

УДК 615.22:616.12-005.4-055.1

## ДОЗАЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

<sup>1</sup>Дыгай А.М., <sup>2</sup>Котловский М.Ю., <sup>2</sup>Кириченко Д.А., <sup>3</sup>Якимович И.Ю.,  
<sup>2</sup>Терешина Д.С., <sup>2</sup>Котловский Ю.В.

<sup>1</sup>ГУ «НИИ фармакологии» ТНЦ СО РАМН, Томск;

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет»,  
Красноярск, e-mail: astheno@mail.ru;

<sup>3</sup>ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск,

У мужчин (39 человек), больных хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС), принимавших в течение двух месяцев симвастатин в дозах 40 мг/сутки (19 человек) и 80 мг/сутки (20 человек), методом газожидкостной хроматографии проведено исследование спектра жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов. Независимо от дозы выявлено перераспределение ЖК в результате увеличения суммарных уровней насыщенных (НасЖК) при дефиците ненасыщенных (НЖК), что может свидетельствовать о патологии их транспорта в клетку. Наблюдалось снижение ЖК – субстратов мембран, ЖК – субстратов триглицеролов (ТГЛ), витамина F, рост уровня мононенасыщенных (МНЖК), которые входили в состав ЖК – энергетических субстратов клетки. У пациентов после приема симвастатина в дозе 40 мг/сутки обнаружено снижение суммарного уровня ω3 и ω6 ЖК. При 80 мг/сутки, кроме уменьшения уровня ω6 ЖК, обнаружен более выраженный положительный эффект, связанный с отсутствием изменений ω3ЖК, уменьшением суммарного уровня ω9 ЖК – предшественников эйкозаноидов с провоспалительным эффектом и пальмитиновой (C16:0) ЖК, избыточное содержание которой участвует в развитии атеросклероза. Полученные исследования липидного спектра подтверждают гипополипидемическое действие симвастатина, однако в целях корректирующей терапии требует совместного применения статинов и препаратов, содержащих незаменимые ЖК.

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

## DOSE-DEPENDENT EFFECT OF SIMVASTATIN ON FATTY ACID CONTENT MEMBRANES OF ERYTHROCYTE IN MALE PATIENTS WITH CHRONIC FORM OF CORONARY HEART DISEASE

<sup>1</sup>Dygai A.M., <sup>2</sup>Kotlovsky M.Y., <sup>2</sup>Kirichenko D.A., <sup>3</sup>Yakimovich I.Y.,  
<sup>2</sup>Tereshina D.S., <sup>2</sup>Kotlovsky Y.V.

<sup>1</sup>Research Institute of Pharmacology, Tomsk, Russian Federation, Tomsk;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: astheno@mail.ru;

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

We used gas-liquid chromatography for analysis of fatty acids (FA) in membranes of erythrocytes of men (39 people) with chronic coronary heart disease (CHD) who took over two months of simvastatin in doses of 40 mg / day (19 people) and 80 mg/day (20 people). Redistribution of FA were identified as a result of increasing a saturated FA (SFA) and found deficit of unsaturated FA (UFA) regardless of the dose. Which may indicate a pathology FA transport in the cells. A decrease in FA – substrates of membranes, FA – substrates of triglycerides (TG), vitamin F, increase in monounsaturated (MUFA), which were part of the FA – energy substrates of the cells. In patients after receiving simvastatin 40 mg / day found to decrease the total level of ω3 and ω6 FA. At 80 mg/day, except for reducing the level of ω6 FA detected more pronounced positive effect due to the absence of changes ω3 FA, reducing the total level ω9 FA – eicosanoid precursors to proinflammatory effect and palmitic (C16: 0) FA, excessive content of which is involved in the development of atherosclerosis. Received research support the lipid hypolipidemic effect of simvastatin, however, for corrective therapy requires joint use of statins and drugs containing essential FA.

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

Эффективность и безопасность липидоснижающей терапии симвастатином подтверждены во многих исследованиях, ставших основой доказательной базы для всей группы статинов [9]. Согласно одному из них, при сравнении двух стратегий лечения разными дозами препарата – 40 и 80 мг/сутки, «агрессивное» лечение приводило к более выраженному снижению риска основных сердечно-сосудистых событий без признаков осложнений [11].

