

Некоторые особенности изменения углеводно-энергетического обмена в миокарде и скелетных мышцах крыс под влиянием симвастатина

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0003

© Е.С. Белоусова, З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Т.Д. Лосева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону

Для цитирования: Белоусова Елена Сергеевна – ORCID 0000-0001-8703-4032; Микашинович Зоя Ивановна – ORCID 0000-0001-9906-8248; Виноградова Елена Викторовна – ORCID 0000-0002-1428-4839; Лосева Татьяна Дмитриевна – ORCID 0009-0004-3245-395X. Некоторые особенности изменения углеводно-энергетического обмена в миокарде и скелетных мышцах крыс под влиянием симвастатина. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;1(54):22–28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0003.

Абстракт

Цель исследования. Комплексный анализ биохимических изменений в скелетной мускулатуре и миокарде крыс после введения симвастатина.

Материалы и методы. Исследование проводилось на беспородных крысах-самцах (4 группы по 35 особей) в возрасте 12-14 месяцев (300-350 г). Группа контроля (интактные животные) получала общий рацион вивария и ежедневно через пищеводный зонд 2 мл воды очищенной. Животные группы 1 также находились на стандартном рационе вивария, плюс ежедневно однократно в течение 2 месяцев получали водную суспензию симвастатина через пищеводный зонд по 0,012 г/кг массы тела. У крыс 2 и 3 группы в течение 3 месяцев индуцировали гиперхолестеринемию, после диагностики которой животные группы 2 в течение 2 месяцев находились на рационе без добавления симвастатина, а животным группы 3 в течение того же периода вводили симвастатин по 0,012 г/кг массы тела единожды в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд. В миокарде и скелетных мышцах животных определяли активность дегидрогеназ цикла Кребса, цитохромоксидазы, содержание пировиноградной кислоты и лактата.

Результаты. Механизмы аварийной перестройки метаболизма миокарда и скелетной мускулатуры под действием симвастатина зависели от исходного функционального состояния организма. У животных группы 1 под влиянием симвастатина выявили аварийную перестройку метаболизма, направленную на активацию гликолиза и окисления НАД-зависимых субстратов, на что указывает повышение уровня лактата и активности пируватдегидрогеназы (ПВК-ДГ). Динамика уровня лактата и пирувата и активности ферментов энергетического обмена в условиях моделирования алиментарной гиперхолестеринемии (ГХ) после введения симвастатина отражает тенденцию к снижению тяжести гипоксических изменений, обусловленных ГХ, но в то же время свидетельствует о неполноценности защитных внутриклеточных механизмов и формировании митохондриальной дисфункции.

Заключение. Анализ выявленных изменений показал, что миокард как особая разновидность мышечной ткани может подвергаться повреждающему действию при длительном приеме статинов.

Ключевые слова: статины, статиновая миопатия, митохондриальная дисфункция, энергетический обмен.

Some features of changes in carbohydrate–energy metabolism in the myocardium and skeletal muscles of rats under the influence of Simvastatin

E.S. Belousova, Z.I. Mikashinovich, E.V. Vinogradova, T.D. Loseva

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was a comprehensive analysis of biochemical changes in the skeletal muscles and myocardium of rats after the administration of Simvastatin.

Materials and methods. The study was conducted on outbred male rats (4 groups of 35 individuals) aged 12-14 months (300-350 g). The control group (intact animals) received the general diet of the vivarium and 2 ml of purified water daily through an esophageal tube. Animals of group 1 were also on a standard vivarium diet, plus they received an aqueous suspension of simvastatin through an esophageal tube at a dose of 0.012 g/kg body weight once daily for 2 months. In rats of groups 2 and 3, hypercholesterolemia was induced for 3 months, after diagnosis of which, animals of group 2 were on a diet without the addition of simvastatin for two months, and animals of group 3 were administered simvastatin at a dose of 0.012 g/kg body weight once a day during the same period in the form of an aqueous suspension through an esophageal tube. In the myocardium and skeletal muscles of animals, the activity of dehydrogenases of the Krebs cycle, cytochrome oxidase, the content of pyruvic acid and lactate were determined.

