



Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции, эндотелина, у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом

Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России, Москва

Авторы

Климушина Марина Вячеславовна, к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Гуманова Надежда Георгиевна, к.б.н., ведущ. науч. сотrud. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Горшков Александр Юрьевич, аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Гаврилова Наталья Евгеньевна, к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская Виктория Алексеевна, д.б.н. профессор, рук. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва, Россия.

Резюме

Цель

Анализ взаимосвязи между маркером эндотелиальной функции, эндотелином, и приемом гиполипидемических препаратов у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование были включены 429 пациентов (302 мужчин и 127 женщин) в возрасте $62,7 \pm 8,8$ лет с поражениями КА, подтвержденных методом коронароангиографии. Уровень эндотелина измеряли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA.

Результаты

Была выявлена отрицательная корреляция между терапией статинами и уровнем эндотелина у мужчин ($r = -0,11$, $p = 0,04$). Обнаружено, что у мужчин, находящихся на терапии статинами ($n = 294$), уровень эндотелина в 1,8 раз ниже, по сравнению с мужчинами, не принимающими статины. У женщин с поражением КА взаимосвязи между приемом статинов и уровнем эндотелина в сыворотке крови не выявлено.

Заключение

У мужчин с поражениями КА, в отличие от женщин, прием статинов отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина и ассоциирован с почти 2-кратным снижением данного параметра. Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов не выявлено.

Ключевые слова

Атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, статины.

Interrelation between statins and endothelial dysfunction marker in male and female patients with coronary atherosclerosis

Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Y., Gavrilova N.E., Metelskaya V.A.

National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Authors

Marina V. Klimushina, Ph.D., senior researcher of the Department of studies of chronic non-infectious diseases biochemical markers, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Nadezhda G. Gumanova, Ph.D., leading researcher of the Department of studies of chronic non-infectious diseases biochemical markers, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Alexandr Yu. Gorshkov, Ph.D. student of the Department of clinical cardiology and molecular genetics, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Natalia E. Gavrilova, M.D., Ph.D., senior researcher of the Department of clinical cardiology and molecular genetics, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Victoria A. Metelskaya, Ph.D., doctor of sciences, professor, head of the Department of studies of chronic non-infectious diseases biochemical markers, National Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Summary

Objective

To analyze the interrelation between the marker of endothelial dysfunction endothelin and hypolipidemic drugs administration in patients with verified coronary arteries (CA) lesions

Materials and methods

This study included 429 patients (302 males and 127 females) in the age of $62,7 \pm 8,8$ years with CA lesions verified with coronary angiography. Endothelin levels in serum were measured with immune-enzyme assay ELISA.

Results

Negative correlation between statins therapy and endothelin levels was identified in male patients ($r = -0,11$, $P = 0,04$). We revealed that males undergoing statin therapy ($n = 294$) had 1,8 times less endothelin levels comparing with the men who did not receive statins. The interrelation between statin administration and endothelin levels in female patients with CA lesions was not found.

Conclusion

In male patients with CA lesions, as opposed to females, statin administration correlates negatively with endothelin levels and is associated with its 2-fold decrease. Interrelation between endothelin concentration and administration of other drugs was not found.

Keywords

Atherosclerosis, endothelial dysfunction, endothelin, statins.

Список сокращений

АД — артериальное давление,
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,
КА — коронарные артерии,
КАГ — коронароангиография;
ЛВП — липопротеины высокой плотности,

Введение

В основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит атеросклероз, часто развивающийся бессимптомно в течение многих лет. Начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудистой стенки, поэтому ее рассматривают как маркер раннего развития атеросклероза [1, 2]. ЭД обусловлена нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия, сопровождающимся дисбалансом продукции вазодилататоров и вазоконстрикторов, что приводит к изменению сосудистого тонуса. Наиболее изученным с точки зрения путей сигнальной регуляции из известных в настоящее время вазоконстрикторов, продуцируемых эндотелием, является эндотелин [3]. Повышенный уровень эндотелина в плазме крови наблюдается при таких состояниях, как острый инфаркт миокарда, нарушение ритма сердца, гипертрофия миокарда, коронарная болезнь сердца, и ассоциирует с основными факторами риска ССЗ [4, 5]. Таким образом, дисбаланс продукции эндотелина может свидетельствовать о ЭД и о других ассоциированных нарушениях, детерминирующих развитие атеросклероза.