Влияние статинов на уровень жирных кислот (ЖК) представляет теоретический

и практический интерес, так как имеются работы, показывающие наличие положительного терапевтического эффекта статинов при совместном использовании с препаратами, содержащими ненасыщенные жирные (НЖК) [4]. Содержание ЖК в мембранах эритроцитов наиболее объективно отражает глубину и долговременные изменения в мембранах клеток организма [12], поэтому данное исследование направлено на изучение изменения жирно-кислотного состава в данном объекте.

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ эффективности влияния

разных доз симвастатина (40 и 80 мг/сутки) на спектр ЖК эритроцитов у мужчин, больных хронической формой ИБС.

### Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 39 пациентов мужского пола, больных хронической формой ИБС, в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст  $55,45 \pm 0,92$  лет). Критериями исключения для данной группы являлись инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, перенесенные менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов, тяжелые нарушения функции печени, почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения, злоупотребление алкоголем, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В зависимости от получаемой дозировки препарата больные были поделены на группы. Первая группа в количестве 19 пациентов получала холестеролпонижающий препарат «Симвагексал» с действующим веществом симвастатин в дозировке 40 мг/сутки. Вторую группу составили больные ИБС, которым назначали данный препарат в дозировке 80 мг/сутки. Срок лечения составил 2 месяца. С целью предупреждения возникновения осложнений через 1 месяц регулярного приема препарата осуществляли контроль над соблюдением рекомендаций, проводили развернутый и биохимический анализ крови.

Липидный спектр сыворотки крови, включающий такие показатели, как липопротеины высокой (ЛПВП), триацилглицеролы (ТГЛ), общий холестерол (ОХ), определяли автоматически, гомогенным энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом анализаторе «Star Fax 1904+» (США). Содержание липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формулам Фридвальда. Расчет коэффициента атерогенности (КА) производили по формуле А.Н. Климова [5].

Исследование жирно-кислотного состава эритроцитов крови проводились после 12-часового голодания. Эфиры ЖК получали непосредственно в гомогенизированных эритроцитах с использованием хлористого ацетила по методу Ланкина [6], с некоторыми модификациями. Разделение ЖК проводили на капиллярной колонке «Omega wax 250», 30 м, 0,25 мм, 0,25 мкм (США).

Метилвые эфиры ЖК липидов эритроцитов очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах размером  $5 \times 20$  см, толщиной силикагеля 250 мкм и диаметром гранул 25 мкм (средний диаметр пор 60 Å) (Fluka, США) по методу Ruggieri [13].

Определение эфиров ЖК проводили на хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США) при введении 1 мкл пробы. Идентификация ЖК проводилась по времени выхода стандартов ЖК, а также по масс-спектрометрии электронных облаков с использованием библиотеки масс-спектрометрических отпечатков. Содержание отдельных ЖК выражали в процентах от общей суммы жирно-кислотного состава эритроцитов.

Исследовали суммарные уровни НасЖК, НЖК, включающие семейства  $\omega 3$ ,  $\omega 6$ , их отношение, а также семейства  $\omega 7$  и  $\omega 9$  ЖК. В сумму мононенасыщенных ЖК (МНЖК) входили заменимые ЖК, такие как C16:1  $\omega 7$ , C18:1  $\omega 9$ , C18:1  $\omega 7$ , C20:1  $\omega 9$ , C22:1  $\omega 9$ ,

C24:1  $\omega 9$  ЖК. В качестве интегрального показателя, указывающего на перераспределение ЖК состава, использовался индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как отношение процентного содержания НЖК к НасЖК, умноженное на 100. Содержание в клетках витамина F вычисляли как сумму незаменимых для организма ЖК, включающую C18:2  $\omega 6$ , C18:3  $\omega 3$ , C20:4  $\omega 6$ , C20:5  $\omega 3$ , C22:6  $\omega 3$  ЖК [2].

Содержание ЖК входящих в состав ТГЛ рассчитывали как сумму C16:0, C18:1  $\omega 9$ , C18:2  $\omega 6$ , C18:3  $\omega 3$  ЖК. В качестве субстратов мембран эритроцитов использовали процентное содержание НЖК с 2-мя и более двойными связями к общему содержанию ЖК, тогда как энергетический субстрат клеток состоял из суммы НасЖК и МНЖК [3, 10].

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. Достоверность различий для парных выборок определяли по параметрическому t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждения

Исследование липидного спектра крови у мужчин с хронической формой ИБС при получении симвастатина независимо от дозировки показало снижение ОХ, ЛПНП и КА. Прием препарата в дозе 40 мг/сутки приводил к снижению ЛПВП, тогда как при увеличенной дозе симвагексала наблюдался более выраженный положительный эффект, который заключался в дополнительном уменьшении ЛПОНП и ТГЛ (табл. 1).