Results. The mechanisms of emergency restructuring of myocardial and skeletal muscle metabolism under the action of Simvastatin depended on the initial functional state of the organism. In animals of group 1, under the influence of Simvastatin, an emergency metabolic rearrangement was detected, aimed at activating glycolysis and oxidation of NAD-dependent substrates, as indicated by an increase in lactate levels and pyruvate dehydrogenase activity. The dynamics of the level of lactate and pyruvate and the activity of energy metabolism enzymes in the conditions of modeling alimentary hypercholesterolemia after the administration of Simvastatin reflects a tendency to reduce the severity of hypoxic changes caused by HC, but at the same time, indicates the inferiority of protective intracellular mechanisms and the formation of mitochondrial dysfunction.

Conclusion. Analysis of the revealed changes showed that the myocardium, as a special type of muscle tissue, can be subjected to damaging effects during long-term use of Statins.

Keywords: statins, statin myopathy, mitochondrial dysfunction, energy metabolism.

For citation: Elena S. Belousova – ORCID 0000-0001-8703-4032, Zoya I. Mikashinovich – ORCID 0000-0001-9906-8248, Elena V. Vinogradova – ORCID 0000-0002-1428-4839; Tatyana D. Loseva – ORCID 0009-0004-3245-395X. Some features of changes in carbohydrate-energy metabolism in the myocardium and skeletal muscles of rats under the influence of Simvastatin. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2021;1(54):22–28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0003.

Поступила/Received: 11.07.2023

Рецензия получена/Review received: 18.10.2023

Принята в печать/Accepted: 25.01.2024

Введение

Уже не одно десятилетие статины являются наиболее востребованной группой лекарственных средств в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Они обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью. В то же время остается актуальным вопрос о молекулярных механизмах поражения органов-мишеней при длительном применении статинов, что может привести к развитию миопатии. В литературе накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, посвященный анализу биохимических изменений в скелетной мускулатуре, и лишь незначительное количество работ, затрагивающих изменения в миокарде; не установлена роль митохондриальной дисфункции как возможного пускового механизма осложнений [1,2].

В связи с этим целью исследования явился комплексный анализ биохимических изменений в скелетной мускулатуре и миокарде крыс после введения симвастатина.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 140 беспородных крысах-самцах в возрасте 12–14 месяцев (300–350 г), которых в процессе эксперимента разделили на 4 равные группы. Содержание животных соответствовало санитарным правилам СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29.08.2014.

Группа контроля (35 интактных животных), получала общий рацион вивария и ежедневно через пищеводный зонд 2 мл воды очищенной. Животные, составляющие группу 1 (35 особей), находились на стандартном рационе вивария и в течение 2 месяцев ежедневно 1 раз в сутки получали симвастатин (Zocor 20 мг) по 0,012 г/кг массы животного в виде водной суспензии через пищеводный зонд.

Остальные животные в течение 3 месяцев получали рацион, обогащенный животными жирами (топленное сливочное масло) и легко усваиваемыми углеводами (тростниковый сахар, манная крупа), что привело к развитию алиментарной гиперхолестеринемии [3]. По окончании этого срока животные были разделены на равные группы по 35 крыс в каждой: группа 2 – животные, которые питались рационом без добавления симвастатина; группа 3 – животные, которым 2 месяца вводили симвастатин (Zocor 20 мг) по 0,012 г/кг массы единожды в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд, что приводило к развитию лекарственной миопатии [4]. Животных выводили из эксперимента декапитацией.

Для оценки динамики холестерина обмена определяли уровень общего холестерина (ХС)

в сыворотке крови на анализаторе Bayer Express Plus.

Для исследования выделяли миокард и фрагменты скелетных мышц с задней лапы животного.

