

УДК 577.115.3:612.3

ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ, ОБОГАЩЕННОЙ КИСЛОТАМИ КЛАССА ω 3

**А.Т. Мевх, А.К. Юськович, В.С. Дуженко, Е.Д. Ли*, А.Л. Верткин*,
И.А. Пышкина***

(Институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского)

Определены концентрации свободных жирных кислот в плазме крови практически здоровых людей (группа 0) и больных ишемической болезнью сердца до (группа 1) и после (группа 2) месячного применения ими пищевой добавки "эйконол", обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) ω 3. Вычислены различные соотношения концентраций ПНЖК - субстратов и ингибиторов синтеза простаноидов. Показано достоверное различие между группами 0 и 1 и 1 и 2 по шести из семи коэффициентов, выражающих относительное содержание в плазме арахидоновой кислоты, и исчезновение этих различий после лечения "эйконолом"

В системе крови баланс между производными арахидоновой кислоты – простаглицлином (PGI_2) и тромбоксаном (TXA_2) – является определяющим для текучести крови, тонуса сосудов, регулирует процессы адгезии тромбоцитов, первичного тромбообразования [1]. Известно, что при различных сердечно-сосудистых заболеваниях этот баланс сдвигается в сторону повышенного образования TXA_2 [1, 2]. Однако при обследовании 2800 человек обнаружено, что нарушения в системах синтеза и стабилизации простаноидов были только у 0,93% обследованных, в то время как 20% из

них имели сердечно-сосудистые заболевания [3].

Известно, что кроме арахидоновой кислоты субстратами ферментов синтеза простаглицлинов и тромбоксанов являются и другие полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [4,5].

В 1981 г. было высказано предположение о том, что соотношения содержания свободных арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот в плазме крови и в суммарной липидной фракции крови аналогичны [6]. Это предположение подтверждается данными об аномально высоких скоростях

*Кафедра клинической фармакологии ММИС им. Н.А. Семашко

обмена ПНЖК между средой и эндотелиальными клетками и тромбоцитами [7, 8]. Впервые попытка определения и интерпретации содержания свободных ПНЖК плазмы была сделана в 1986 г., и отношение $C_{20:5} \omega_3 / C_{20:4} \omega_6$ в плазме было предложено в качестве индикатора риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Позже было показано, что более широкий спектр соотношений ПНЖК – предшественников простаноидов и ингибиторов их синтеза – коррелирует со степенью тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Известно, что состав свободных ПНЖК и липидов плазмы крови в значительной степени определяется диетой, и специфически обогащенные ПНЖК ω_3 диеты часто используют при лечении сердечно-сосудистых патологий. Кроме того, на состав ПНЖК существенно влияют индивидуальные особенности обмена и метаболизма жирных кислот [8]. В работе исследованы соотношения концентраций свободных ПНЖК плазмы крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после месячного курса употребления ими лечебной пищевой добавки "эйконол", обогащенной ПНЖК ω_3

Методика исследования

Свободные жирные кислоты (СЖК) определяли в плазме крови у 43 больных с клиническим диагнозом ИБС (группа 1) и у 19 пациентов из тех же 43 после месячного курса "эйконола" (группа 2). Больные получали по 2,7 г ПНЖК из "эйконола" в сутки. Средний возраст пациентов (мужчин и женщин) составил 55 ± 7 лет. В контрольную группу входили 26 практически здоровых человек в возрасте 38 ± 15 лет (группа 0). Кровь для получения плазмы забирали утром натощак из локтевой вены с использованием в качестве антикоагулянта цитрата натрия (3,8%). СЖК извлекали из плазмы по модифицированному методу Хагенфельда с дополнительной экстракцией кислот гексаном [11]. Жирные кислоты этерифицировали метанолом в присутствии 14% -го BF_3 и анализировали на газовом хроматографе фирмы "Varian" (Model 3700) с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке ($30m \times 0,25mm$) с SP-2330 в режиме программирования температуры от 150 до 200° в потоке гелия. В качестве внутреннего стандарта использовали пентадекановую кислоту.

Обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ SYSTAT. В группах 0, 1 и 2 определяли средние значения и стандартные отклонения для концентраций СЖК плазмы и для коэффициентов $K_1 - K_7$, отражающих соотношения концентраций ПНЖК в группах. Сравнение средних значений в группах и проверку достоверности различия этих средних значений проводили по Т-критерию.

