

УДК 616.12-005.4-036.12-085:612.11

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Котловский М.Ю., Кириченко Д.А., Усольцева О.С., Оседко О.Я., Покровский А.А.,
Оседко А.В., Котловский Ю.В., Якимович И.Ю.

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. Войно-Ясенецкого»,
Красноярск, e-mail: e-mail: astheno@mail.ru

Цель настоящей работы направлена на исследование спектра и метаболических взаимосвязей жирных кислот (ЖК) эритроцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца после приема симвастати́на. С помощью метода газожидкостной хромато-масс-спектрометрии проведен анализ спектра жирных кислот эритроцитов 43 больных до и после приема препарата. Независимо от пола, лечение приводило к дефициту ненасыщенных жирных кислот (НЖК) и к увеличению уровня насыщенных ЖК (НасЖК). Установлены отрицательные корреляции между показателями НЖК и НасЖК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, жирные кислоты, симвасти́н, эритроциты

EFFECT OF SIMVASTATIN ON SPECTRUM OF FATTY ACIDS OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Kotlovsky M.Y., Kirichenko D.A., Usoltseva O.S., Osedko O.J., Pokrovskii A.A.,
Osedko A.V., Kotlovsky Y.V., Yakimovich I.J.

Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: astheno@mail.ru

The aim of the present work is directed on the research of the spectrum and metabolic interrelations of fatty acids (FA) in the erythrocytes of patients with an ischemic heart disease after simvastatin intake. The comparative analysis of fatty acids spectrum in the erythrocytes of 43 patients was done by the method of a gas-liquid chromatography-mass spectrometry before and after medication intake. The treatment led to the deficiency of nonsaturated fatty acids (NFA) and to the increase of saturated FA level (SFA) independently on gender. Negative correlations were established between NFA and SFA indicators.

Keywords: ischemic heart disease, fatty acids, simvastatin, erythrocytes

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Доказано, что нарушение липидного обмена играет важную роль в развитии ССЗ, коррекция которого осуществляется с помощью статинов – группы препаратов для лечения, первичной и вторичной профилактики ИБС. Являясь ингибиторами 3-гидрокси – 3-метилглутарил коэнзима А редуктазы, они блокируют эндогенный синтез холестерина и посредством этого стимулируют удаление холестерина липопротеидов низкой плотности из циркулирующей крови [3, 4]. Доказан положительный эффект статинов в стабилизации холестеринного обмена, однако полностью отсутствуют данные о влиянии препаратов данной группы на состав и обмен жирных кислот, которые также участвуют в патогенезе развития кардиальной патологии.

Цель данной работы – выявить особенности спектра и метаболизм жирных кислот эритроцитов у больных хронической формой ИБС после приема симвастати́на.

Материал и методы исследования

В качестве больных ИБС было отобрано 43 человека (19 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст женщин – 56,53 ± 1,1,

средний возраст мужчин – 54,54 ± 0,8), перенесших инфаркт миокарда и имеющих стенокардию 1–2 функционального класса. Для данной группы обследованных критериями исключения являлись: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения 3–4 функционального класса, тяжелые нарушения функции печени и почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения, злоупотребление алкоголем, отсутствие желания к сотрудничеству.

Исследования жирнокислотного состава эритроцитов крови проводились после 12-часового голодания. Эфиры ЖК получали непосредственно в гомогенизированных эритроцитах с использованием хлористого ацетила по методу Ланкина [2], с некоторыми модификациями.