Возможности коррекции ЭД с помощью лекарственной терапии уделяется большое внимание. Для лечения ССЗ применяют широкий спектр препаратов, среди которых наиболее эффективными признаны следующие группы: статины, β-адреноблокаторы, антикоагулянты, антиагреганты, диуретики, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы кальциевых каналов и др. Плейотропным эффектом статинов — ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза) — уделяется особое внимание [6, 7]. Помимо гиполипидемической и антиатерогенной активности положительное влияние статинов на эндотелий связывают с их антиоксидантным и эндотелийпротективным действием [8–10]. Таким образом, изучение плейотропного эффекта статинов в части их влияния на сосудистый эндотелий представляет большой научный интерес.

ЛНП — липопротеины низкой плотности,
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания,
ТГ — триглицериды,
ХС — холестерин,
ЧСС — частота сердечных сокращений,
ЭД — эндотелиальная дисфункция.

Цель данной работы состояла в анализе взаимосвязи между маркером эндотелиальной функции, эндотелином, и приемом статинов и других лекарственных препаратов у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 30 до 80 лет, находившиеся на обследовании и лечении в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2011–2012 гг. с подозрением на коронарную болезнь сердца, которые были направлены на коронароангиографию (КАГ).

Критерием включения в исследование было наличие поражения КА, подтвержденное методом КАГ. Критериями исключения из исследования служили: перенесенный менее полугодом назад инфаркт миокарда или мозговой инсульт; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >7,5%); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания системы крови, в т.ч. тромбоцитопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, анализировали среднее 2 измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли в течение 60 сек. в положении пациента сидя после отдыха.

Забор крови производили из локтевой вены после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали методом центрифугирования крови при 1000 г,

Таблица 1

Основные демографические показатели, концентрация эндотелина и липидный профиль

Параметры	Всего (n = 429)	Мужчины (n = 302)	Женщины (n = 127)
	Среднее ± SD		
Общие параметры			
Возраст, лет	62,7±8,8	59,8±9,1	65,6±8,4*
Вес тела, кг	83,0±13,8	88,4±15,6	77,5±12,0*
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5±4,8	29,1±4,4	29,9±5,1
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,6±15,3	130,3±15,2	132,8±15,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,3±8,0	80,6±8,7	80,0±7,3
ЧСС, уд/мин	69,9±7,8	68,7±7,8	71,0±7,8*
Биохимический маркер эндотелиальной дисфункции			
Эндотелин, фмоль/мл	2,90±3,53	2,86±3,50	2,94±3,56
Липидный профиль			
Общий ХС, ммоль/л	5,02±1,33	4,83±1,20	5,20±1,45*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,14±1,23	2,99±1,05	3,28±1,40*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,00±0,25	0,95±0,20	1,06±0,30*
ТГ, ммоль/л	1,93±1,40	1,93±1,25	1,93±1,54

Примечание: * — различия между группой мужчин и женщин, $p < 0,05$.

20 мин, при 4 °С. Сыворотку алиquotили и хранили при -26 °С до анализа.

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (после осаждения липопротеинов низких плотностей (ЛНП) фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Kopelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Концентрацию эндотелина 1–21 определяли с помощью набора реагентов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISE в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения, определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD). Для оценки различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применяли метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Когорту составили 429 пациентов (302 мужчин и 127 женщин) в возрасте 62,7±8,8 лет. Основные демографические характеристики когорты и уровень эндотелина представлены в табл. 1.

Группа мужчин отличалась от группы женщин по возрасту, массе тела, ЧСС, общему ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП ($P < 0,05$).

Средняя концентрация эндотелина во всей когорте составила 2,90±3,53 фмоль/мл, различий в зависимости от пола не обнаружено.

97% мужчин и 93% женщин принимали статины в следующем соотношении: аторвастатин (78%), розувастатин (12%) и симвастатин (10%). Оценив взаимосвязь между терапией статинами и уровнем эндотелина у пациентов, была выявлена отрицательная корреляция между терапией статинами и уровнем эндотелина у мужчин ($r = -0,11$; $p < 0,05$). Более того, у мужчин, принимавших статины ($n = 294$), уровень эндотелина был в 1,8 раз ниже, по сравнению с мужчинами, не принимавших статины — 2,80±3,48 vs 4,98±4,24 фмоль/мл, соответственно ($p < 0,05$).