В работе использовали "эйконол" – препарат научно-производственного предприятия "Тринита" (Москва), масло

пищевое (ТУ 400 СП "А-1145-118-92"). Содержание ПНЖК в "эйконоле" (%): арахидоновая – 1,09; эйкозапентаеновая – 13,29; докозагексаеновая – 12,37; докозапентаеновая – 1,37.

Обсуждение результатов

Одним из способов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний является употребление диет, обогащенных ПНЖК ω_3 , в частности, пищевой добавкой "эйконол" [12]. Мы определяли концентрацию СЖК в плазме крови практически здоровых людей (группа 0) и больных ИБС до (группа 1) и после (группа 2) месячного курса "эйконола" (табл. 1), в результате которого состояние больных по клиническим показателям нормализовалось [13]. Затем полученные данные были проанализированы с точки зрения влияния ПНЖК на синтез простаноидов с помощью коэффициентов $K_1 - K_7$.

Коэффициент $K_1 = C_{20:4}/C_{20:3} + C_{20:5}$ отражает концентрацию предшественника TxA_2 и PGI_2 по отношению к суммарной концентрации конкурентных ингибиторов конверсии арахидоновой кислоты и предшественников простаноидов с исключительно вазодилаторными и антитромбогенными свойствами [4]. Коэффициент $K_2 = C_{20:4}/C_{22:6}$ – это отношение концентраций предшественника TxA_2 и PGI_2 и наиболее сильного ингибитора их синтеза [14]. Коэффициент $K_3 = C_{20:3} + 20:5/C_{22:6}$ характеризует вклад докозагексаеновой кислоты в ингибирование синтеза PGs с исключительно вазодилаторными и антитромбогенными свойствами. Коэффициенты K_4, K_5, K_6 и K_7 характеризуют отношение концентраций в плазме соответственно $C_{20:3}, C_{20:4}, C_{20:5}$ и $C_{22:6}$ к их суммарной концентрации. Коэффициенты $K_1 - K_7$ вычисляли для каждого образца плазмы. Результаты стандартной статистической обработки этих данных представлены в табл. 2.

Выводы о достоверности различий средних значений коэффициентов $K_1 - K_7$ в группах приведены в табл. 3.

Предпосылкой для такого анализа явились данные о способности тромбоцитов и эндотелиальных клеток стенок сосудов обмениваться со средой C_{20} и C_{22} ПНЖК с аномально высокими скоростями [7, 8], позволившие высказать гипотезу о том, что соотношение ПНЖК в плазме практически в любой момент времени отражает их соотношение в липидах этих клеток [9].

Анализ соотношений ПНЖК приводит к следующим выводам.

1. K_1 в результате применения "эйконола" достоверно снижается. Это снижение может возникать как за счет уменьшения относительной концентрации $C_{20:4}$ (K_3), так и за счет увеличения доли $C_{20:5}$ (K_6) в общем содержании ПНЖК. Увеличение $C_{20:5}$ может происходить не только из-за повышенного её содержания в "эйконоле", но и из-за

Таблица 1

Содержание свободных жирных кислот в плазме крови практически здоровых (группа 0) и больных ишемической болезнью сердца до (группа 1) и после (группа 2) месячного применения препарата "эйконол"

ЖК	Содержание СЖК (мкМ) в группах		
	0 (26)*	1 (43)*	2 (19)*
14:0	9±3	28±16	20±14
16:0	256±43	283±127	186±52
16:1 ω9	16±8	28±16	14±4
18:0	158±39	148±72	98±31
18:1 ω9	198±52	227±138	142±50
18:2 ω6	196±41	201±81	131±43
20:3 ω6	13±5	18±11	9±4
20:4 ω6	82±24	79±56	39±16
20:5 ω3	24±16	8±7	7±4
22:6 ω3	33±12	16±14	12±11

* В скобках указано количество пациентов в группе.

быстрой трансформации С22:6 в С20:5 у людей [15]. Относительное уменьшение концентрации С20:3 (K_4) не оказывает существенного влияния на значение коэффициента K_1 .

2. Применение "эйконола" приводит к достоверному снижению абсолютной (табл.1) и относительной (K_5) концентрации в плазме арахидоновой кислоты – единственного предшественника тромбогенного тромбоксана.

3. В результате применения "эйконола" в общем содержании ПНЖК плазмы крови больных ИБС практически в 2 раза возрастает доля С20:5 (K_6) – предшественника PGI_3 , нетромбогенного TxA_3 и конкурентного ингибитора конверсии арахидоновой кислоты. Возрастает также относительная концентрация ингибитора синтеза всех простаноидов С22:6 (K_7).