Исследование содержания НЖК в мембранах эритроцитов этих же больных после приема симвастатина в дозировке 40 мг/сутки показывало снижение цервоновой (C22:6)  $\omega 3$  ЖК, влиявшее на уменьшение суммарного уровня  $\omega 3$  ЖК (табл. 2).

При использовании обеих дозировок препарата наблюдалось повышение дигомо-γ-линолевой (C20:2)  $\omega 6$  ЖК, снижение линолевой (C18:2)  $\omega 6$  ЖК. Содержание арахидоновой (C20:4)  $\omega 6$  ЖК уменьшалось только при дозе 40 мг/сутки. Данные изменения сказались на уменьшении суммарного уровня  $\omega 6$  НЖК.

В обеих группах после терапии симвастатином олеиновая (C18:1)  $\omega 9$  ЖК снижалась, однако только при дозировке 80 мг/сутки на фоне увеличения гондоиновой (C20:1)  $\omega 9$  НЖК наблюдалось уменьшение суммы  $\omega 9$  НЖК.

Независимо от дозы симвастатина снижалось процентное содержание НЖК, участвующих в построении клеточных мембран (НЖК – субстраты мембран эритроцитов) [3]. Также уменьшалось содержание незаменимых НЖК (витамин F) [2]. Напротив, содержание заменимых МНЖК увеличивалось.

Таблица 1

Содержание липидов сыворотки крови у мужчин, больных хронической формой ИБС, до и после приема симвастатина ( $M \pm m$ )

Липидный спектр крови	Содержание липидов в сыворотке крови (мм/л)			
	до лечения	после лечения в дозе 40 мг/сутки	до лечения	после лечения в дозе 80 мг/сутки
	$n = 19$		$n = 20$	
ТГЛ	1,33 ± 0,14	1,36 ± 0,19	1,61 ± 0,10	1,31 ± 0,11*
ОХ	4,95 ± 0,20	3,87 ± 0,17***	5,38 ± 0,20	3,79 ± 0,15***
ЛПВП	1,57 ± 0,11	1,33 ± 0,09*	1,29 ± 0,07	1,30 ± 0,08
ЛПНП	2,77 ± 0,20	1,89 ± 0,16***	3,35 ± 0,22	2,06 ± 0,30***
ЛПОНП	0,60 ± 0,06	0,64 ± 0,08	0,74 ± 0,05	0,60 ± 0,05**
КА	3,95 ± 0,20	2,87 ± 0,17***	4,55 ± 0,26	2,73 ± 0,14***

Пр и м е ч а н и е. Здесь и далее  $n$  – количество пациентов;  $M$  – среднее значение;  $m$  – ошибка среднего; звездочкой обозначен уровень значимости различий показателей между группами наблюдения до и после лечения \*\*\* –  $p \leq 0,001$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \* –  $p \leq 0,05$ ; КА-коэффициент атерогенности в у.е.

Таблица 2

Содержание ненасыщенных жирных кислот в эритроцитах у мужчин, больных хронической формой ИБС, до и после приема симвастатина в дозировках 40 и 80 мг/сутки ( $M \pm m$ )