Концентрацию пировиноградной кислоты (ПВК) определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [5]. Концентрацию лактата определяли по реакции уксусного альдегида, который образуется из молочной кислоты в присутствии серной, фосфорной кислот и ионов меди с параоксидифенилом [6].

Митохондрии выделяли в солевом растворе (0,15 М КСl и 10 мМ трис-НСl), после чего для удаления ядерной фракции гомогенаты центрифугировали 15 мин при 640 g. Фракцию митохондрий выделяли в течение 25 мин при 20 000 g с двукратным промыванием средой выделения. Активность субстратных дегидрогеназ цикла Кребса: пируватдегидрогеназы (ПДГ), α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КГ-ДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли спектрофотометрическим методом по реакции восстановления нитросинего тетразолия в присутствии индивидуального субстрата (пирувата Na, α -кетоглутарата, сукцината) [7]. Активность цитохромоксидазы (ЦХО) определяли по цветной реакции с парадинитродифениламином [8].

Для гистологических исследований фрагменты тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Достоверность отличий определяли после проверки на подчинение нормальному закону распределения с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В миокарде животных группы 1 выявили увеличение уровня лактата на 117% ($p < 0,001$) уровень ПВК достоверно не изменился относительно контрольной группы (табл. 1). Активность субстратных дегидрогеназ имела разнонаправленный характер: активность ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ была увеличена на 50% ($p < 0,001$) и 18% ($p < 0,001$) соответственно, активность СДГ снижена на 20% ($p < 0,001$), ЦХО повышена на 67% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

В мышечной ткани животных группы 1 концентрация ПВК была снижена на 59% ($p < 0,001$), лактата – увеличена на 109% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы (табл. 2). Активность ферментов энергетического обмена изменилась следующим образом: выявлено незначительное снижение активности α -КГ-ДГ на 10% ($p < 0,001$) и ЦХО на 8% ($p > 0,05$), активность СДГ и ПВК-ДГ

Таблица 1. Показатели углеводно-энергетического обмена в сердечной мышце крыс после длительного введения симвастатина

Показатель	Группа контроля (интактные животные) n=35	Группа 1 (контроль + симвастатин) n=35	Группа 2 (гиперхолестеринемия) n=35	Группа 3 (гиперхолестеринемия + симвастатин) n=35
Пируват [мкМ/мг белка]	0,7 ± 0,1 0,72 [0,9; 0,8]	0,7 ± 0,08 p>0,1	1,6 [1,6; 1,8]* p<0,001	0,8 [0,7; 0,8]** p<0,001** p>0,1*
Лактат [мкМ/мг белка]	2,9 [2,2; 3]	6,3 [6,2; 6,3]* p<0,001	5,2 [5,1; 5,2]* p<0,001	4,4 [4,1; 4,44]**,* p<0,001**, p<0,001*
ПВК-ДГ [мкМ/мг белка]	1,6 ± 0,3 1,4 [1,4; 1,9]	2,4 ± 0,14 p<0,001	2,9 [2,6; 3,2]* p<0,001	5,5 [5,2; 5,8]**,* p<0,001** p<0,001*
α-КГ-ДГ [мкМ/мг белка]	2,2 [2,1; 2,4]	2,6 [2,4; 2,6]* p<0,001	4,0 [3,6; 4,3]* p<0,001	2,4 [2,4; 2,6]**,* p<0,001** p<0,001*
СДГ [мкМ/мг белка]	10,1 [9,8; 10,5]	8,1 [8,1; 9,7]* p<0,001	8,8 [8,5; 9,3]* p<0,001	4,89 [4,3; 5,3]**,* p<0,001** p<0,001*
ЦХО [нМ/мг белка]	0,012 ± 0,001 0,01 [0,011; 0,012]	0,02 ± 0,002* p<0,001	0,009 [0,009; 0,001] * p<0,001	0,008 [0,007; 0,008] **,* p<0,001** p<0,001*

Примечание: * достоверно при сравнении с группой контроля; ** достоверно при сравнении со 2-ой группой.

