

© НОВИЦКИЙ В.В., КАРПОВ Р.С., КОТЛОВСКИЙ М.Ю., КИРИЧЕНКО Д.А., КОТЛОВСКИЙ Ю.В.

УДК 616.12-005.4-036.12-036:612.11

СОДЕРЖАНИЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПЛАЗМЕ И ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.В. Новицкий, Р.С. Карпов, М.Ю. Котловский, Д.А. Кириченко,
Ю.В. Котловский

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор –
д.м.н., проф. В.В. Новицкий;

НИИ Кардиологии, Томск, директор – д.м.н., проф. Р.С. Карпов;
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

Резюме. *Выявлены изменения содержания незаменимых, ненасыщенных жирных кислот (ЖК) семейства $\omega 3$ и $\omega 6$ у больных хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от пола. Если у больных мужчин в плазме крови уменьшается сумма $\omega 3$ и отношение $\omega 3/\omega 6$ ЖК, то у женщин уменьшается общее содержание $\omega 6$ при неизменной сумме $\omega 3$ ЖК. В эритроцитах у мужчин изменяется содержание отдельных незаменимых, ненасыщенных ЖК (снижение C20:5 ЖК $\omega 3$ и увеличение C20:3 $\omega 6$). Отмечено однонаправленное увеличение заменимой ЖК C18:1 (11) семейства $\omega 7$ в плазме и эритроцитах у больных обоего пола, а также увеличение содержания C16:1(9) $\omega 7$ и C18:1(9) семейства $\omega 9$ ЖК в плазме крови у женщин.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, жирные кислоты, плазма крови, эритроциты.*

Новицкий Вячеслав Викторович – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск); [e-mail:office@ssmu.net.ru](mailto:office@ssmu.net.ru).

Карпов Ростислав Сергеевич – д.м.н., проф., акад. РАМН, директор НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск); e-mail: tvk@kardio.tsu.ru.

Котловский Михаил Юрьевич – к.м.н., врач-терапевт ЦНИЛ КрасГМУ (г. Красноярск); e-mail: kgmacnil@mail.ru.

Эпидемиологические и клинические исследования последних лет показали зависимость между нарушениями липидного обмена и риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2,8,11,12]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди сердечно-сосудистых заболеваний по частоте осложнений и количеству смертей [3]. Многие авторы выявляют значительные гендерные различия при влиянии традиционных факторов риска развития ИБС [5]. Добиться реальных успехов в борьбе с атеросклерозом и ИБС можно, в первую очередь, расширив круг исследований, направленных на выявление «липидных факторов» риска с последующим ранним проведением профилактических мероприятий [6]. В последние годы было установлено достоверное изменение состава ненасыщенных ЖК крови при сердечно-сосудистых заболеваниях, что позволяет использовать анализ ЖК различных фракций крови для целей профилактики и лечения данного заболевания [4,10]. Состав свободных ненасыщенных жирных кислот и липидов плазмы крови в значительной степени определяется диетой [11]. Кроме того, существенное влияние на этот состав могут оказывать индивидуальные особенности метаболизма жирных кислот [13,14]. В то же время, липидные компоненты эритроцитов значительно менее подвержены влиянию различных быстро меняющихся факторов [9].

Целью данной работы явилось сравнение особенностей состава ненасыщенных ЖК, больных ИБС, в плазме и в эритроцитах крови.

Материалы и методы

Для контроля были отобраны относительно здоровые люди в количестве 26 человек. Критериями исключения для данной группы лиц являлись: наличие ИБС, острые заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, наличие сахарного диабета, выраженные нарушения липидного обмена, тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальная гипертензия 3-й степени.

В качестве больных было отобрано 83 человека, 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.

Возможность включения в опытную группу подтверждалась опросом, осмотром больных, работой с амбулаторными картами, выписками предыдущих госпитализаций, данными развернутого анализа крови, биохимического анализа, ЭКГ и ЭхоКГ.

Исследование жирнокислотного состава плазмы и эритроцитов крови проводились после 12-часового голодания. Эфиры ЖК получали непосредственно в плазме и в гомогенизированных эритроцитах с использованием хлористого ацетила по методу В.З. Ланкина и И.П. Садовниковой [1], с некоторыми модификациями. Разделение ЖК проводили на капиллярной колонке «Omegawax 250», 30м x 0,25 мм x 0,25μн (США).

Метиловые эфиры ЖК липидов плазмы очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах размером 5x20 см, толщиной силикагеля 250 микроМ, средним диаметром гранул 60 А (Fluka, США) по методу S.Ruggieri

[15]. Результаты разделения на тонкослойной пластине фиксировались при помощи видео системы VILER LOURMAT.

