

УДК 615.015.13:615.036.8

*М.Ю. Котловский¹, А.М. Дыгай¹, О.Ю. Трифонова¹, В.В. Жданов¹,
В.В. Удут¹, А.А. Чуринов¹, И.Ю. Якимович², В.Н. Титов³,
Е.В. Краснов², Л.Ю. Котловская²*

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА СОДЕРЖАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ПЕЧЕНИ И МИОКАРДА КРЫС ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНОВОЙ ДИЕТЕ

¹НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Российская Федерация;

²Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Российская Федерация;

³Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

*M. Yu. Kotlovsky¹, A.M. Dygai¹, O. Yu. Trifonova¹, V.V. Zhdanov¹,
V.V. Udut¹, A.A. Churin¹, I. Yu. Yakimovich², V.N. Titov³,
E.V. Krasnov², L. Yu. Kotlovskaya²*

THE INFLUENCE OF THERAPY FOR SECONDARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE ON FATTY ACID CONTENT OF BLOOD SERUM, LIVER T AND MYOCARDIUM OF RATS UNDER HYPERHOLESTEROL DIET

¹Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russian Federation;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

³National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Резюме. Цель исследования. Изучить влияние минимальной терапевтической дозы статина и механизмы индуцированного изменения количественных и качественных характеристик липопротеидов (ЛП), жирных кислот (ЖК), холестерина плазмы, печени и миокарда при вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС). **Методы.** Использовались самцы крыс (Wistar), получавшие холестерин, симвастатин (0,1 мг/сутки) и другие препараты. ЛП крови определяли на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (США). На хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США) исследовали содержание ЖК и холестерина. **Результаты.** Симвастатин перераспределил ЖК и холестерин в плазме и тканях. Преобладало их поглощение в составе ЛП гепатоцитами. Значение ЖК (плазма крови, миокард) изменилось преимущественно благодаря ненасыщенным жирным кислотам (НЖК). Поглощение полиненасыщенных (ПНЖК), мононенасыщенных (МНЖК) и насыщенных (НасЖК) ЖК, преобладало над их эндогенным образованием. При этом образование ПНЖК, НасЖК увеличилось, а МНЖК — понизилось. Синтез МНЖК уступал таковому НасЖК, что снижало нейтрализацию патологического действия пальмитиновой (С16:0) НасЖК. Соотношение $\omega 3/\omega 6$ ПНЖК в плазме

Abstract. Objective. To examine the impact of the minimum therapeutic dose of the statin and the mechanisms of the induced changes in the quantitative and qualitative characteristics of lipoprotein (LP), fatty acids (FA), cholesterol of blood serum, liver and myocardium in secondary prevention of coronary heart disease (CHD). **Methods.** Male rats (Wistar) got cholesterol, simvastatin (0.1 mg/day) and other drugs. PL of blood serum was determined by the analyzer COBAS INTEGRA 400 plus (USA). The contents of the FA and cholesterol were investigated by chromatography-mass-spectrometer (Agilent Technologies, USA). **Results.** Simvastatin redistributed FA and cholesterol in blood serum and tissues, by hepatocytes absorption in composition of LP. The value of FA (blood serum, myocardium) has been changed mainly due to unsaturated fatty acids (UFA). The absorption of polyunsaturated (PUFA), monounsaturated (MUFAS) and saturated (SFA) FA, prevailed over their endogenous formation. The formation of PUFA, SFA-increased, and MUFA has dropped. The synthesis of MUFA was inferior to that of SFA, which reduced the neutralization of the pathological action of palmitic (C16:0) SFA. The ratio $\omega 3/\omega 6$ PUFA in the blood serum changed in the direction of the $\omega 6$ PUFA, and C20:5/C20:4 in the direction of arachidonic

ме изменилось в сторону $\omega 6$ ПНЖК, а C20:5/C20:4 в сторону арахидиновой (C20:4) НЖК. Снижение НЖК в плазме и миокарде происходило преимущественно за счет МНЖК, вследствие чего понизилась антиоксидантная защита. Снизилось абсолютное значение суммы ЖК-энергетических субстратов (плазма, миокард) и изменился их качественный состав. В кардиомиоцитах сместилось соотношение образование/окисление C18:1(9) $\omega 9$ НЖК сторону β -окисления. Статин и комбинация бисопролола и ацетилсалициловой кислоты имели противоположную направленность эффектов на значение показателей, при более сильном влиянии последних. В то же время эффект препарата $\omega 3$ НЖК был однонаправлен влиянию статина (печень и миокард), но более слабым. **Заключение.** Симвастатин, в минимальной дозе, при положительном основном эффекте, продемонстрировал отрицательное влияние на метаболизм ЖК, что устранялось совместным со статином приемом бисопролола и ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: жирные кислоты, ишемическая болезнь сердца, симвастатин

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Котловский Михаил Юрьевич
m.u.kotlovskiy11443@mail.ru.

Дата поступления 27.12.2017

Образец цитирования:

М.Ю. Котловский, А.М. Дыгай, О.Ю. Трифонова, В.В. Жданов, В.В. Удут, А.А. Чурин, И.Ю. Якимович, В.Н. Титов, Е.В. Краснов, Л.Ю. Котловская. Влияние терапии при вторичной профилактике хронической формы ишемической болезни сердца на содержание жирных кислот плазмы крови, печени и миокарда крыс при гиперхолестериновой диете. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №1, с. 71–86, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-71-86

Введение

При вторичной профилактике ИБС свою высокую эффективность показали статины [1]. Часто имеет место назначение минимальной дозировки статинов, в то время как достижение целевых цифр ЛПП ассоциируется с использованием средних и высоких доз [2]. Известно, что статины оказывают влияние на ЖК, что обусловлено поглощением клетками ЛПП и влиянием на экспрессию десатураз и элонгаз. В свою очередь, ЖК, в силу своего биологического значения, играют важную роль в патогенезе сердечно-

(C20:4) UFA. The decrease UFA in blood serum and myocardium occurred, mostly due to the MUFA, resulting in a decreased antioxidant protection. There was a decrease in the absolute content of energy substrates in the blood serum and the myocardium of rats and changes in their qualitative composition. In cardiomyocytes the ratio of the formation/oxidation of C18:1(9) $\omega 9$ MUFA has been shifted in the direction of β -oxidation. The statin and the combination of bisoprolol and acetylsalicylic acid had the opposite direction of the effects on the value of the indicators, with a stronger influence of the last. At the same time the effect of the drug is $\omega 3$ UFA are one-directional influence of statin (liver and myocardium), but weaker. **Conclusion.** Simvastatin, minimal dose, with a positive main effect, demonstrated a negative effect upon the metabolism of fatty acids that were eliminated in conjunction with statin taking bisoprolol and acetylsalicylic acid.

Keywords: fatty acids, ischemic heart disease, simvastatin

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:
Mikhail Yu. Kotlovsky
m.u.kotlovskiy11443@mail.ru

Received 27.12.2017

For citation:

M.Yu. Kotlovsky, A.M. Dygai, O.Yu. Trifonova, V.V. Zhdanov, V.V. Udut, A.A. Churin, I.Yu. Yakimovich, V.N. Titov, E.V. Krasnov, L.Yu. Kotlovskya. The Influence of Therapy for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease on Fatty ACID Content of Blood Serum, Liver T and Myocardium of Rats under Hypercholesterol Diet. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 71–86. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-71-86 (In Russ)

сосудистых заболеваний [3]. Помимо нормализации спектра ЛПП и общего холестерина, наиважнейшим вопросом является оптимизация энергообеспечения кардиомиоцитов и профилактика тромбообразования, что достигается применением β -блокаторов [4] и дезагрегантов [5]. Для влияния на спектр ЖК используются лекарственные препараты, содержащие $\omega 3$ ПНЖК, обладающие самостоятельным протективным биологическим эффектом [6]. Однако взаимодействие статинов и перечисленных препаратов на сегодняшний день недостаточно изучено.

Цель исследования — изучить влияние минимальной дозы статинов и механизмы индуцированного изменения количественных и качественных характеристик липопротеидов, жирных кислот, холестерина плазмы крови, печени и миокарда при вторичной профилактике ИБС.