Таблица 2. Показатели углеводно-энергетического обмена в скелетных мышцах крыс после длительного введения симвастатина

Показатель	Группа контроля (интактные животные) n=35	Группа 1 (контроль + симвастатин) n=35	Группа 2 (гиперхолестеринемия) n=35	Группа 3 (гиперхолестеринемия + симвастатин) n=35
Пируват [мкМ/мг белка]	2,3 [2,3;2,3]	0,94 [0,88;0,98]* p<0,001	8 [8;8]* p<0,001	3,3 [3;3,5]**,* p<0,001** p<0,001*
Лактат [мкМ/мг белка]	3,9 [3,78;4,44]	8,16 [7,74;8,46]* p<0,001	6,8 ± 0,65 6,9 [6;7,3]* p<0,001	4,4 [4,32;5]**,* p<0,001** p<0,001*
ПВК-ДГ [мкМ/мг белка]	0,82 [0,74;0,82]	1,37 [1,24;1,49]* p<0,001	1,72 [1,72;2,01]* p<0,001	1,47 [1,32;1,61]**,* p<0,001** p<0,001*
α-КГ-ДГ [мкМ/мг белка]	0,82 [0,82;0,98]	0,74 [0,62;0,87]* p<0,001	1,72 [1,72;1,72]* p<0,001	0,73 [0,73;0,88]**,* p<0,001** p<0,001*
СДГ [мкМ/мг белка]	1,81 [1,64;1,9]	2,74 [2,36;2,86]* p<0,001	2,53 [2,23;2,83]* p<0,001	0,73 [0,73;0,88]**,* p<0,001** p<0,001*
ЦХО [нМ/мг белка]	0,0039 ± 0,0005 0,0038 [0,0034;0,0042]	0,0036 ± 0,0004 p>0,05	0,0038 [0,0034;0,0039] p>0,05	0,001 [0,00096;0,00114]**,* p<0,001** p<0,001*

Примечание: * достоверно при сравнении с группой контроля; ** достоверно при сравнении со 2-ой группой.

увеличилась на 51% (p<0,001) и 110% (p<0,001) соответственно относительно контрольной группы (см. табл. 2).

Содержание животных на рационе, обогащённом легкоусваиваемыми углеводами и животными жирами (группа 2), приводило к достоверному увеличению уровня холестерина в сыворотке крови

на 75,38% (p<0,001) относительно контрольной группы, что свидетельствует о формировании алиментарной гиперхолестеринемии (табл. 3).

У животных с алиментарной гиперхолестеринемией (ГХ) (группа 2) в миокарде установили повышение концентрации ПВК на 119% (p<0,001) и лактата на 79% (p<0,001) по сравнению

Таблица 3. Уровень холестерина в сыворотке крови животных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (интактные животные) n=35	Группа 2 (гиперхолестеринемия) n=35	Группа 3 (гиперхолестеринемия + симвастатин) n=35
Холестерин [ммоль/л]	1,588 ± 0,154	2,785 ± 0,342 p < 0,001	1,637 ± 0,136 p1 < 0,001 p > 0,05

Примечание: p достоверно относительно контрольной группы; p1 достоверно относительно животных с гиперхолестеринемией.

с группой контроля. Активность ПВК-ДГ была увеличена на 81% ($p < 0,001$), α -КГ-ДГ – на 82% ($p < 0,001$), при этом активность СДГ была снижена на 13% ($p < 0,001$), ЦХО – на 25% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы (см. табл. 1).

В скелетных мышцах животных группы 2 было выявлено повышение концентрации ПВК на 248% ($p < 0,001$) и лактата на 74% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Активность ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ была увеличена синхронно на 110% ($p < 0,001$), активность СДГ – на 40% ($p < 0,001$), активность ЦХО достоверно не изменилась относительно группы контроля (см. табл. 2).

После курса симвастатина (группа 3) у животных, несмотря на сохранение характера питания, было выявлено снижение уровня холестерина в сыворотке крови практически до показателя контрольной группы (см. табл. 3).