Метиловые эфиры ЖК липидов эритроцитов очищали с помощью тонкослойной хроматографии по методу Ruggieri [5]. Определение эфиров ЖК осуществляли на хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США). Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows с проверкой показателей на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкса. Достоверность различий определяли по параметрическому t-критерию для зависимых выборок, при этом статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для оценки степени взаимосвязи исследуемых величин использовали коэффициент корреляции Пирсона с учетом сильных и средних показателей статистической взаимосвязи.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, жирно-кислотный состав эритроцитов у женщин и мужчин, больных ИБС, содержал ненасыщенные и насыщенные ЖК. Нами определялись следующие семейства НЖК: $\omega 3$ (тимоновая (C20:5) и цервоновая (C22:6) ЖК), $\omega 6$ (лино-

левая (C18:2), дигомо- γ -линолевая (C20:2), дигомо- γ -линоленовая (C20:3) и арахидононовая (C20:4) ЖК), $\omega 7$ (пальмитолинолевая (C16:1) и вакценовая (C18:1) ЖК) и $\omega 9$ (олеиновая (C18:1) и гондоиновая (C20:1) ЖК).

Наблюдалось снижение уровня цервоновой (C22:6) $\omega 3$ ЖК у мужчин, больных ИБС, после приема симвастатина (табл. 1).

Таблица 1

Состав ненасыщенных жирных кислот в эритроцитах у больных ИБС до и после приема симвастатина

Состав жирных кислот эритроцитов	Пол обследуемых	Содержание жирных кислот (в%) <i>M</i> ± <i>m</i>	
		до лечения	после лечения
Цервоновая C22:6 (4, 7, 10, 13, 16, 19) $\omega 3$	Мужчины	7,67 ± 0,39	6,24 ± 0,14 **
Линолевая C18:2 (9, 12) $\omega 6$	Женщины	9,77 ± 0,28	8,00 ± 0,26 ***
	Мужчины	9,90 ± 0,31	7,74 ± 0,31 ***
Дигомо- γ -линолевая C20:2 (11, 14) $\omega 6$	Женщины	0,31 ± 0,02	0,37 ± 0,01 **
	Мужчины	0,29 ± 0,02	0,44 ± 0,04 **
Арахидононовая C20:4 (5, 8, 11, 14) $\omega 6$	Мужчины	15,09 ± 0,40	14,14 ± 0,37 *
Сумма $\omega 6$ ЖК	Женщины	27,38 ± 0,48	24,73 ± 0,72 *
	Мужчины	26,99 ± 0,43	24,11 ± 0,40 ***
Отношение $\omega 3/\omega 6$	Мужчины	27,20 ± 1,48	32,61 ± 1,89 *
Пальмитоолеиновая C16:1 (9) $\omega 7$	Женщины	0,05 ± 0,01	0,10 ± 0,01 **
Вакценовая C18:1 (11) $\omega 7$	Женщины	0,96 ± 0,06	1,14 ± 0,06 *
Сумма $\omega 7$ ЖК	Женщины	1,02 ± 0,07	1,23 ± 0,07 *
Олеиновая C18:1 (9) $\omega 9$	Женщины	11,07 ± 0,25	10,40 ± 0,29 *
	Мужчины	11,14 ± 0,24	10,16 ± 0,28 **
Гондоиновая C20:1 (11) $\omega 9$	Женщины	0,16 ± 0,02	0,26 ± 0,01 **
	Мужчины	0,18 ± 0,02	0,25 ± 0,01 **
Сумма $\omega 9$ ЖК	Женщины	11,44 ± 0,21	10,74 ± 0,29 *
	Мужчины	11,46 ± 0,22	10,43 ± 0,32 **
Сумма ненасыщенных ЖК	Женщины	46,72 ± 0,62	43,13 ± 0,88 **
	Мужчины	48,27 ± 0,44	43,91 ± 0,65 ***

Примечание. В таблице представлены жирные кислоты, обсуждаемые в тексте; звездочкой обозначена достоверность изменений между группами больных ИБС до и после приема симвастатина. *** – $p \leq 0,001$; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$; сумма $\omega 6$ ЖК – C18:2 (9, 12) + C20:2 (11, 14) + C20:3 (8, 11, 14) + C20:4 (5, 8, 11, 14) ЖК; сумма $\omega 7$ ЖК – C16:1(9) + C18:1 (11); сумма $\omega 9$ ЖК – C18:1 (9) + C20:1(11). Отношение $\omega 3/\omega 6$ – $\omega 3/\omega 6 \cdot 100$.