Материал и методы

Эксперимент проведен на самцах крыс линии Wistar в возрасте двух месяцев с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации по защите животных. В ходе эксперимента сформировали 5 групп по 20 животных в каждой. На протяжении 2 месяцев эксперимента крысы содержали в стандартных условиях вивария. Животные 1-й группы составили группу контроля. Крысам четырех групп в пищу был добавлен холестерин («Sigma», Германия) в дозе 2,5 г/100 г корма. В 3-й, 4-й и 5-й группах после 1 месяца эксперимента животные получали β -адреноблокатор (бисопролол «Конкор®») 0,02 мг/сутки и дезагрегант (ацетилсалициловая кислота «Кардиомагнил®») 0,2 мг/сутки). В 3-й и 4-й группах крысы получали симвастатин (0,1 мг/сутки). Доза препаратов рассчитывали на основе пересчета дозы, равной в конце эксперимента 20 мг/сутки (минимальная доза при вторичной профилактике ИБС) для пациента массой 80 кг. В 4-й и 5-й группах животным был добавлен препарат ω 3 ПНЖК (3,6 мг/сутки). Через 2 месяца эксперимента, после 12-часового голодания, проводили декапитацию в условиях ингаляционного наркоза фторотаном.

Спектр липопротеидов сыворотки крови, включающий такие показатели, как липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триацилглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС), определяли гомогенным энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (США). Содержание липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали.

На хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США) исследовали содержание метиловых эфиров ЖК и триметилсилиловых эфиров холестерина плазмы крови, печени и миокарда, колонка HP-5MS. В качестве интегрального показателя, указывающего на перераспределение ЖК состава, использовался индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как отношение процентного содержания НЖК к НасЖК умноженное на 100.

Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 18.0 for Windows. Нормальность распределения выборок была подтверждена методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Значимость межгрупповых отличий была установлена методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), после че-

го проводилось парное межгрупповое сравнение по *t*-критерию Стьюдента, с применением поправки Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. По результатам сравнения производилось ранжирование групп с последующим определением направления и силы воздействия каждого из препаратов.

Результаты и обсуждение

Симвастатин снизил общее содержание ЖК в плазме крови и миокарде крыс и повысил в печени (рис. 1). Влияние комбинации бисопролола и ацетилсалициловой кислоты в отношении как данного, так и большинства других показателей был противоположным статинов во всех тканях и более выраженным в печени и миокарде. Влияние препарата ω 3 ПНЖК было однонаправленным с симвастатином в печени и миокарде, но более слабым.

Избыточное накопление ЖК в тканях приводит к развитию липотоксичности, резистентности к инсулину, липоидозу и нарушению выполнения биологической функции органами [7]. Напротив, снижение содержания ЖК повышало контрактильную способность сердечной мышцы [8].

Симвастатин, помимо этого, понизил содержание холестерина в миокарде крыс и увеличил его содержание в печени (рис. 2).

Холестерин негативно изменяет метаболические процессы в печени, влияя на обмен липидов, синтез, ресинтез ЖК и образование ЛП. В то же время клетки тканей организма нуждаются в отведении избыточного холестерина. Для этого существует система его реверсивного переноса в печень, поскольку гепатоциты могут избавляться от его излишков путем его экскреции в составе желчи [3].

В плазме крови ЖК представлены в основном в виде этерифицированных ЖК, входящих в состав ЛП [9]. В связи с этим, установленное снижение ЖК и ХС было обусловлено поглощением печенью ЛПНП и ЛПОНП (рис. 3) и носило перераспределительный характер.

В то же время было установлено, что симвастатин усиливал катаболизм ЖК. Об этом свидетельствовало снижение массы тела крыс (рис. 4). Известно, что снижение массы тела приводит к снижению уровня инсулина в крови натошак и повышает чувствительность тканей к его действию [10], что было подтверждено в эксперименте снижением уровня глюкозы.

Исследование показало, что статины снизил уровень НЖК и НасЖК в плазме крови и миокарде крыс и повысил НасЖК в печени (рис. 5).

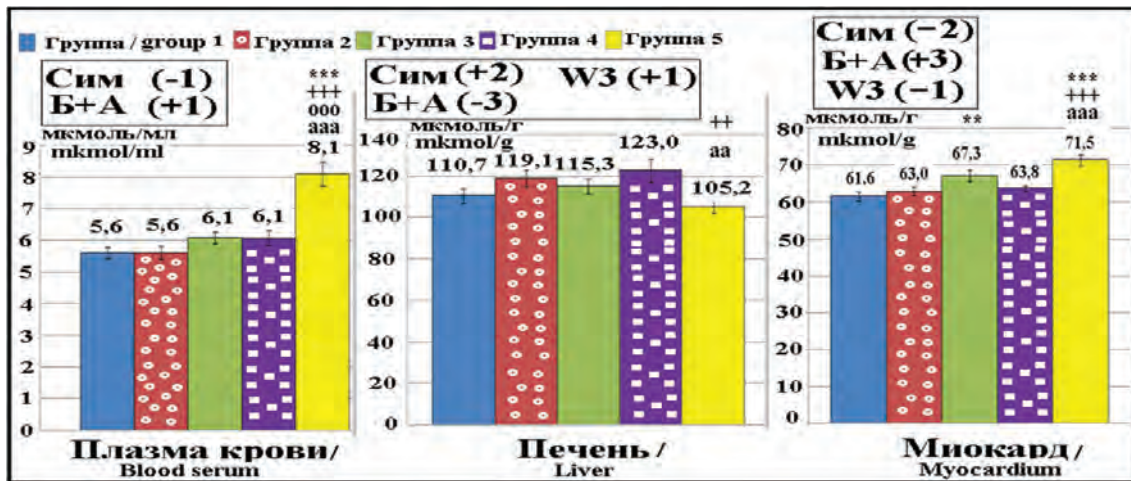


Рис. 1. Влияние терапии на суммарное содержание ЖК в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах

Примечание: здесь и далее представлены $M \pm m$, где M — среднееарифметическое значение показателя, m — значение стандартной ошибки среднего. Символами обозначена достоверность изменений между группами: * — отличия от контроля, + — отличия от группы 2, o — отличия от группы 3, a — отличия от группы 4, *** — $p \leq 0,001$, ** — $p \leq 0,01$. Сим — симвастатин, Б+А — бисопролол и ацетилсалициловая кислота, W3-препарат $\omega 3$ ПНЖК. Сим (-1), W3 (-1), Б+А (+1) — направление и сила эффектов препаратов, выраженная в у.е. и пропорциональна для других препаратов и их сочетаний в отношении конкретного показателя.

Fig. 1. The impact of therapy upon the total content of FA in blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

Note: here and below are $M \pm M$, where M is the average metric value, m — value standard error of the mean. Symbols indicated the reliability of the changes between groups: * - difference from control, + — differences from group 2, o — differences from group 3, a — differences from group 4, *** — $p \leq 0,001$, ** — $p \leq 0.01$. Сим — simvastatin, B+A — bisoprolol and acetylsalicylic acid, W3 - PUFA $\omega 3$ drug. Сим (-1), W3 (-1) B+A (+1) — the direction and strength of effects of drugs expressed in conditional unit and proportional for other drugs and their combinations in relation to a particular indicator.

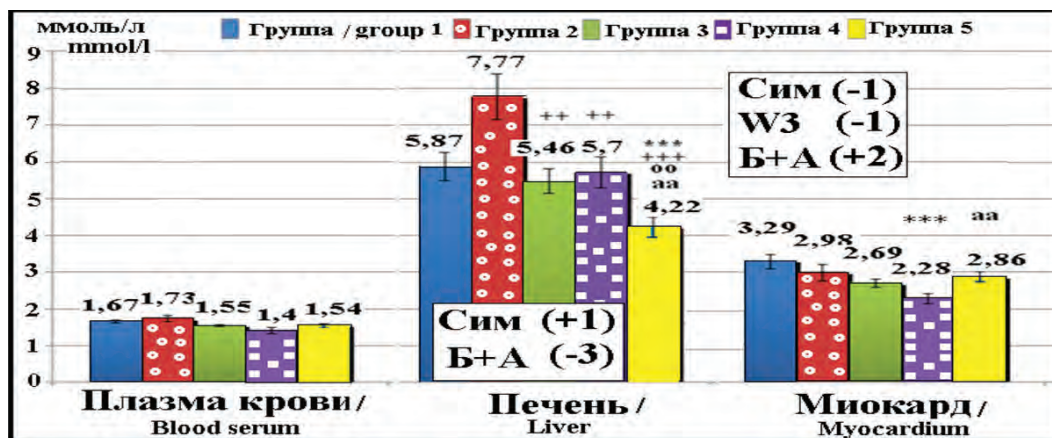


Рис. 2. Влияние терапии на содержание холестерина в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах

Fig. 2. The influence of treatment upon the cholesterol content in blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