Определение эфиров ЖК проводили на хромато-масс-спектрометре Agilent Technologies, (США) при введении 1 мкл пробы. Идентификацию ЖК проводилось по времени выхода стандартов ЖК, а также по масс-спектрометрии электронных облаков с использованием библиотеки масс-спектрометрических отпечатков.

Анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета прикладных программ «SPSS 13.0 for Windows» с проверкой показателей на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Достоверность различий определяли по параметрическому t-критерию Стьюдента- Фишера, при этом статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показал изменения в содержании как незаменимых ($\omega 3$ и $\omega 6$), так и заменимых ($\omega 7$ и $\omega 9$), ненасыщенных ЖК в плазме крови у мужчин и женщин, больных ИБС, по сравнению с данными показателями здоровых лиц [7]. В липидном компоненте мембран эритроцитов изменение содержания заменимых ($\omega 7$ и $\omega 9$), ненасыщенных ЖК наблюдалось у лиц обоего пола, а незаменимых ($\omega 3$ и $\omega 6$) ЖК только у мужчин.

У мужчин, больных ИБС, в плазме крови было отмечено снижение содержания тимнодовой (C20:5) и цервоновой (C22:6) ЖК, что повлияло на снижение суммы $\omega 3$ ЖК (табл.1). Незначительное увеличение содержания дигомо- γ -линолевой (C20:2) ЖК не отразилось на сумме $\omega 6$ ЖК. В результате, по сравнению со здоровыми мужчинами, в данной группе наблюдалось снижение соотношения $\omega 3/\omega 6$ ЖК.

В эритроцитах, у больных мужчин мы отмечали более низкое процентное содержание тимнодовой (C20:5) $\omega 3$ и, более высокое, чем в контроле,

увеличение содержания дигомо-γ-линоленовой (C20:3) ω6 ЖК. Данные изменения не повлияли на общее содержание ЖК соответствующих семейств.

У женщин, больных ИБС, в плазме крови наблюдался рост уровня γ-линоленовой (C18:3) ω3 ЖК, что никак не отразилось на общем содержании рассматриваемого семейства ЖК. При этом снижение уровня линолевой (C18:2) ω6 ЖК привело к уменьшению суммы ω 6 ЖК, однако, соотношение ω3/ω6 не изменилось и соответствовало таковому у представителей здоровой группы.

В эритроцитах у женщин, при заболевании, показатели незаменимых (ω3 и ω6) ЖК достоверно от контроля не отличались.

Таблица 1

Содержание незаменимых ЖК в плазме и эритроцитах крови у здоровых лиц и больных ИБС, (M±m)

Систематическое название и шифр ЖК, в % от общей		Пол обследуемых	Плазма		Эритроциты	
			Здоровые	Больные ИБС	Здоровые	Больные ИБС
Количество обследованных		Мужчины	n=10	n=61	n=8	n=59
		Женщины	n=16	n=34	n=14	n=33
ω3 ЖК	Тимнодовая C20:5	Мужчины	1,72±0,28	0,71±0,06**	1,25±0,19	0,78±0,06*
		Женщины	0,64±0,10	0,84±0,09	0,65±0,09	0,61±0,04
	Цервоновая C22:6 (4,7,10,13,16,19)	Мужчины	3,30±0,25	2,32±0,08**	6,63±0,52	6,82±0,20
		Женщины	2,49±0,15	2,52±0,14	5,89±0,31	6,35±0,18
	Линоленовая C18:3(9,12,15)	Мужчины	0,19±0,03	0,21±0,01	-	-
		Женщины	0,19±0,01	0,24±0,01*	-	-
Сумма ω3 ЖК	Мужчины	5,26±0,48	3,37±0,14**	8,60±0,81	7,59±0,23	
	Женщины	3,35±0,22	3,73±0,24	6,88±0,46	7,17±0,24	
ω6 ЖК	Линолевая C18:2(9,12)	Мужчины	36,79±0,62	38,05±0,50	10,19±0,46	10,30±0,16
		Женщины	40,06±1,05	36,29±0,62**	10,50±0,30	9,70±0,23
	Дигомо-γ - линолевая C20:3(11,14)	Мужчины	0,21±0,01	0,29±0,01***	0,25±0,03	0,32±0,01
		Женщины	0,25±0,01	0,24±0,01	0,32±0,02	0,28±0,01
	Дигомо- γ - линоленовая	Мужчины	1,39±0,10	1,49±0,04	1,22±0,08	1,56±0,04*
		Женщины	1,39±0,10	1,41±0,07	1,29±0,07	1,39±0,05
	Арахидоновая C 20:4	Мужчины	7,70±0,63	6,92±0,23	14,53±1,05	15,21±0,26
		Женщины	6,99±0,32	7,03±0,36	14,91±0,46	15,33±0,30