Систематическое название и шифр ЖК		Содержание жирных кислот в эритроцитах, %			
		до лечения	после лечения в дозе 40 мг/сутки	до лечения	после лечения в дозе 80 мг/сутки
		$n = 18$		$n = 20$	
ω3	Тимнодовая С20:5 (5, 8, 11, 14, 17)	0,87 ± 0,12	0,94 ± 0,15	0,85 ± 0,13	0,73 ± 0,09
	Цервоновая С22:6 (4, 7, 10, 13, 16, 19)	8,04 ± 0,51	6,47 ± 0,23**	6,81 ± 0,38	6,56 ± 0,40
	Сумма ω3 ЖК	8,93 ± 0,57	7,43 ± 0,34*	7,67 ± 0,49	7,32 ± 0,46
ω6	Линолевая С18:2 (9, 12)	10,00 ± 0,38	8,24 ± 0,38**	10,39 ± 0,28	8,20 ± 0,35***
	Дигомо- γ-линолевая С20:2 (11, 14)	0,31 ± 0,03	0,44 ± 0,05*	0,33 ± 0,03	0,44 ± 0,03***
	Дигомо- γ-линоленовая С20:3 (8, 11, 14)	1,64 ± 0,11	1,44 ± 0,11	1,46 ± 0,10	1,47 ± 0,09
	Арахидоновая С20:4 (5, 8, 11, 14)	15,12 ± 0,42	14,23 ± 0,44*	15,19 ± 0,48	14,44 ± 0,38
Сумма ω6 НЖК		27,06 ± 0,38	24,36 ± 0,63**	27,37 ± 0,50	24,55 ± 0,61***
сумма ω3/сумма ω6		33,12 ± 2,16	31,12 ± 1,94	28,26 ± 1,84	30,59 ± 2,31
ω7	Пальмитолеиновая С16:1 (9)	0,07 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,01
	Вакценовая С18:1 (11)	1,23 ± 0,09	1,18 ± 0,06	1,05 ± 0,07	1,18 ± 0,05
	Сумма ω7 НЖК	1,30 ± 0,10	1,28 ± 0,06	1,12 ± 0,08	1,28 ± 0,05
ω9	Олеиновая С18:1 (9)	11,10 ± 0,26	10,30 ± 0,31*	11,16 ± 0,23	10,17 ± 0,30**
	Гондоиновая С20:1 (11)	0,25 ± 0,04	0,33 ± 0,08	0,19 ± 0,03	0,27 ± 0,01*
Сумма ω9 ЖК		11,35 ± 0,25	10,64 ± 0,32	11,35 ± 0,23	10,44 ± 0,30*
Сумма НЖК		57,62 ± 0,62	53,75 ± 0,53***	56,29 ± 0,64	53,04 ± 0,56***
Сумма МНЖК		17,80 ± 0,49	19,39 ± 0,31**	17,74 ± 1,40	18,65 ± 0,38*
ЖК – субстраты мембран эритроцитов		39,33 ± 0,68	34,35 ± 0,62***	38,13 ± 0,68	34,50 ± 0,56***
ЖК-субстраты витамина F		34,04 ± 2,71	29,89 ± 2,50***	33,18 ± 0,63	30,06 ± 0,51*

**Таблица 3**

Систематическое название, шифр и семейство ЖК	Содержание жирных кислот в эритроцитах, %			
	до лечения	после лечения в дозе 40 мг/сутки	до лечения	после лечения дозе 80 мг/сутки
	n = 18		n = 20	
Миристиновая С14:0	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,01**	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01
Пентадекановая С15:0	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01
Пальмитиновая С16:0	13,70 ± 0,66	12,59 ± 0,65	14,55 ± 0,44	12,31 ± 0,56**
Маргариновая С17:0	0,21 ± 0,02	0,26 ± 0,01 *	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,01
Стеариновая С18:0	19,95 ± 0,44	19,95 ± 0,35	20,95 ± 0,39	21,16 ± 0,35
Арахидиновая С20:0	0,37 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,41 ± 0,02***
Бегеновая С22:0	1,79 ± 0,12	2,10 ± 0,16	1,71 ± 0,14	2,07 ± 0,09
Лигноцеридовая С24:0	6,55 ± 0,40	8,84 ± 0,68**	6,03 ± 0,26	8,86 ± 0,62 ***
Гексаказановая С26:0	0,45 ± 0,09	0,78 ± 0,10*	0,49 ± 0,08	0,82 ± 0,08**

Специфичность воздействия разных доз препарата проявилась в качественном изменении процентного содержания НасЖК. Так, при дозировке симвастатина 40 мг/сут-

ки повышался уровень миристиновой и маргариновой ЖК, тогда как при 80 мг/сутки увеличивалось содержание арахидиновой ЖК и снижалось – пальмитиновой ЖК (табл. 4).

**Таблица 4**

Содержание насыщенных жирных кислот в эритроцитах у мужчин, больных хронической формой ИБС, до и после приема симвастатина в дозировках 40 и 80 мг/сутки (M ± m)

Сумма НасЖК	43,60 ± 0,59	46,28 ± 0,54**	44,80 ± 0,62	46,96 ± 0,56 **
ИН	132,89 ± 3,28	116,66 ± 2,55***	126,54 ± 3,33	113,51 ± 2,58 **
ЖК-субстраты ТГЛ	34,80 ± 1,13	31,16 ± 1,17*	35,99 ± 0,66	30,76 ± 0,98***
ЖК-энергетические субстраты	61,87 ± 0,68	65,50 ± 0,56***	60,67 ± 0,68	65,65 ± 0,63***

Наблюдалось увеличение лигноцеридовой (С24:0) и гексаказановой (С26:0) ЖК в обеих группах. Таким образом, независимо от дозировки симвастатина, рост процентного содержания отдельных НасЖК приводил к увеличению их суммы, что на фоне снижения суммарного содержания НЖК давало уменьшение ИН. Снижалось процентное содержание ЖК, входящих в состав ТГЛ. Отмечалось увеличение процентного содержания ЖК, которые в сумме относятся к основным энергетическим субстратам клетки [10].