4. Коэффициент K_2 при применении "эйконола" достоверно снижается, а изменение K_3 недостоверно. На основании сравнения поведения K_2 и K_3 , принимая во вни-

Таблица 2

Соотношение содержания полиненасыщенных жирных кислот (К) в плазме крови практически здоровых (группа 0) и больных ишемической болезнью сердца до (группа 1) и после (группа 2) месячного применения препарата "эйконол"

К	0 (26)*	1 (43)*	2 (19)*
K_1	2.39 ± 0.70	3.28 ± 1.45	2.61 ± 1.06
K_2	3.17 ± 2.96	6.03 ± 3.15	4.03 ± 1.94
K_3	1.47 ± 1.85	2.10 ± 1.43	1.67 ± 0.87
K_4	0.09 ± 0.03	0.16 ± 0.05	0.13 ± 0.04
K_5	0.54 ± 0.07	0.65 ± 0.07	0.58 ± 0.09
K_6	0.15 ± 0.07	0.06 ± 0.03	0.11 ± 0.06
K_7	0.22 ± 0.07	0.13 ± 0.06	0.18 ± 0.09

* В скобках указано количество пациентов в группе.

Таблица 3

Достоверность различий средних значений К в группах практически здоровых людей (группа 0) и больных ишемической болезнью сердца до (группа 1) и после (группа 2) месячного применения препарата "эйконол"

Сравниваемые группы	Соотношения ПНЖК						
	K_1	K_2	K_3	K_4	K_5	K_6	K_7
0 и 1	+	+	-	+	+	+	+
0 и 2	-	-	-	+	-	+	+
1 и 2	+	+	-	+	+	+	+

Примечание. (+) - достоверность различия $t \geq 0,95$; (+*) - достоверность различия $t \geq 0,9$; (-) - отсутствие различия.

мание положительный клинический эффект "эйконола", можно предположить, что синтез TxA_2 в тромбоцитах ингибируется под действием С22:6 в большей степени, чем синтез простаглицлина в эндотелии. Сдвиг отношения 6-кето- PGF_{1a} / TxB_2 в сторону увеличения отмечался ранее в плазме крови крыс при использовании в их рационе "эй-

конола" [12].

Сравнение предлагаемых нами коэффициентов у обследованных групп людей (табл. 3) показывает, что достоверные различия между здоровыми (группа 0) и больными ИБС (группа 1) наблюдаются по всем, кроме K_3 , показателям. К аналогичным выводам приводит сравнение показателей K в группах больных до и после лечения (группы 1 и 2). Точно так же после месячного применения "эйконола" становятся в среднем неразличимыми показатели K_1 , K_2 и K_5 в группах 0 и 2.

Таким образом, в результате анализа влияния рас-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марков Х.М. // Кардиология. 1982. №22. С. 11.
2. Dyerberg J., Bang H.O., Moncada S., Vane J.R. // Lancet. 1978. 2. P. 117.
3. Virgolini I., O'Grady J., Peskar B.A., Sinzinger H. // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1990. 40. P. 227.
4. Diszfalury U., Hammarstrom S. // FEBS Lett. 1979.10. P. 291.
5. Needleman P., Raz A., Minkes M.S. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1979. 76. P. 944.
6. Dyerberg J., Jordensen K.A., Arnfred T. // Prostaglandins. 1981. 22. P.857.
7. Fischer S., Schacky C., Siess W. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984. 120. P. 907.
8. Nordy A., Lyngmo V., Vartun A., Svensson B. // Biochim. Biophys. Acta. 1986. 877. P. 31.
9. Kondo T., Ogawa K., Satake T. et al. // Clin. Cardiol. 1986. 9. P. 413.
10. Мевх А.Т., Юськович А.К., Дуженко В.С. и др. // Кардиология. №9. 1990. С. 54.
11. Юськович А.К. // Лаб. дело. 1985. №10. С. 488.
12. Карагодина З.В., Корф И.И., Лутинович В.Л. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1993. №11. С. 499.
13. Лу Е.Д., Баринов В.Г., Шафранский Ю.А. и др. // Кардиология. 1994. №9-10. С. 44.
14. Corey E.J., Shin C., Cashman J.B. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1983. 80. P. 3581.
15. Nakamura N., Hamazaki T., Yamazaki K. // J. Clin. Invest. 1993. 92. P. 1253.

Поступила в редакцию 04. 04. 96