Сумма $\omega 6$ ЖК	Мужчины	46,09 $\pm$ 1,17	46,77 $\pm$ 0,63	27,23 $\pm$ 1,12	27,34 $\pm$ 0,24
	Женщины	48,69 $\pm$ 0,93	45,15 $\pm$ 0,78**	26,98 $\pm$ 0,25	27,34 $\pm$ 0,38
Отношение $\omega 3/\omega 6$	Мужчины	11,44 $\pm$ 0,50	7,34 $\pm$ 0,34***	26,22 $\pm$ 1,22	28,75 $\pm$ 1,08
	Женщины	6,92 $\pm$ 0,49	8,37 $\pm$ 0,53	24,03 $\pm$ 1,46	31,01 $\pm$ 3,72

*Примечание: звездочкой обозначена достоверность изменений между здоровой группой и группой больных ИБС *** - $p \leq 0,001$; ** - $p \leq 0,01$; * - $p \leq 0,05$; сумма $\omega 3$ ЖК - C18:3(9,12,15) + C20:5 (5, 8, 11, 14, 17) + 22:6(4, 7, 10, 13, 16, 19) ЖК; сумма $\omega 6$ ЖК - C18:2(9,12) + C20:2(11,14) + C20:3 (8,11,14) + 20:4 (5, 8, 11, 14) ЖК; отношение $\omega 3/\omega 6$ - $\omega 3/\omega 6 \times 100$.*

Изменение в содержания заменимых ЖК в разных группах обследуемых лиц, происходило однонаправлено. У лиц обоего пола, при возникновении заболевания, увеличение содержания вакценовой (C18:1) ЖК в плазме крови и в эритроцитах повлияло на увеличение всей суммы $\omega 7$ ЖК. У женщин, помимо этого, мы наблюдали, при возникновении ИБС, увеличение содержания 9-пальмитоолеиновой (C16:1) $\omega 7$ ЖК в плазме крови (табл. 2). Кроме того, у больных женщин в плазме крови отмечался более высокий уровень олеиновой (C18:1) $\omega 9$ ЖК, чем в группе контроля и общее содержание $\omega 9$ ЖК.

Таблица 2

Содержание заменимых ЖК в плазме и эритроцитах крови у здоровых лиц и больных ИБС, (M $\pm$ m)

*Примечание: звездочкой обозначена достоверность изменений между здоровой группой и группой больных ИБС *** - $p \leq 0,001$; ** - $p \leq 0,01$; * - $p \leq 0,05$; сумма $\omega 7$ ЖК - C16:1(9) + 18:1(11); сумма $\omega 9$ ЖК - C18:1(9) + C20:1(11).*

Сравнительный анализ результатов показал, что у лиц, больных ИБС, обоего пола, сумма ненасыщенных ЖК, как в плазме, так и в эритроцитах была равна соответствующему показателю у здоровых лиц. Были выявлены существенные различия в содержании отдельных незаменимых ($\omega 3$ и $\omega 6$), ненасыщенных ЖК лиц, у больных ИБС, в плазме крови, в зависимости от пола. Если у мужчин, отмечалось более низкое, чем в группе относительно здоровых лиц, содержание ЖК семейства $\omega 3$, то у женщин – $\omega 6$ ЖК.

По сравнению с плазмой крови, в эритроцитах у мужчин отмечалось изменение содержания отдельных незаменимых ЖК (рост уровня тимнодовой (C20:5) $\omega 3$ ЖК и понижение дигомо- γ -линоленовой (20:3) $\omega 6$ ЖК), тогда как у женщин достоверных отличий от контроля по рассматриваемым семействам ЖК не наблюдалось.

Сравнивая изменения содержания заменимых ЖК у мужчин и у женщин, больных ИБС, необходимо отметить увеличение содержания вакценовой (C18:1) $\omega 7$ ЖК как в плазме, так и в эритроцитах. У лиц обоего пола, при возникновении заболевания, по сравнению с группой относительно здоровых лиц, увеличилось суммарное значение $\omega 7$ ЖК. При этом только у женщин в плазме крови отмечалось более высокое содержание 9-пальмитоолеиновой (C16:1) $\omega 7$ ЖК. Помимо этого, у больных женщин в плазме крови отмечался более высокий уровень олеиновой (C18:1) $\omega 9$ ЖК, чем в группе контроля и общее содержание $\omega 9$ ЖК.