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии двухмесячной терапии симвастатином на липидный профиль крови, характеризующийся снижением ОХ, ЛПНП и КА. Данные изменения не зависели от дозировки препарата. Более выраженный эффект наблюдался при увеличенной дозе симвастатина до 80 мг, который заключался в дополнительном снижении ЛПОНП и ТЛГ.

В зависимости от дозы препарата происходило качественное перераспределение как отдельных, так и суммарных уровней ЖК в эритроцитах. При дозировке пре-

парата 40 мг/сутки отмечалось снижение общего уровня ω3 ЖК за счет цервоновой ЖК, в то время как дозировка 80 мг/сутки приводила к уменьшению суммы ω9 за счет олеиновой ЖК. Известно, что недостаток в клетках ω3 ЖК приводит к изменению физико-химических свойств плазматических мембран, нарушению функционирования рецепторов и транспортных систем в клетке [8]. Данные изменения требуют коррегирующей терапии при совместном назначением статинов и препаратов, содержащих как ω3 ЖК, так ω6 ЖК, дефицит которых наблюдался независимо от установленной дозировки.

При лечении симвастатином 80 мг/сутки выявлено снижение суммарного уровня ω9 ЖК в результате уменьшения олеиновой ω9 ЖК. Известно, что данная ЖК является предшественником синтеза ω9-простагландинов с сильным провоспалительным эффектом. Простаглицлины данного семейства активируют сокращение гладкомышечных клеток сосудов и повышают артериальное давление, тогда как тромбоксаны – агрегацию тромбоцитов [7].

Кроме того, выявлено снижение ЖК, содержащихся в ТЛГ, таких как пальмитиновая, олеиновая, линолевая и линоле-

новая ЖК [10]. Необходимо отметить, что при 80 мг/сутки эффект симвастатина сказался на снижении уровня ЛПОНП и соответственно на содержание ТЛГ в составе данной фракции. Кроме того, снижение процентного содержания пальмитиновой ЖК связано с положительным эффектом лечения, поскольку избыточное содержание таковой в составе ЛПНП крови играет важную роль в формировании атеросклеротических бляшек [10].

Известно, что лигноцеринавая ЖК является гидрокси-производной цереброновой и нервоновой ЖК, входящих в состав гликофинголипидов клеточных мембран различных тканей [1], однако влияние статинов на таковую остается наименее изученным. Возможно, увеличение в содержании лигноцеринавой ЖК при дозировках симвастатина 40 и 80 мг может отразиться на функции сфинголипидов в составе плазматических мембран клеток, ответственных за выполнение функций антигенов, групповых свойств крови, рецепторов, участвующих в регуляции адгезии клеток, роста, размножения клеток и иммунологических процессах. Кроме этого, накопление НасЖК обеспечивает более жесткую структуру клеточных мембран, нарушая работу ферментов и белково-транспортных систем. Данные изменения подтверждаются снижением индекса ненасыщенности, изменение которого указывало на повышение доли НЖК при дефиците ННЖК в мембранах эритроцитов.

Независимо от дозировки в той или иной степени можно сказать, что симвастатин создает условия для усиленного депонирования субстратов энергии [10] – НасЖК и МНЖК, с одной стороны, и уменьшение уровня НЖК – субстратов для структуризации мембран и витамина F – с другой.