Отмечено значительное снижение уровня линолевой (18:2) $\omega 6$ ЖК у лиц обоего пола и арахидононовой (C20:4) $\omega 6$ ЖК у мужчин, после приема препарата. При этом у мужчин линолевая (18:2) $\omega 6$ ЖК положительно коррелировала с пальмитиновой (16:0) ЖК ($r = 0,588$, $p \leq 0,01$), отрицательно – с арахидононовой (20:0) ЖК ($r = -0,639$, $p \leq 0,01$) и лигноцериновой (24:0) ЖК ($r = -0,596$, $p \leq 0,01$). Наблюдалась отрицательная корреляция между арахидононовой (20:4) ЖК и арахидононовой (20:0) ЖК ($r = -0,500$, $p \leq 0,05$).

У женщин после приема симвастатина линолевая (18:2) $\omega 6$ ЖК положительно коррелировала с вакценовой (18:1) $\omega 7$ ЖК ($r = 0,620$, $p \leq 0,01$), пальмитиновой (16:0) ЖК ($r = 0,662$, $p \leq 0,01$) и отрицательно с

бегеновой (22:0) ЖК ($r = -0,529$, $p \leq 0,05$), трикозановой (23:0) ЖК ($r = -0,634$, $p \leq 0,01$) и с лигноцериновой (24:0) ЖК ($r = -0,606$, $p \leq 0,01$).

У лиц обоего пола после приема симвастатина отмечен рост уровня дигомо- γ -линолевой (C20:2) $\omega 6$ ЖК. Последняя в группе мужчин положительно коррелировала с трикозановой (23:0) ЖК ($r = 0,547$, $p \leq 0,01$), тогда как у женщин – с лигноцериновой (24:0) ЖК ($r = 0,500$, $p \leq 0,05$).

За счет снижения линолевой (18:2) $\omega 6$ ЖК и арахидононовой (20:4) ЖК происходило увеличение соотношения $\omega 3/\omega 6$ ЖК у мужчин после лечения симвастатином.

У женщин лечение симвастатином приводило к повышению содержания пальми-

толеиновой (С16:1) ω7 ЖК. Вакценовая (С18:1) ω7 ЖК также повышалась в динамике наблюдения у женщин и отрицательно коррелировала с бегеновой (22:0) ЖК ($r = -0,588, p \leq 0,05$) и трикозановой (23:0) ЖК ($r = -0,601, p \leq 0,05$).

Повышение процентного содержания пальмитолеиновой (С16:1) ω7 ЖК и вакценовой (С18:1) ω7 НЖК влияло на увеличение суммы ω7 ЖК.

При повышении уровня гондоиновой (С20:1) ω9 НЖК, у мужчин и женщин после приема препарата выявлено значительное снижение содержания олеиновой С18:1(9) ω9 ЖК. При этом наблюдалась положительная корреляция между олеиновой С18:1(9) ω9 ЖК и пальмитиновой (16:0) ЖК у мужчин ($r = 0,703, p \leq 0,001$) и у женщин ($r = 0,662, p \leq 0,01$).

Рассматриваемая НЖК отрицательно коррелировала с арахидиновой (20:0) ЖК у мужчин ($r = -0,620, p \leq 0,01$) и у женщин ($r = -0,660, p \leq 0,01$), с бегеновой (22:0) ЖК у мужчин ($r = -0,651, p \leq 0,001$) и у женщин ($r = -0,748, p \leq 0,001$), с лигноцериновой (24:0) ЖК у мужчин ($r = -0,827, p \leq 0,001$)

и у женщин ($r = -0,800, p \leq 0,001$). Только в группе женщин олеиновая (С18:1) ω9 ЖК отрицательно коррелировала с трикозановой (23:0) ЖК ($r = -0,572, p \leq 0,05$). Значительное снижение олеиновой (С18:1) ω9 ЖК сопровождалось уменьшением суммы ω9 ЖК у лиц обоего пола.