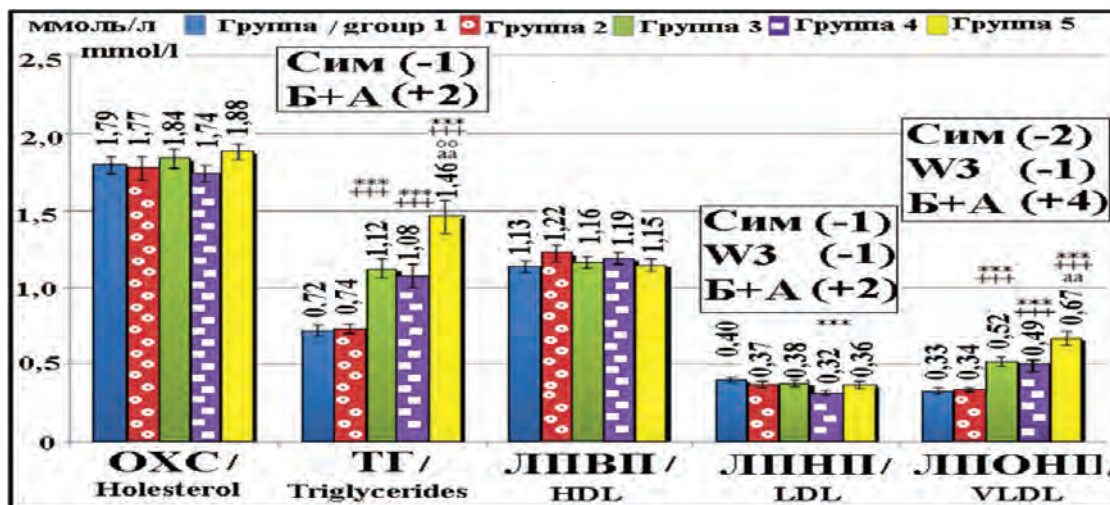


Рис. 3. Влияние терапии на спектр ЛП и ОХС в сыворотке крови крыс в исследуемых группах
 Fig. 3. The effect of the therapy upon the range of LP and cholesterol in blood serum of rats in the studied groups

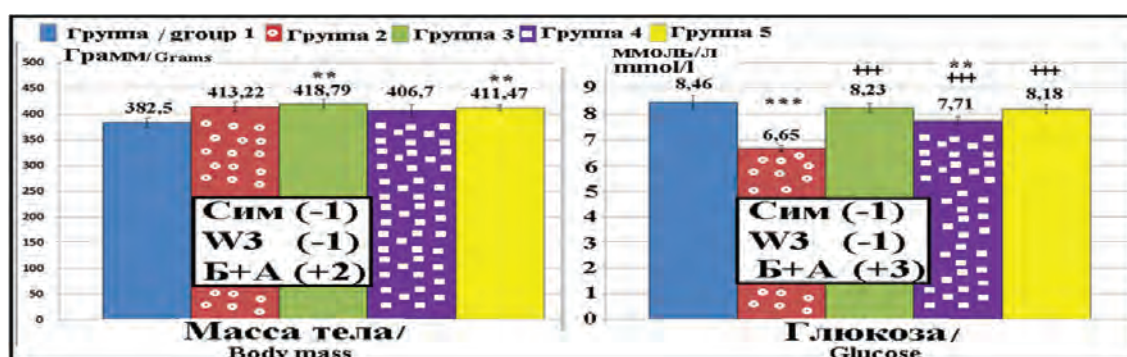


Рис. 4. Влияние терапии на массу тела крыс и содержание глюкозы плазмы крови в исследуемых группах
 Fig. 4. The influence of treatment upon the body mass of rats and the glucose content of blood serum in the studied groups

Данное снижение было непропорциональным и происходило преимущественно за счет НЖК (рис. 6). Известно, что снижение индекса ненасыщенности ЖК в плазме крови препятствует липазам провести физиологичный липолиз ЖК, сформировать и выставить на поверхность апоВ-100 лиганд в ЛП, что увеличивает срок их циркуляции [11], а в миокарде приводит к электрической нестабильности кардиомиоцитов и сопровождается нарушением функции автоматизма, возбудимости и сократимости [12].

Результаты влияния терапии на уровень моно- (МНЖК) и полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) представлены на рисунке 7. Изменение уровня НЖК, происходило за счет снижения статином МНЖК и ПНЖ в плазме крови и миокарде и повышения МНЖК печени. При этом симвастатин качественно изменил ЛП плазмы крови, субстраты энергии и мембран в тканях. Соотношение ПНЖК/МНЖК сместилось в сторону ПНЖК в плазме крови и миокарде и в сторону МНЖК в печени. Повышенное содержание ПНЖК в плазме крови является причиной усиления пероксидации в ЛПНП. При увеличении содержания МНЖК данные ЛП менее подвержены окислительной моди-

фикации и атаке со стороны клеток иммунной системы [9]. Во всех тканях статины сместили соотношение МНЖК/НасЖК в сторону НасЖК. ЛПОНП, переносящие ТГ и состоящее из МНЖК, более чувствительны к действию липаз, чем включающие НасЖК [13]. При этом основным аспектом предупреждения нарушения поглощения ЛПОНП является уменьшение содержания в них НасЖК за счет увеличения доли МНЖК [3].

Влияние терапии на содержание отдельных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК представлено на рисунке 8. Изменение содержания ПНЖК в плазме крови крыс было обусловлено понижающим эффектом симвастатина на содержание отдельных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК и значения их суммы. Препарат усилил суммарную активность системы $\Delta 5$ и $\Delta 6$ десатураз и элонгаз ЖК и эндогенное образование $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК, сместив соотношения C18:3/C20:5, C18:2/C20:4, и C20:3/C20:4 в сторону продуктов реакции тимнодовой (C20:5) и арахидоновой (C20:4) $\omega 6$ ПНЖК соответственно.

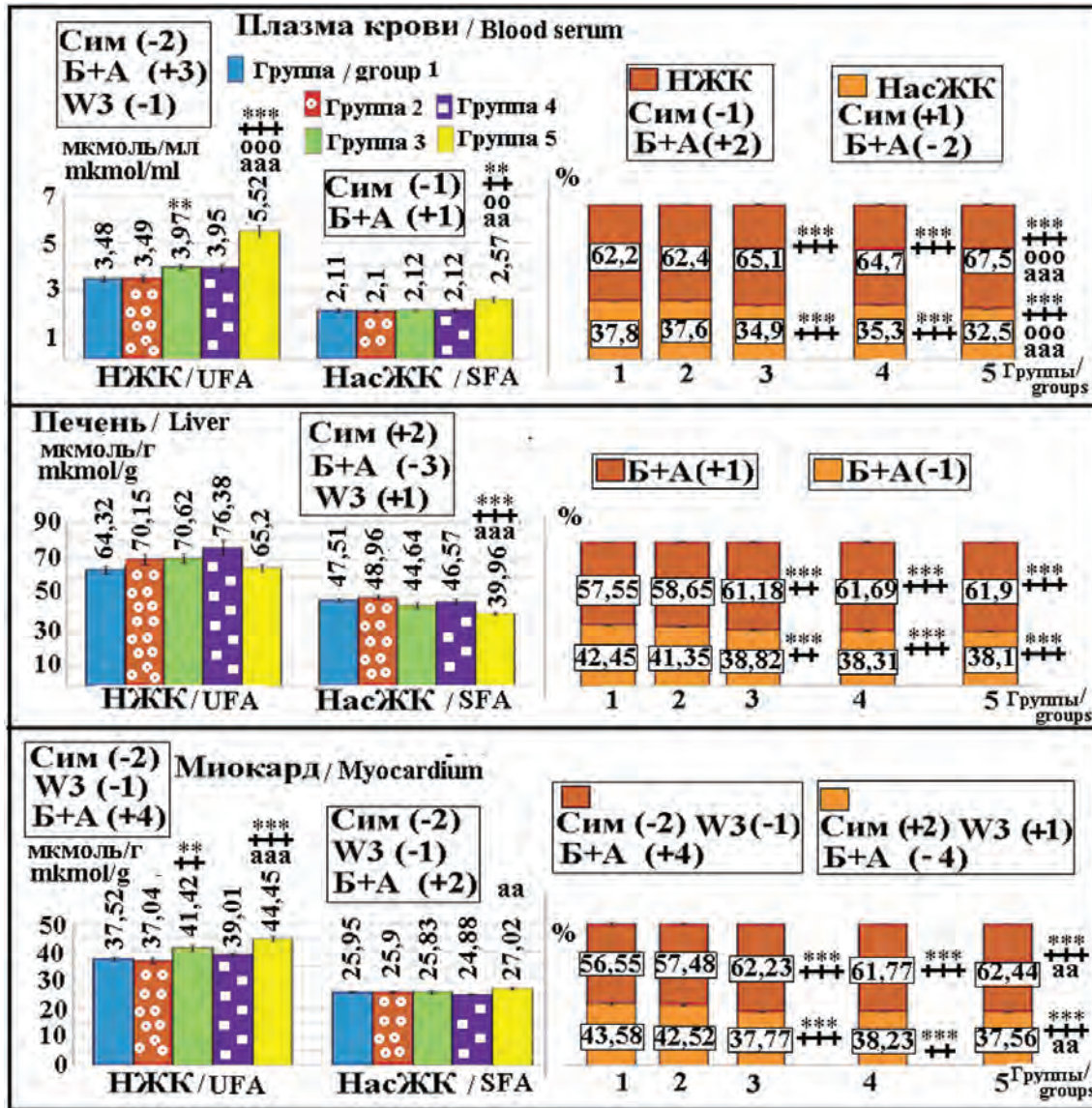


Рис. 5. Влияние терапии на содержание НЖК и НасЖК в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах
 Fig. 5. The influence of treatment upon the content of UFA and SFA in blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