В миокарде животных было установлено снижение концентрации ПВК на 50% ($p < 0,001$), лактата – на 15% ($p < 0,001$) относительно показателей группы 2. При сравнении с показателями контрольной группы концентрация ПВК достоверно не отличалась, концентрация лактата была увеличена на 52% ($p < 0,001$). Активность ПВК-ДГ относительно группы 2 увеличилась на 90% ($p < 0,001$), а при сравнении с данными контрольной группы была повышена на 244% ($p < 0,001$). Активность α -КГ-ДГ в миокарде животных группы 3 снизилась на 40% ($p < 0,001$) относительно группы 2 и практически не отличалась от контрольной группы (см. табл. 1).

В мышцах животных группы 3 концентрация ПВК снизилась на 63% ($p < 0,001$), лактата – на 35% ($p < 0,001$) относительно показателей группы 2. При сравнении с данными контрольной группы концентрация ПВК оставалась увеличенной на 44% ($p < 0,001$), лактата – на 13% ($p < 0,001$). Активность ПВК-ДГ в мышцах животных группы 3 снизилась относительно группы 2 на 15% ($p < 0,001$), но по сравнению с контрольной группой оставалась увеличенной на 79% ($p < 0,001$). Активность α -КГ-ДГ в мышцах животных группы 3 снизилась на 58% ($p < 0,001$) относительно группы 2, относительно контрольной группы была снижена на 10% ($p < 0,001$). Активность СДГ и ЦХО в мышцах животных группы 3 снизилась на 71% ($p < 0,001$)

и 74% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с показателями группы 2. Относительно контрольной группы активность СДГ была снижена на 60% ($p < 0,001$), ЦХО – на 97% ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Из представленных данных видно, что характерной особенностью метаболического ответа миокарда и скелетных мышц интактных животных на введение симвастатина (группа 1) является увеличение уровня лактата. Исходя из общепринятых представлений, накопление лактата можно рассматривать как признак развития метаболического ацидоза и тканевой гипоксии. С другой стороны, современные представления о роли лактата в метаболизме миокарда и скелетных мышц позволяют полагать, что введение высокой дозы симвастатина является стрессорным фактором, вызывающим адаптивный ответ в виде повышения скорости гликолиза, на что указывает гиперпродукция лактата [9].

Миокард – активно метаболизирующая ткань, потребляющая 60–75% кислорода, и аэробное окисление жирных кислот и глюкозы рассматриваются как основные механизмы его энергообеспечения [10]. Сохранение в миокарде животных группы 1 уровня ПВК в границах, соответствующих контрольной группе, при повышенной активности ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ также косвенно отражает активацию гликолиза. Повышенная активность начальных ферментов цикла Кребса также свидетельствует об активации НАД-зависимого окисления, что тоже характерно для адаптации к гипоксии. При этом представляется логичным некоторое снижение активности СДГ, поставляющей эквиваленты ФАДН₂ в дыхательную цепь, и активация ЦХО как терминального участка дыхательной цепи.

Метаболические изменения в скелетных мышцах животных группы 1 существенно отличались от таковых в миокарде. У животных выявлено снижение концентрации ПВК и повышение активности ПВК-ДГ. С одной стороны, столь выраженное снижение концентрации ПВК в мышцах может быть обусловлено её восстановлением в лактат, с другой – интенсивным окислением в реакции, катализируемой ПВК-ДГ. В то же время была выявлена тенденция к снижению активности α -КГ-ДГ,

что указывает на постепенное уменьшение доли НАД-зависимого окисления в энергообеспечении миоцитов. Выявленное нами повышение активности СДГ в мышцах животных группы 1 может быть направлено на поддержание энергопродукции в обход НАД-зависимого участка дыхательной цепи. При этом нами выявлена тенденция к снижению активности ЦХО, что указывает на напряжение адаптивных механизмов и формирует тканевую гипоксию.