Таким образом, в эритроцитах после приема симвастатина наблюдалось снижение общих показателей ω6 ЖК и ω9 ЖК у лиц обоего пола и увеличение суммарного показателя ω7 ЖК только у женщин, что сопровождалось уменьшением суммы ненасыщенных ЖК в группах наблюдения, относительно соответствующих значений больных ИБС, до приема препарата.

В нашей работе исследованы следующие НасЖК: пальмитиновая (С16:0), маргаритиновая (С17:0), стеариновая (С18:0), арахидиновая (С20:0), бегеновая (С22:0), трикозановая (С23:0), лигноцериновая (С24:0) и гексакозановая (С26:0) ЖК.

После лечения симвастатином у лиц обоего пола выявлено понижение уровня пальмитиновой (С16:0) ЖК (табл. 2).

Таблица 2

Состав насыщенных жирных кислот в эритроцитах у больных ИБС до и после приема симвастатина

Состав жирных кислот эритроцитов	Пол обследуемых	Содержание жирных кислот в (%) М ± m	
		до лечения	после лечения
Пальмитиновая С16:0	Женщины	14,84 ± 0,37	12,86 ± 0,71 *
	Мужчины	14,08 ± 0,53	12,35 ± 0,51*
Маргаритиновая С17:0	Женщины	0,20 ± 0,02	0,29 ± 0,01 ***
	Мужчины	0,21 ± 0,02	0,26 ± 0,01 **
Арахидиновая С20:0	Женщины	0,30 ± 0,02	0,46 ± 0,02 ***
	Мужчины	0,28 ± 0,02	0,41 ± 0,03 **
Бегеновая С22:0	Женщины	1,85 ± 0,11	2,27 ± 0,13 **
	Мужчины	1,61 ± 0,07	1,98 ± 0,10 **
Трикозановая С23:0	Женщины	0,44 ± 0,46	0,52 ± 0,03 *
	Мужчины	0,32 ± 0,03	0,52 ± 0,04 **
Лигноцериновая С24:0	Женщины	6,66 ± 0,39	8,88 ± 0,75 **
	Мужчины	6,61 ± 0,36	9,07 ± 0,61 **
Гексакозановая С26:0	Мужчины	0,36 ± 0,07	0,61 ± 0,05 *
	Женщины	45,21 ± 0,70	48,22 ± 0,97 *
Сумма насыщенных ЖК	Женщины	45,21 ± 0,70	48,22 ± 0,97 *
	Мужчины	43,82 ± 0,62	45,90 ± 0,53 **
Индекс ненасыщенности	Женщины	103,18 ± 3,03	91,31 ± 3,53 *
	Мужчины	110,10 ± 2,68	94,69 ± 2,78 ***

Примечание. В таблице представлены жирные кислоты, обсуждаемые в тексте; звездочкой обозначена достоверность изменений между группами больных ИБС до и после приема симвастатина. *** – $p \leq 0,001$; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$; индекс ненасыщенности ЖК (НЖК/НасЖК·100).

При этом рассматриваемая НасЖК отрицательно коррелировала с арахидиновой (20:0) ЖК у мужчин ($r = -0,830, p \leq 0,001$) и у женщин ($r = -0,509, p \leq 0,05$) и с бе-

геновой (22:0) ЖК у мужчин ($r = -0,692, p \leq 0,001$) и у женщин ($r = -0,538, p \leq 0,05$). Кроме того, пальмитиновая ЖК отрицательно коррелировала с трикозановой

(23:0) ЖК ($r = -0,688$, $p \leq 0,001$) только у мужчин и с лигноцериновой (24:0) ЖК у мужчин ($r = -0,818$, $p \leq 0,001$) и у женщин ($K = -0,734$, $p \leq 0,001$).