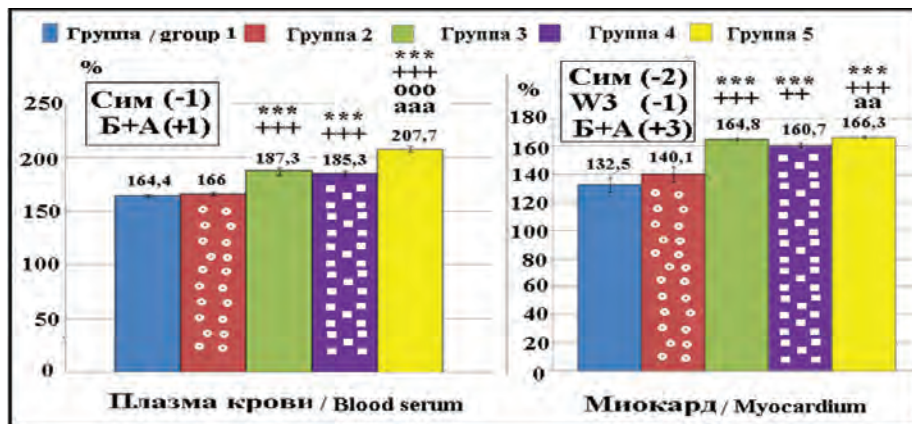


Рис. 6. Влияние терапии на значение индекса ненасыщенности плазмы крови и миокарда крыс в исследуемых группах
 Fig. 6. The influence of therapy on the index of unsaturation of blood serum and myocardium of rats in the studied groups

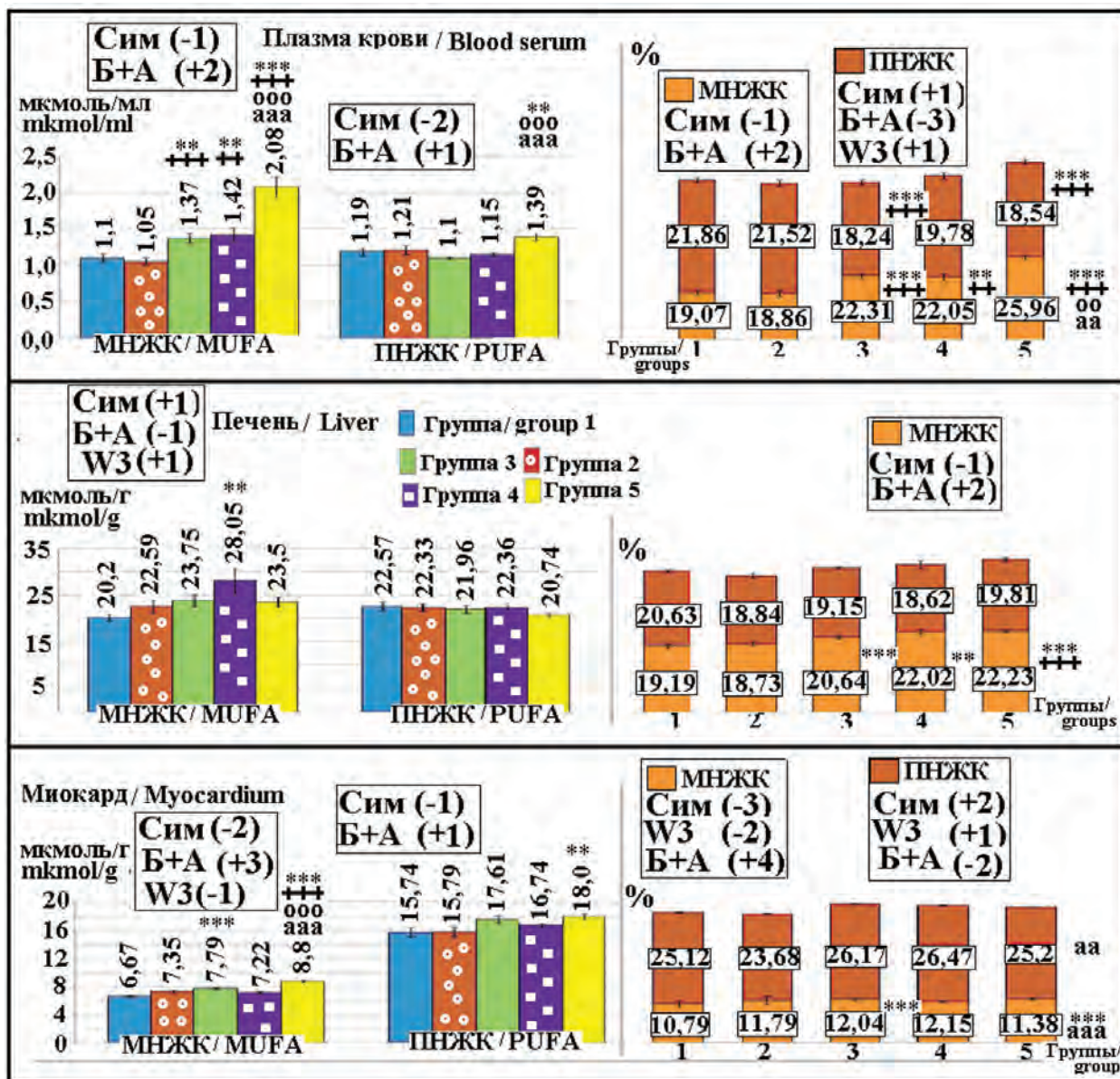


Рис. 7. Влияние терапии на содержание МНЖК и ПНЖК в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах

Fig. 7. The influence of treatment upon the content of MUFA and PUFA in blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

При нарастании инсулинрезистентности происходит ингибирование активности $\Delta 5$ и $\Delta 6$ десатуразы и эндогенного синтеза ПНЖК [3]. Статин сдвинул соотношение $\omega 3/\omega 6$ в сторону $\omega 6$ ПНЖК, а соотношение непосредственных субстратов синтеза эйкозаноидов ($C20:5/C20:4$) в сторону арахидоновой ($C20:4$) $\omega 6$ НЖК. Известно, что тимнодовая ($C20:5$) $\omega 3$ ПНЖК модулирует активность каскада арахидоновой ($C20:4$) НЖК. Уменьшение образования из арахидоновой ($C20:4$) $\omega 6$ НЖК тромбксана A_2 , а также снижение тромбоцит-активирующего фактора лежит в основе антитромбоцитарного действия данной $\omega 3$ ПНЖК [14].

Изменение содержания МНЖК в плазме крови крыс стало следствием снижения под воздействием статина уровня отдельных $\omega 7$ и $\omega 9$ ПНЖК и их сумм (рис. 9).