Таким образом, полученные результаты показывают гендерную зависимость содержания ненасыщенных ЖК плазмы и эритроцитов крови больных ИБС. При этом изменения незаменимых ($\omega 3$ и $\omega 6$), ненасыщенных ЖК в плазме выражены сильнее, чем в эритроцитах у лиц обоего пола и сопровождаются компенсаторным увеличением содержания заменимых $\omega 7$ ЖК в плазме и эритроцитах крови у мужчин и женщин и $\omega 9$ ЖК в плазме только у женщин с хронической формой ИБС.

UNSATURATED FATTY ACIDS ARE IN BLOOD SERUM AND ERYTHROCYTES OF THE PATIENTS WITH CHRONIC FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE

V.V. Novitsky, R.S. Karpov, M.Yu. Kotlovsky, D.A. Kirichenko, Yu.V. Kotlovsky

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
State organization “Cardiology Scientific-research institute” under Tomsk
Scientific Center of Siberian Branch RAMS,

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The sex changes of irreplaceable, unsaturated fatty acids (FA) of $\omega 3$ and $\omega 6$ families were revealed in patients with chronic form of ischemic heart disease. The sum of $\omega 3$ and ratio of $\omega 3/\omega 6$ FA in blood serum were reduced in male. In female the total $\omega 6$ was reduced and the sum of $\omega 3$ was not change. In the erythrocytes single irreplaceable, unsaturated FA were detected in male (decrease of C20:5 FA $\omega 3$ and increase of C 20:3 $\omega 6$). Unidirectional increase of replaceable FA C18:1 (11) $\omega 7$ family in serum and erythrocytes, was revealed in patients of both sex. In female patients increasing of C16:1(19) $\omega 7$ and C18:1(9) $\omega 9$ families were also found out.

Key words: ischemic heart disease, fatty acids, blood serum, erythrocytes.

Литература

1. Ланкин В.З., Садовникова И.П. Простой количественный метод прямой переэтерификации высших жирных кислот в биологических образцах // Вопросы мед. химии. – 1971. – Т.17, №3. – С. 331-334.
2. Либов И.А., Гулькина О.С., Милешникова Т.Д. и др. Необходимость и возможность расширения применения статинов в кардиологической практике / /ПМЖ. – 2002. – №10 –С.458-460.

3. Марцевич С.Ю. Лечение нарушений липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца // Лечащий врач. – 2005. – №4. – С.42-45.

4. Мевх А.Т., Юськович А.К., Дуженко В.С. и др. Изменение уровней полиненасыщенных жирных кислот – субстратов и ингибиторов синтеза тромбоксана и простаглицлина – в плазме крови у человека при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. – 1990. – Т.30, №9. – С.54-57.

5. Методология комплексной оценки факторов риска ИБС у женщин/ редакционная статья // Сердце. – Т.5, №7. – С.336-339.

6. Новгородцева Т.Н., Эндакова Э.А., Иванов Е.М. Липидная компонента эритроцитов крови молодых мужчин на бессимптомных стадиях ишемической болезни сердца // Вестн. РАМН. – 1993. – №3. – С.41-43.

7. Новицкий В.В., Карпов Р.С., Клименков С.В. и др. Роль жирных кислот плазмы крови в патогенезе стабильной стенокардии // Бюл. сиб. медицины – 2007. – Т. 6, №4. – С. 41-45

8. Тельнов В.И., Топарская З.Б. Сравнение должных и фактических уровней липидов у здоровых и больных ишемической болезнью сердца людей // Физиология человека. –1992 – Т.18, №2. – С.121-126.

9. Bougle D., Pepin D., Delhayе M. et al. Plasma and erythrocyte essential fatty acids during total parenteral nutrition in infants: effects of a cutaneous supply // J. Parenteral Enteral Nutr. –1986. –Vol. 10, №2. – P.216-219.

10. Croffs J. W., Ogburn P. Z., Johson S. B. at al. Polyunsaturated Fatty Acids of Serum Lipids in Myocardial Infarction // Lipids. – 1988. – Vol. 23, №6. – P.539-545.

11. Dyerberg J., Bang H. O., Moncada S. et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis // Lancet. – 1978. – Vol.2. – P.117-119.

12. Kannel W. B. Risk factor analysis // Progr. Cardiovasc. Dis. – 1984. –Vol.26, №4. – P. 329-332.
13. Nordoy A., Lyngmo V., Värtum A. et al. Docosapolyenoic fatty acids and human endothelial cells // Biochim. biophys. acta. – 1986. – Vol.877. –P.31-36.
14. Rastogi B., Nordy A. Lipid composition of cultured human endothelial cells // Thromb. Res.1980. –Vol. 18. – P.629-641.
15. Ruggieri S. Separation of the methyl esters of fatty acids by thin layer chromatography // Nature.– 1962.– Vol.– 193.– P. 1282-1283.