Анализ биохимических показателей в миокарде и скелетных мышцах животных с алиментарной ГХ (группа 2) позволил выявить ряд общих механизмов метаболических перестроек. Так, в анализируемых тканях было выявлено существенное увеличение уровня ПВК и лактата. Накопление ПВК как узлового метаболита обмена глюкозы, аминокислот и жирных кислот, с одной стороны, свидетельствует о формировании дисрегуляции внутриклеточного обмена. С другой стороны, накопление ПВК и повышенная активность ПВК-ДГ может быть обусловлена гиперметаболизмом глюкозы и жирных кислот, поступающих в составе экспериментального рациона.

Согласно данным литературы, даже двухнедельная ГХ характеризуется манифестацией дистрофических изменений кардиомиоцитов, которые проявляются дислипидемической модификацией клеточных мембран, повышением активности катаболических процессов. В динамике развития ГХ наблюдается усугубление дистрофии кардиомиоцитов с нарушением поперечной исчерченности, появлением очагов некроза, кардиосклероза [11].

Гистологическое исследование срезов миокарда животных группы 2 также позволило выявить ряд дистрофических изменений: набухание кардиомиоцитов с утратой поперечной исчерченности, концевая дистрофия миоцитов, венозное полнокровие, периваскулярная гистиоцитарно-фибробластическая реакция, набухание стенок артериол, жировая инфильтрация, гиалиноз стенок отдельных сосудов [3].

Принимая во внимание данные о морфологических изменениях, накопление лактата в миокарде и скелетных мышцах животных группы 2 свидетельствует о формировании гипоксии. В общепринятых представлениях, длительная гипоксия вызывает снижение интенсивности НАД-зависимого окисления. В нашем эксперименте, напротив, было установлено повышение активности ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ. При этом изменения активности СДГ и ЦХО в миокарде отличались от таковых в скелетных мышцах. В миокарде было выявлено снижение активности обоих ферментов, что указывает на общее снижение эффективности митохондриального окисления, поскольку ФАД-зависимый участок дыхательной цепи является наиболее устойчивым и участвует в формировании долгосрочных механизмов адаптации к гипоксии. В скелетных мышцах

животных с алиментарной ГХ, напротив, выявлено повышение активности СДГ, тогда как активность ЦХО не отличалась от контрольной группы.

После курса симвастатина у животных с алиментарной ГХ (группа 3) выявлено снижение уровня ПВК и лактата, что отражает тенденцию к стабилизации углеводного обмена. Однако сравнение с показателями контрольной группы показало, что уровень лактата в миокарде и скелетных мышцах оставался повышенным. Уровень ПВК в скелетных мышцах оставался увеличенным, в миокарде – не отличался. Данные изменения указывают на разный характер метаболических перестроек и несовершенство адаптивных процессов, несмотря на нормализацию уровня холестерина и устранение дестабилизирующего влияния ГХ.

Анализ активности ферментов цикла Кребса позволил установить ряд общих механизмов. Так, активность ПВК-ДГ в миокарде животных группы 3 была повышена относительно показателей группы 2, в скелетных мышцах активность фермента, напротив, была снижена. В то же время сравнение активности ПВК-ДГ у животных группы 3 с показателями контрольной группы показало, что она оставалась повышенной и в миокарде, и в скелетных мышцах. Активность α -КГ-ДГ в миокарде и мышцах животных группы 3 снизилась по сравнению с животными группы 2, а относительно контрольной группы практически не отличалась. Усиление интенсивности НАД-зависимого окисления является ранним и недолгосрочным механизмом адаптации к гипоксии и в динамике развития адаптивных реакций сменяется активацией наиболее устойчивого сукцинатдегидрогеназного [12]. Данный тезис подтверждают полученные нами данные об активации ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ в исследуемых органах животных группы 2, а затем снижение их активности у животных группы 3.

Между тем активность СДГ и ЦХО после курса симвастатина как в миокарде, так и в скелетных мышцах значительно снизилась относительно показателей группы 2, а также относительно контрольной группы. Эти изменения отражают сохранение дисрегуляторных процессов в клетках и могут рассматриваться как проявление «биоэнергетической» гипоксии и признаком формирующейся митохондриальной дисфункции.