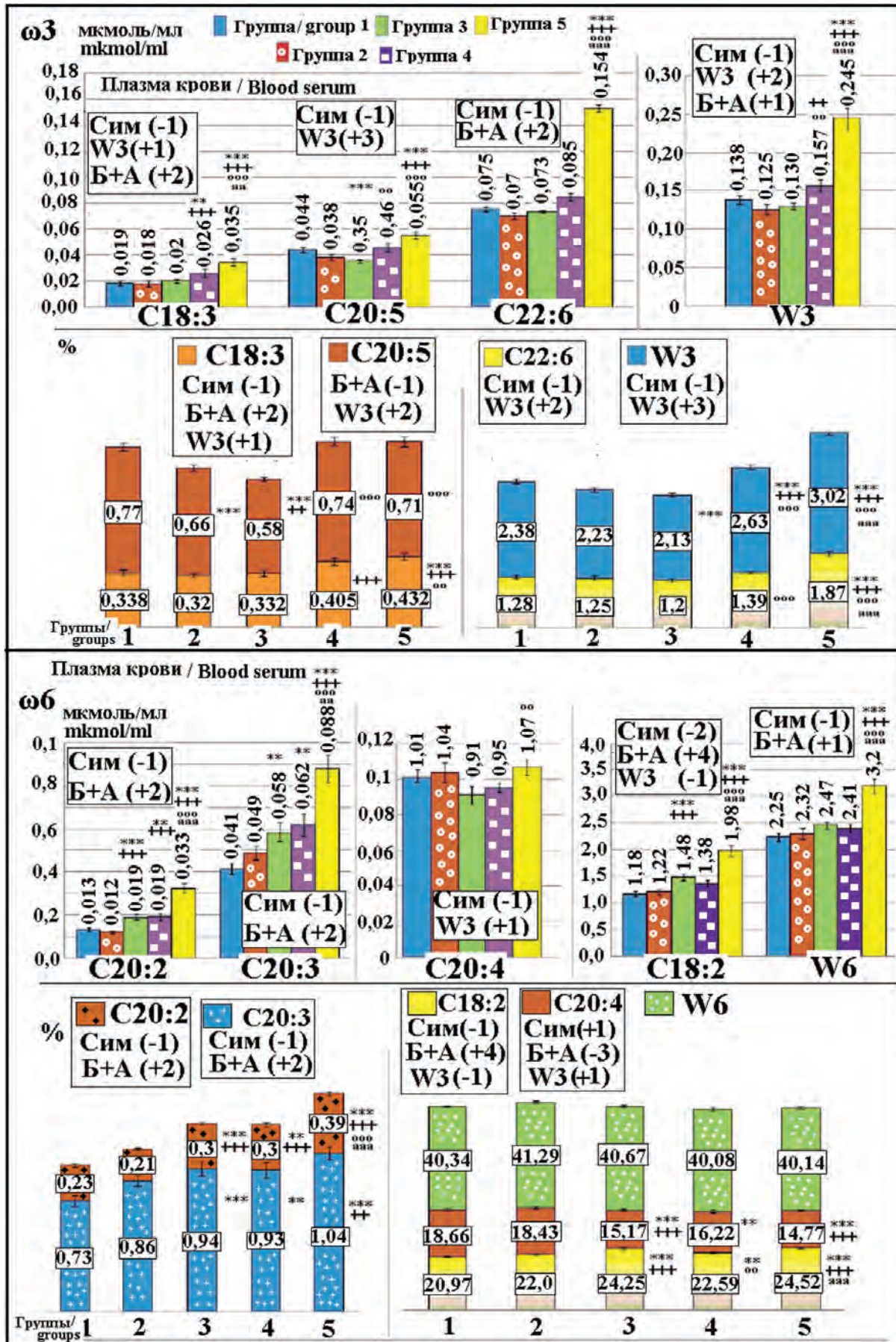


Рис. 8. Влияние терапии на содержание отдельных ω3 и ω6 ПНЖК плазмы крови крыс в исследуемых группах
 Fig. 8. The influence of treatment upon the content of individual ω3 and ω6 PUFA of blood serum of rats in the studied groups

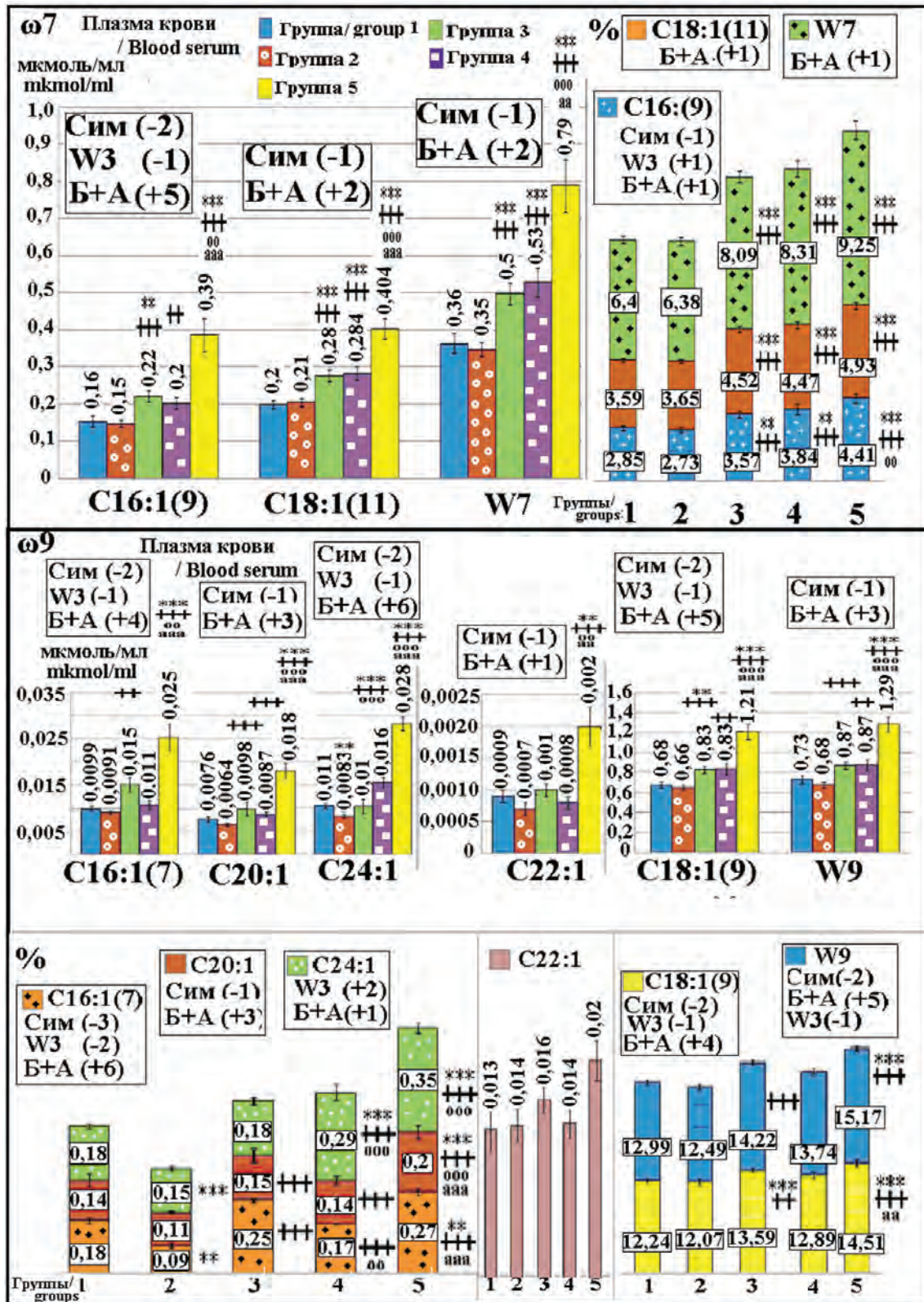


Рис. 9. Влияние терапии на содержание отдельных ω7 и ω9 МНЖК плазмы крови крыс в исследуемых группах
 Fig. 9. The influence of treatment upon the content of individual ω7 and ω9 MUFA blood serum of rats in the studied groups

Соотношение $\omega 7/\omega 9$ изменилось в сторону $\omega 7$ МНЖК, что свидетельствовало о более сильном снижении эндогенного образования $\omega 9$ МНЖК. Статин увеличил активность элонгазы пальмитолеиновой (C16:1) $\omega 7$ МНЖК, сместив соотношение C16:1(9)/C18:1(11), в сторону вакценовой (C18:1) МНЖК. Помимо этого, симвастатин сместил соотношения ПНЖК/C18:1(9) в сторону соответственно ПНЖК. Известно, что олеиновая (C18:1) МНЖК в плазме крови играет роль основного антиоксиданта, защищая ПНЖК от окисления [3].

Исследование показало, что симвастатин снижал значение содержание отдельных $\omega 9$ НЖК и их суммы в миокарде крыс (рис. 10). Препарат сдвинул баланс процессов окисление/ образование олеиновой (C18:1) $\omega 9$ МНЖК, сместив соотношение C16:1(7)/C18:1(9) МНЖК в сторону продукта β -окисления (C16:1). При этом известно, что одним из ключевых патогенетических звеньев развития инсулинрезистентности является нарушение метаболизма свободных ЖК с усилением их окисления, что снижает интенсивность утилизации тканями глюкозы [15].