#### Список литературы

1. Биохимия человека: учебник Т.1 / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэл. – М.: Мир, 1993. – 384 с.
2. Витамин F [Электронный ресурс] / Фармацевтическая компания «Фармстандарт», 2012. www.vitamini.ru.
3. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Функции полиненасыщенных жирных кислот в организме // Медицинская Газета «Здоровье Украины». – 2004. – № 95. – <http://health-ua.com/articles/716.html>.
4. Карпов Ю.А. Препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Обзоры клинической кардиологии. – 2007. – № 11. – С. 50–59.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
6. 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.
7. Роль системы цитохрома Р-450 в метаболизме полиненасыщенных жирных кислот. Биологическое действие метаболитов / В.Е. Небольсин, В.В. Кржечковская, Г.А. Желтухина, Р.П. Евстегнеева // Успехи совр. биологии. – 1999. – Т. 119. – С.70–83.
8. Состав неэтерифицированных жирных кислот у больных с метаболическим синдромом / Т.П. Новгородцева, Е.М. Иванов, М.В. Антонюк и др. // Клинич. лаб. диагностика: научно-практический журнал. – 2008. – № 10. – С. 38–40.
9. Сусеков А.В. Симвастатин в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность // Медицинская Газета «Здоровье Украины». Тематич. номер. Лютый. – 2012. – С. 26–27.
10. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 2. – С. 48–57.
11. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet. – 2004. – Mar 6. – Vol. 363 (9411). – P. 757–767.
12. Ebaugh F.G.Jr., Emerson C.P., Ross J.F. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo // J. Clin. Invest. – 1953. – Vol. 32. – P. 1260–1276.
13. Ruggieri S. Separation of the methyl esters of fatty acids by thin layer chromatography // Nature. – 1962. – Vol. 193. – P. 1282–1283.

#### References

1. Biohimija cheloveka: uchebnik T.1/R. Marri, D. Grenner, P. Mejes, V. Rodujel. M.: Mir, 1993. 384 p.
2. Vitamin F [Elektronnyj resurs] / Farmaceuticheskaja kompanija «Farmstandart», 2012. www.vitamini.ru.
3. Kazimirko V.K., Mal'cev V.I. Funkcii polinenasyshennyh zhirnyh kislot v organizme // Medicinskaja Gazeta «Zdorov'e Ukrainy». 2004. no. 95. <http://health-ua.com/articles/716.html>.
4. Karpov Ju.A. Preparaty omega-3 polinenasyshennyh zhirnyh kislot kak sredstvo profilaktiki serdechno-sosudistyh oslozhenij // Obzory klinicheskoy kardiologii. 2007. no. 11. pp. 50–59.
5. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Obmen lipidov, lipoproteidov i ego narushenija. SPb.: Piter Kom, 1999. 512 p.
6. Lankin V.Z., Sadovnikova I.P. Prostoj kolichestvennyj metod prjamoj perejeterifikacii vysshih zhirnyh kislot v biologicheskikh obrazcah // Voprosy med. Himii. 1971. T.17. no. 3. pp. 331–334.
7. Nebol'sin V.E., Krzhechkovskaja V.V., Zheltuhina G.A., Evstegneeva R.P. Rol' sistemy citohroma R-450 v metabolizme polinenasyshennyh zhirnyh kislot. Biologicheskoe dejstvie metabolitov // Uspehi sovr. biologii. 1999. T. 119. pp. 70–83.
8. Novgorodceva T.P., Ivanov E.M., Antonjuk M.V. i dr. Sostav nejeterificirovannyh zhirnyh kislot u bol'nyh s metabolicheskim sindromom // Klinich. lab. diagnostika: nauchno-prakticheskij zhurnal. 2008. no. 10. pp. 38–40.
9. Susekov A.V. Simvastatin v klinicheskoy praktike: fokus na jeffektivnost' i bezopasnost' // Medicinskaja Gazeta «Zdorov'e Ukrainy». Tematich.nomer. Ljutij 2012. pp. 26–27.
10. Titov V.N. Vysokoe soderzhanie pal'mitinoj zhirnoj kisloty v pishhe – osnovnaja prichina povyshenija urovnya holesterina lipoproteinov nizkoj plotnosti i ateromatoza intimy arterij // Ateroskleroz i dislipidemii. 2013. no. 2. pp. 48–57.
11. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet. 2004. Mar 6. Vol. 363 (9411). pp. 757–767.
12. Ebaugh F.G. Jr., Emerson C.P., Ross J.F. The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo // J. Clin. Invest. 1953. Vol. 32. pp. 1260–1276.
13. Ruggieri S. Separation of the methyl esters of fatty acids by thin layer chromatography // Nature. 1962. Vol. 193. pp. 1282–1283.

#### Рецензенты:

Гринштейн Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ГОУ ВПО «Красноярский медицинский университет им. проф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск;

Смирнова О.В., д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 08.05.2013.