У женщин взаимосвязи приема статинов с уровнем эндотелина в сыворотке не выявлено.

Помимо статинов пациенты принимали следующие лекарственные препараты: антикоагулянты (варфарин), антиагреганты (клопидогрел, аспирин), ИАПФ, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, доноры оксида азота (органические нитраты), антагонисты альдостерона, диуретики. Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов ни у мужчин, ни у женщин не выявлено.

Обсуждение

Наши данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между терапией статинами и маркером эндотелиальной функции, эндотелина, у больных

с верифицированным коронарным атеросклерозом зависит от пола. У мужчин прием статинов ассоциируется с почти 2-кратным снижением уровня эндотелина у пациентов, принимавших статины, по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. Снижение уровня эндотелина при терапии статинами согласуется с данными мета-анализа 15 независимых испытаний, где показано, что статины снижают уровень эндотелина в плазме крови [11].

У женщин взаимосвязь терапии статинами с уровнем эндотелина отсутствует. Женщины находились на аналогичной с мужчинами лекарственной терапии. Возможно различие в действии статинов на маркер эндотелиальной функции, эндотелин, у мужчин и женщин связано с гормональным статусом. Половые гормоны влияют на уровень эндотелина в плазме: мужские гормоны (тестостерон), в отличие от женских, повышают концентрацию эндотелина [12]. Данные мета-анализа подтвердили, что прием статинов сопровождается снижением уровня тестостерона [13]. Это связано с тем, что ингибирование фермента ГМГ-КоА редуктазы статинами приводит к снижению мевалоната, который является предшественником стеролов и изопреноидов, необходимых для синтеза стероидных гормонов, в т. ч. андрогенов. Таким образом, выявленная в нашей работе ассоциация статинов со сниженным уровнем эндотелина у мужчин, возможно, связана с опосредованным действием статинов через снижение уровня тестостерона, который, в свою очередь, повышает уровень эндотелина, либо с прямым действием статинов на сосудистый эндотелий, в результате которого наблюдается снижение уровня эндотелина. Также, мы не исключаем возможности того, что развитие атеросклероза у мужчин затрагивает иные механизмы, нежели у женщин.

Однако необходимо установить, оказывает ли снижение уровня эндотелина благотворное влияние на сердечно-сосудистые события. Недавно проведенный мета-анализ показал, что липофильные статины, включая аторвастатин и симвастатин, могут снижать риск сердечно-сосудистой смертности [14]; аналогичный вывод был получен в крупномасштабном проспективном исследовании Raugiah M, et al. [15]. Таким образом, вероятно, снижение уровня эндотелина благоприятно для организма в отношении нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Статины, очевидно, обладают эндотелийпротективным действием. Эндотелийпротективный эффект статинов может быть связан с полом. У мужчин с поражениями КА, в отличие от женщин, прием статинов отрицательно коррелирует с уровнем маркера эндотелиальной функции, эндотелином. У мужчин, принимавших статины, наблюдается почти 2-кратное снижение уровня эндотелина, по сравнению с мужчинами, не принимавшими статины.

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-7582.2016.4

Литература

1. Mudau M, Genis A, Lochner A, et al. Endothelial dysfunction — the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23 (4): 222–31.
2. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115:1285–95.
3. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev.* 2016;68:357–418,
4. Bossard M, Pumpol K, van der Lely S, et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults. *Atherosclerosis.* 2015;239 (1): 186–91.
5. Gottlieb S.S., Harris K., Todd J., et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem.* 2015;48 (4–5): 292–6.
6. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078–87.
7. Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18 (5): 20.
8. Souza-Costa DC, Sandrim VC, Lopes LF, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis.* 2007;193 (2): 438–44.
9. Hosokawa S, Hiasa Y, Tomokane T, et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2006;29 (8): 357–62.
10. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 6:352 (1): 20–8.
11. Sahebkar A, Kotani K, Serban C, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis

- of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(2): 433–42.
12. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med*. 1993;118 (6): 429–32.
13. Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2013;11:57.
14. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2014;23:970–7.
15. Pauriah M, Elder DH, Ogston S, et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. *Heart*. 2014;100:867–72.