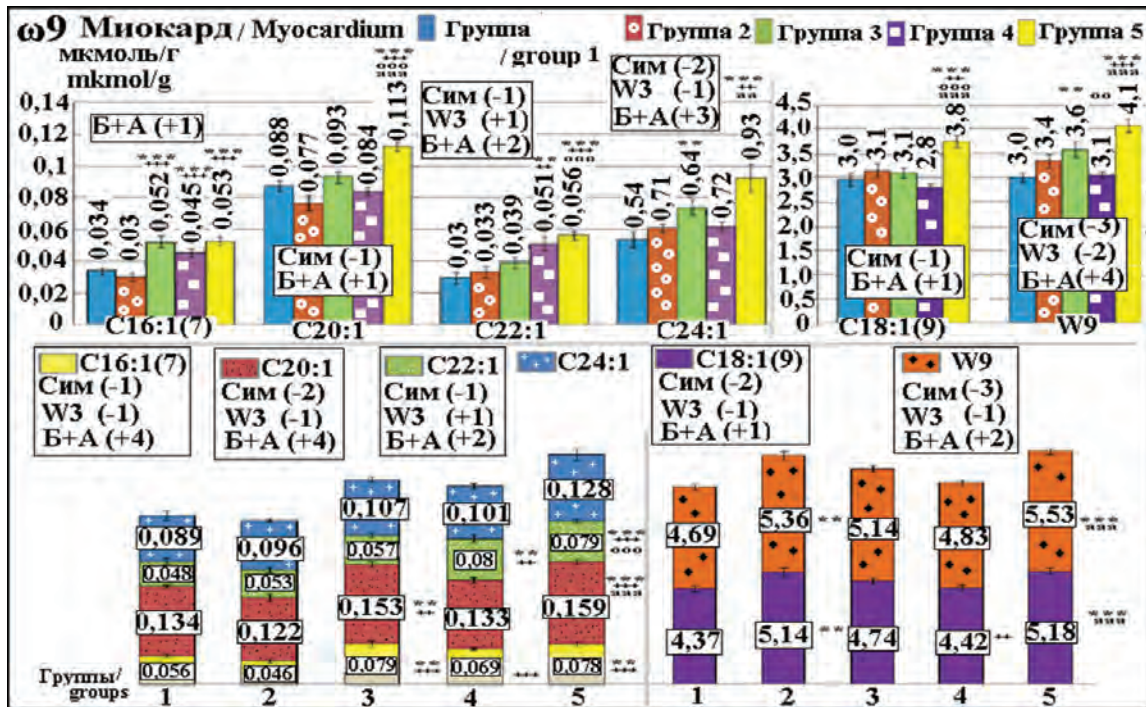


Рис. 10. Влияние терапии на содержание отдельных $\omega 9$ МНЖК в миокарде крыс в исследуемых группах

Fig. 10. The influence of treatment upon the content of individual $\omega 9$ MUFA in the myocardium of rats in the studied groups

Изменение содержания НасЖК было обусловлено понижающим действием статина на значение НасЖК как с четным, так и нечетным числом атомов углерода в плазме крови и миокарде крыс и повышении НасЖК четных в печени (рис. 11). В организме человека и крыс НасЖК нечетные образовываться не могут [3]. В силу этого изменение соотношения НасЖК четные/НасЖК нечетные позволило установить усиление эндогенного образования НасЖК под воздействием препарата в плазме крови и печени.

Исследование показало, что симвастатин снижал значение отдельных НасЖК с четным числом атомов углерода в плазме крови и миокарде крыс (рис. 12). Mensink R.P., 2005 [16] было выявлено наличие прямой взаимосвязи ИБС с содержанием в плазме крови миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0) и стеариновой (C18:0) НасЖК. В печени эффект был двояким, поскольку препарат повысил значение основных НасЖК (C16:0 и C18:0) и снизил содержание отдель-

ных более длинноцепочных НасЖК (C20:0).

Известно, что $\omega 7$ МНЖК, могут быть эндогенно синтезированы из НасЖК. Ферменты (десатуразы и элонгазы) являются инсулиннезависимыми [17]. Смещение соотношения C16:0/C16:1(9) НасЖК в сторону субстрата реакции (C16:0) свидетельствовало о снижении активности инсулиннезависимой десатуразы. Аналогичное изменение соотношения C16:0/C18:0 говорило о снижении активности элонгазы пальмитиновой (C16:0) НасЖК на этапе синтеза олеиновой (C18:1) $\omega 9$ МНЖК. Из эндогенно образованных НасЖК под воздействием инсулина с помощью $\Delta 9$ -десатуразной ферментативной системы образуется олеиновая (C18:1) $\omega 9$ МНЖК, что нарушается при инсулинрезистентности [3]. В исследовании было выявлено снижение активности инсулинзависимой десатуразы, о чем свидетельствовало смещение соотношения C18:0/C18:1 в сторону субстрата реакции (C18:0) в плазме крови и миокарде.

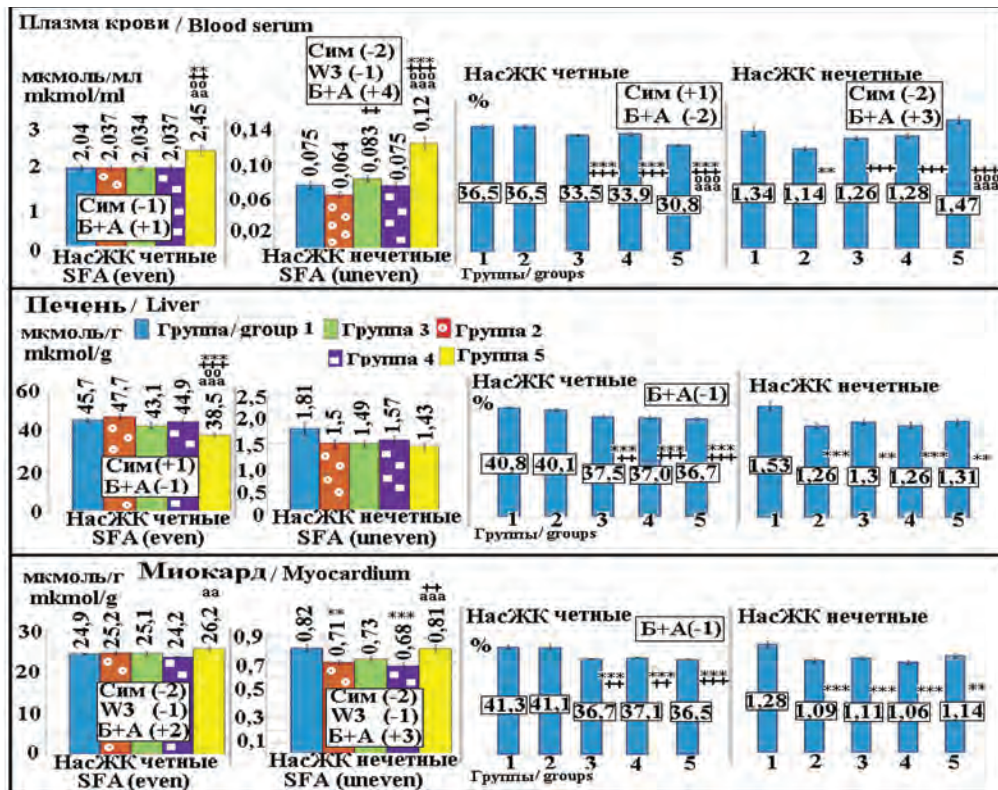


Рис. 11. Влияние терапии на содержание НасЖК с четным и нечетным числом атомов углерода в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах
 Fig. 11. The effect of the therapy upon the content of SFA with even and odd number of carbon atoms in blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