Заключение

Миокард, наряду со скелетными мышцами, является тканью-мишенью повреждающего действия статинов. Метаболические изменения в миокарде, так же как и в скелетных мышцах, зависят от исходного функционального состояния организма и имеют ряд общих механизмов, характеризующихся клеточной энергетической неполноценностью. В то же время метаболический ответ миокарда имеет свои особенности, что обусловлено особенностью функционирования в режиме

непрерывного сокращения, высокой скоростью окислительного метаболизма, разнообразием и биодоступностью окисляемых субстратов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соответствие принципам этики

Проведенная работа выполнена в строгом соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №21/15 от 10.12.2015 г.).

Список литературы / References

1. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):189-199. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
2. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. Statins and mitochondria. *Postepy Biochemii*. 2016;62(2):77-84.
3. Mikashinovich Z., Belousova ES, Semenets IA, Romashenko AV, Kantaria AV. Patent for invention №2733693, Russian Federation, G09B 23/28, 2020. In Russian. (Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Семенец И.А., Ромашенко А.В., Кантария А.В. Патент на изобретение №2733693, РФ, G09B 23/28, 2020).
4. Mikashinovich ZI, Belousova ES, Sarkisyan OG, Vikhlyantsev IM, Vinogradova EV. Patent for invention №2632624, Russian Federation, G09B 23/28, 2017. In Russian. (Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Саркисян О.Г., Вихлянцева И.М., Виноградова Е.В. Патент РФ на изобретение №2632624, РФ, G09B 23/28, 2017).
5. Kamysbnikov VS. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. M.: MEDpress-inform, 2004. In Russian. (Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004).
6. Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, Litvinenko LA, Ramenskaya NP, Fomenko MO, Mashek ON. Handbook of laboratory research. Saint Petersburg: Piter. 2003. In Russian. (Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Фоменко М.О., Машек О.Н. Справочник по лабораторным исследованиям. СПб.: Питер. 2003).
7. Modern methods in biochemistry / ed. by V.N. Orekhovich. M.: Medicine, 1977. In Russian. (Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977).
8. Nordmann IN. Determination the activiti dehydrogenasiqie des mitochondries a 1-acid-dichloride-2,3,5-triphenyl-tetrazolium. *Bulletin de la Sociütü de chimie biologique*. 1957;33:189-197.
9. Chepur SV, Pluzhnikov NN, Chubar OV, Fateev IV, Bakulina LS, Litvinenko IV, Shiryayeva AI. Lactic acid: dynamics of ideas about the biology of lactate. *Advances in modern biology*. 2021;141(3):227-247. In Russian. (Ченур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., Фатеев И.В., Бакулина Л.С., Литвиненко И.В., Ширяева А.И. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. *Успехи современной биологии*. 2021;141(3):227-247). doi: 10.31857/S0042132421030042.
10. Telkova IL, Teplyakov AT. Clinical and pathophysiological aspects of the effects of chronic hypoxia/ischemia on energetic metabolism of the myocardium. *Clin med*. 2004;82(3):4-11. In Russian. (Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. *Клиническая медицина*. 2004;82(3):4-11).
11. Blagodrov VN, Danilishina MV, Lagoda NN, Rudnitskaya OG, Ivanova MD. Cytochemical aspects of energetic deficiency of the myocardium at the atherogenic dislipoproteidemia. *The world of medicine and biology*. 2011;7(4):20-23. In Russian. (Благодаров В.Н., Данилишина М.В., Лагода Н.Н., Рудницкая О.Г., Иванова М.Д. цитохимические аспекты энергетического дефицита миокарда в условиях атерогенной дислипотеидемии. *Світ медицини та біології*. 2011;7(4):20-23).
12. Novikov VE, Katunina NP. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2002;1(2):73-87. In Russian. (Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(2):73-87).