Наблюдалось повышение уровня арахидиновой (20:0), бегеновой (C22:0) трикозановой (C23:0) и лигноцериновой (C24:0) ЖК. При этом арахидиновая (20:0) ЖК положительно коррелировала с бегеновой (22:0) ЖК у мужчин ($K = 0,626$, $p \leq 0,01$) и у женщин ($r = 0,724$, $p \leq 0,001$), с лигноцериновой (24:0) ЖК у мужчин ($r = 0,715$, $p \leq 0,001$) и у женщин ($r = 0,551$, $p \leq 0,05$), а также с трикозановой (23:0) ЖК только у мужчин ($r = 0,651$, $p \leq 0,001$).

Только в группе мужчин прием статины вызывал повышение гексакозановой (C26:0) ЖК.

Повышение уровня перечисленных выше отдельных НасЖК влияло на увеличение суммарного содержания насыщенных ЖК. При этом между общим содержанием НасЖК и НЖК имелась отрицательная корреляция у мужчин ($r = -0,656$, $p \leq 0,001$) и у женщин ($r = -0,812$, $p \leq 0,001$).

Заключение

Таким образом, в результате лечения симвастатином у пациентов, больных ИБС, независимо от пола выявлено снижение суммарного уровня НЖК, что на фоне повышения общего содержания НасЖК, обуславливало снижение индекса ненасыщенности. С помощью корреляционного анализа выявлена отрицательная взаимосвязь между суммарным содержанием НасЖК и НЖК за счет наличия таковой между отдельными представителями семейств ω 6 НЖК (линолевой 18:2(9,12) ЖК, арахидиновой (20:4) ЖК (у мужчин)), ω 7 НЖК (вакценовой C18:1(11) ЖК (у женщин)), ω 9 НЖК (олеиновой C18:1(9) ЖК) и длинноцепочечными НасЖК: арахидиновой (20:0), бегеновой (C22:0) трикозановой (C23:0) и лигноцериновой (C24:0) ЖК. При этом пальмитиновая (16:0) ЖК, как предшественник синтеза ЖК, отрицательно коррелировала с арахидиновой (20:0), бегеновой (C22:0) трикозановой (C23:0) и лигноцериновой (C24:0) ЖК, что вероятно, свидетельствует о направленном синтезе длинноцепочечных НасЖК в сторону увеличения содержания последних. С другой стороны, пальмитиновая (16:0) НасЖК положительно коррелировала с олеиновой C18:1(9) ω 9НЖК, пониженное содержание первой влияло на падение уровня последней.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что несмотря на положительный гипополипидемический эффект на уровень холестерина, симвастатин отрицательно влияет на состав и метаболизм жирных кислот. Об этом свидетельствует пониженный уровень НЖК у лиц обоего пола и в первую очередь дефицит незаменимых ω 6 ЖК, участвующих в синтезе эйкозаноидов с провоспалительными эффектами. Кроме того, влияние симвастатина приводит к дисбалансу метаболизма НЖК и НасЖК в сторону усиленного синтеза последних. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения комплексной терапии препаратами полиненасыщенных ЖК для нормализации обмена жирных кислот у больных хронической формой ИБС при лечении статинами.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 1232 с.
2. Ланкин В.З., Садовникова И.П. Простой количественный метод прямой перэтерификации высших жирных кислот в биологических образцах // Вопросы мед. химии. – 1971. – Т. 17, №3. – С. 331–334.
3. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ – КоА редуктазы. – М.: Реафарм. – 2002. – 11 с.
4. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes / B.M. Cheung, I.J. Lauder, C.P. Lau, C.R. Kumana // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – №57. – P. 640–651.
5. Ruggieri S. Separation of the methyl esters of fatty acids by thin layer chromatography // Nature. – 1962. – Vol. 193. – P. 1282–1283.

Рецензенты:

Гринштейн Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Красноярск;

Шнайдер Н.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Красноярск;

Жестовская С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением ультразвуковой диагностики краевой клинической больницы №1, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 19.08.2011.