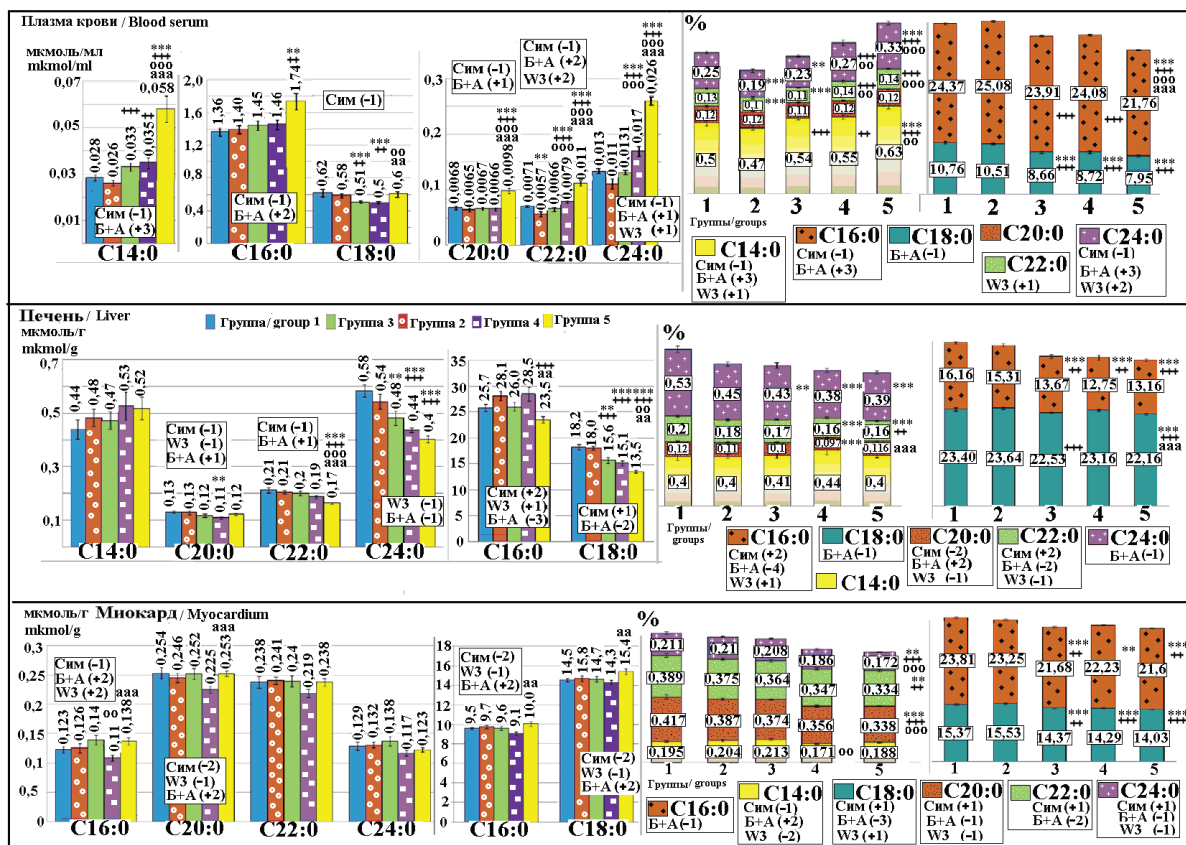


Рис. 12. Влияние терапии на содержание отдельных НасЖК четных в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах
 Fig. 12. The influence of treatment upon the content of individual SFA even in blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

Симвастатин усилил эндогенное образование пальмитиновой (С16:0) НасЖК, сдвинув соотношение С14:0/С16:0 в сторону продукта реакции. Чем в большей мере выражена резистентность к инсулину, тем большее количество глюкозы будет использовано для синтеза данной НасЖК [9]. Клетки защищаются от патологического действия пальмитиновой (С16:0) НасЖК путем ее десатурации и превращения в олеиновую (С18:1) МНЖК, поскольку из этих двух ЖК только первая, вызывает апоптоз [18]. Митохондрии

окисляют олеиновую (С18:1) МНЖК с более высокой константой скорости реакции, чем пальмитиновую (С16:0) НасЖК [3]. Симвастатин во всех тканях снизил данную защиту, сместив соотношение С16:0/С18:1(9) в сторону пальмитиновой (С16:0).

В проведенном исследовании был установлен понижающий эффект симвастатина в отношении ЖК-субстратов энергии (МНЖК+НасЖК) в плазме крови и миокарде (рис. 13).

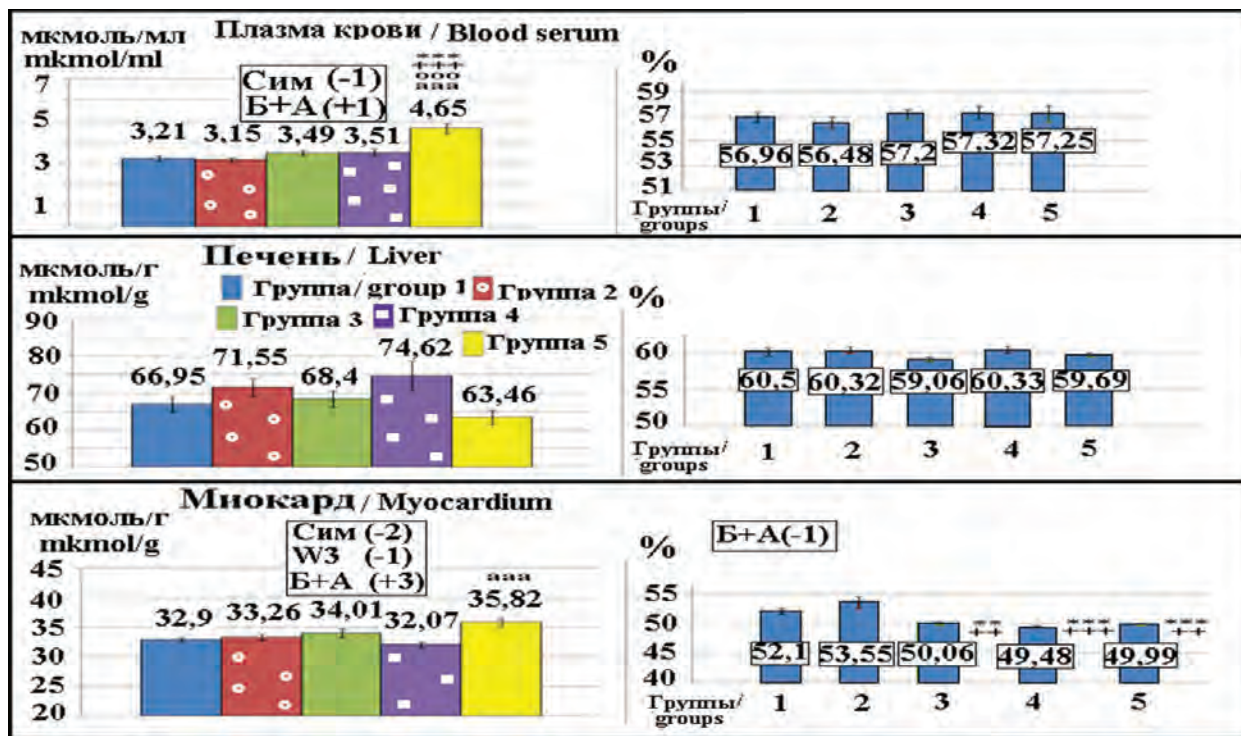


Рис. 13. Влияние терапии на содержание ЖК-субстратов энергии в плазме крови, печени и миокарде крыс в исследуемых группах

Fig. 13. The influence of treatment upon the content of the FA of energy substrates in the blood serum, liver and myocardium of rats in the studied groups

Одной из важнейших функций ЖК является обеспечение тканей энергией. В качестве субстратов энергии используются преимущественно НасЖК и МНЖК, обеспечивая в физиологических концентрациях до 80% АТФ в миокарде [19].

Заключение

В проведенном исследовании эффекты симвастатина, позволяя контролировать количественный состав циркулирующего пула липопротеидов, жирных кислот и холестерина, были неоднозначны в отношении изменения их качественных характеристик и межтканевого перераспределения. Используемый в минимально установленной дозе, препарат негативно изменял качественный состав ЛПОНП, приводя к преобладанию в них НасЖК. Одним из эффектов статина явилась индукция образования ПНЖК и НасЖК из экзогенных и эндогенных предшественников и снижение

образования МНЖК. При этом на малой терапевтической дозе в плазме крови был установлен приоритет ω6 субстратов синтеза эйкозаноидов в соотношении с ω3 производными. Был зафиксирован прирост прооксидантной активности за счет уменьшения соотношения субстрата окисления и антиоксиданта (олеиновой МНЖК). Индуцированное статином перераспределение (плазма/ткани) ЖК и их катаболизм, привели к неблагоприятному количественному и качественному изменению пула ЖК-субстратов энергии в плазме крови и миокарде. Изменения количественных характеристик липопротеидов, холестерина и жирных кислот (тканей) под действием препарата ω3 ПНЖК, уступая по силе эффекта, были сопоставлены таковым, вызванным приемом малых доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, а эффекты комбинации биспролола и ацетилсалициловой кислоты были диаметрально противоположны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheung B.M., Lauder I.J., Lau C.P. et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 57. – No. 5. – P. 640-651.
2. Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2013. – № 9(4). – С. 362-367
3. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина – М.–Тверь : Триада, 2006. – 672 с.
4. Poldermans D., Boersma E., Bax J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1789-1794
5. Шилов А.М., Святов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса // *Рус. мед. журн.* – 2003. – № 11(9). – С. 552-556.
6. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – No. 16 – P. 1897-1903.
7. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – No. 12. – P. 4753-4761.
8. Nielsen L.B., Bartels E.D., Bollano E. Overexpression of apolipoprotein B in the heart impedes cardiac triglyceride accumulation and development of cardiac dysfunction in diabetic mice // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 27014-27020.
9. Reaven P.D., Grass B.J., Tribble D.L. Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with α -tocopherol on the susceptibility of low-density lipoproteins (LDL) and LDL subfractions to oxidative modification in humans // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 557-566.
10. Houmard J.A., Tanner C.J., Yu C. Effect of weight loss on insulin sensitivity and intramuscular long-chain fatty Acyl-CoAs in morbidly obese subjects // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 2959-2963.
11. Watt M.J., Spriet L.L. Triacylglycerol lipases and metabolic control: implications for health and disease // *Am. J. Physiol. Metab.* – 2010. – Vol. 299. – P. 162–168.
12. Пчелинцев М.В. Клинико-фармакологические эффекты эйкозапентаеновой и декозагексаеновой (омега-3) кислот при лечении ишемической болезни серд-

