health Dis. – 2003. – N 2. – P. 1–10.

13. Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (apatient-levelanalysis of the Aggrasta to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 trials) // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100 (7). – P. 1047–1051.

14. Parker R.A., Clark R.W., Sit S.Y. Selective inhibition of cholesterol synthesis in liver versus extrahepatic tissues by HMG-CoA reductase inhibitors // J. Lipid. Res. – 1990. – Vol. 31 (7). – P. 1271–1282.

15. Risé P., Colombo C., Galli C. et al. Effects of simvastatin on the metabolism of polyunsaturated fatty acids and on glycerolipid, cholesterol, and de novo lipid synthesis in THP-1 cells // J. Lipid Research. – 1997. – July, Vol. 38. – P. 1299–1307.

16. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

17. Uydu H.A., Yildirmis S., Orem C.J. The effects of atorvastatin therapy on rheological characteristics of erythrocyte membrane, serum lipid profile and oxidative status in patients with dyslipidemia // Membr. Biol. – 2012. – Vol. 245 (11). – P. 697–705.

18. Van Fossen B.T. et al. Statin users without an apoE-4 allele have increased insulin resistance // J. Alzheimer's Disease. – 2010. – Vol. 19 (4). – P. 1149–1153.

19. Zhang B., Wang P., Zhou Q. The relationships between erythrocyte membrane n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids ratio and blood lipids and C-reactive protein in Chinese adults: an observational

study // Biomed. Environ. Sci. – 2011. – Vol. 24 (3). – P. 234–242.

20. Zong G., Ye X., Sun L., Li H. Associations of erythrocyte palmitoleic acid with adipokines, inflammatory markers, and the metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 96 (5). – P. 970–976.

Сведения об авторах

Дыгай Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3; тел.: 8 (3822) 41-83-72)

Котловский Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-терапевт Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1; тел.: 8 (3912) 28-09-14; e-mail: kgmacnil@mail.ru)

Кириченко Дарья Александровна – научный сотрудник, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: astheno@mail.ru)

Якимович Инесса Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры физической культуры и здоровья ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (3822) 55-61-16)

Терешина Дарья Сергеевна – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России

Котловский Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России

Титов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; e-mail: vn_titov@mail.ru)