REFERENCES

1. Cheung B.M., Lauder I.J., Lau C.P. et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 57. No. 5. pp. 640-651.
2. Martsevich S. Yu., Gaisionok O. V., Tripkosh S.G. Real Practice of Statins Use and its Dependence on Follow-up in the Specialized Medical Centre in Patients with High Cardiovascular Risk (According to the PROFILE Register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013. No. 9(4). pp. 362-367 (In Russ)
3. Titov V.N., Lisitsin D.M. Fat acids. Physical chemistry, biology and medicine – M.-Tver : Triada, 2006. 672 p. (In Russ)
4. Poldermans D., Boersma E., Bax J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. pp. 1789-1794.
5. Shilov A.M., Sviatov I.S., Sanodze I.D. Antirepressants – the Current State of the Question. *Russian Medical Journal.* 2003. No. 11(9). pp. 552-556 (In Russ).
6. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002. Vol. 105. No. 16. pp. 1897-1903.
7. Utzschneider K.M., Kahn S.E. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. No. 12. pp. 4753-4761.
8. Nielsen L.B., Bartels E.D., Bollano E. Overexpression of apolipoprotein B in the heart impedes cardiac triglyceride accumulation and development of cardiac dysfunction in diabetic mice. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. pp. 27014-27020.
9. Reaven P.D., Grass B.J., Tribble D.L. Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with α -tocopherol on the susceptibility of low-density lipoproteins (LDL) and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14. pp. 557-566.
10. Houmard J.A., Tanner C.J., Yu C. Effect of weight loss on insulin sensitivity and intramuscular long-chain fatty Acyl-CoAs in morbidly obese subjects. *Diabetes.* 2002. Vol. 51. pp. 2959-2963.
11. Watt M.J., Spriet L.L. Triacylglycerol lipases and metabolic control: implications for health and disease. *Am. J. Physiol. Metab.* 2010. Vol. 299. pp. 162–168.
12. Pchelintsev M.V. Clinical and pharmacological effects of eicosapentanoic and docosahexaenoic (omega-3) acids in the treatment of coronary heart disease and the prevention of sudden cardiac death with evidence-based medicine. *Cardiology.* 2010. V. 50. No.3. pp. 74-82. (In Russ).

ца и профилактике внезапной сердечной смерти с позиции доказательной медицины // Кардиология. – 2010. – Т. 50. № 3. – С. 74-82.

13. Gillingham L.G., Gustafson J.A., Han S.Y. et al. High-oleic rapeseed (canola) and flaxseed oils modulate serum lipids and inflammatory biomarkers in hypercholesterolaemic subjects // Br. J. Nutr. – 2011. – Vol. 105. – No. 3. – P. 417-427.

14. Harper C.R., Jacobson T.A. The fats of life // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 2185-2192

15. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2007. – Vol. 10. – No. 2. – P. 142-148.

16. Mensink R.P. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans // Lipids. – 2005. – Vol. 40. – P. 1201-1205.

17. Jiang Z., Michal J., Wu X.L. et al. The Heparan and Heparin Metabolism Pathway is Involved in Regulation of Fatty Acid Composition J. // Int. J. Biol. Sci. – 2011. – Vol. 7. – No. 5. – P. 659-663.

18. Listenberger L.L., Ory D.S., Schaffer J. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 14890-14895.

19. MacDonald J.I.S., Sprecher H. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1084. – P. 105-119.

13. Gillingham L.G., Gustafson J.A., Han S.Y. et al. High-oleic rapeseed (canola) and flaxseed oils modulate serum lipids and inflammatory biomarkers in hypercholesterolaemic subjects. Br. J. Nutr. 2011. Vol. 105. No. 3. pp. 417-427.

14. Harper C.R., Jacobson T.A. The fats of life. Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. pp. 2185-2192.

15. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2007. Vol. 10. No. 2. pp. 142-148.

16. Mensink R.P. Effects of stearic acid on plasma lipid and lipoproteins in humans. Lipids. 2005. Vol. 40. pp. 1201-1205.

17. Jiang Z., Michal J., Wu X.L. et al. The Heparan and Heparin Metabolism Pathway is Involved in Regulation of Fatty Acid Composition J. Int. J. Biol. Sci. 2011. Vol. 7. No. 5. pp. 659-663.

18. Listenberger L.L., Ory D.S., Schaffer J. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. pp. 14890-14895.

19. MacDonald J.I.S., Sprecher H. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells. Biochim. Biophys. Acta. 1991. Vol. 1084. pp. 105-119.

Авторы

Котловский Михаил Юрьевич
НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
m.u.kotlovskiy11443@mail.ru

Дыгай Александр Михалович
НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ
Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик-секретарь секции медико-биологических наук Отделения медицинских наук РАН, научный руководитель НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
nii@pharmso.ru

Трифоновна Ольга Юрьевна
НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ
Доктор медицинских наук, врач-кардиолог терапевтического отделения клиники
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
trifonova61@mail.ru

Жданов Вадим Вадимович
НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга Томского НИМЦ

Authors

Mikhail Yu.Kotlovsky
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Cand. Sci. (Med.), Research Fellow
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
m.u.kotlovskiy11443@mail.ru

Aleksandr M. Digai
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Honored Worker of Science of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci.(Med.), Professor, Secretary of the Life Science Section of the Russian Academy of Science Medical Department, Academic Advisor of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
nii@pharmso.ru

Olga Yu. Trifonova
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center

Доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ-ИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
zhdanov_vv@pharmso.ru

Удут Владимир Васильевич
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
udutv@mail.ru.

Чурин Алексей Александрович
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Доктор медицинских наук, заместитель директора НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ по стандартизации доклинических исследований, заведующий отделом лекарственной токсикологии
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
churin_aa@pharmso.ru

Якимович Инесса Юрьевна
Сибирский государственный медицинский университет
Кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены
Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
iness2501@yandex.ru

Титов Владимир Николаевич
Институт кардиологии им А.Л. Мясникова Федеративное Государственное Бюджетное Учреждение Российский кардиологический научно производственный комплекс Минздрава РФ, Москва
Доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии
Российская Федерация, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а
vn_titov@mail.ru

Краснов Евгений Валерьевич
Сибирский государственный медицинский университет
Ассистент кафедры гигиены
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
evkrasnov@gmail.com

Котловская Лариса Юрьевна
Сибирский государственный медицинский университет

Dr. Sci. (Med.), Cardiologist of the Department of Therapy
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
trifonova61@mail.ru

Vadim V. Zhdanov
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal of of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
zhdanov_vv@pharmso.ru

Vladimir V. Udut
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Honored Worker of Science of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Works of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Physiology, Molecular and Clinical Pharmacology Laboratory
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
udutv@mail.ru

Aleksei A. Churin
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center
Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Preclinical Research Standartization of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center, Head of the Medical Toxicology Department
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
churin_aa@pharmso.ru

Inessa Yu. Yakimovich
Siberian State Medical University
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hygiene
Russian Federation, 634050, Tomsk, Moscow tract, 2
iness2501@yandex.ru

Vladimir N. Titov
Myasnikov Institute of Cardiology
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Biochemistry Laboratory
Russian Federation, 121552, Moscow, Cherepkovskaya street, 15a

Ассистент кафедры гигиены
Российская Федерация, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
lars.ktl@gmail.com

vn_titov@mail.ru

Evgeny V. Krasnov
Siberian State Medical University
Assistant Professor of the Department of Hygiene
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
evkrasnov@gmail.com

Larisa Yu. Kotlovskaya
Siberian State Medical University
Assistant Professor of the Department of Hygiene
Russian Federation, 634028, Tomsk, Lenin Prospect, 3
lars.ktl@gmail.com