

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 577.125:547.922:615.035:615.22

**Буянова
Светлана Валерьевна**

**ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ
ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ
В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ СТАТИНОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

Минск, 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель:

Осочук Сергей Стефанович,

доктор медицинских наук, заведующий НИЛ, доцент кафедры общей и клинической биохимии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Таганович Анатолий Дмитриевич,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Пронько Павел Сергеевич,

доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»

Оппонирующая организация:

учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «27» мая 2016 года в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон 272-55-98, e-mail: uchsovnet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «

» апреля 2016 года

Ученый секретарь совета

по защите диссертаций,

кандидат медицинских наук, доцент



— А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Липопротеиновые комплексы (ЛПК) представляют собой транспортную систему крови для переноса гидрофобных соединений. Кроме липидов (триацилглицерол (ТГ), холестерол (ХС), фосфолипиды (ФЛ)) ЛПК могут транспортировать, в том числе и через цитоплазматическую мембрану, лекарственные средства, стероидные и тиреоидные гормоны [Golovina G. V. et al., 2013; Поляков Л. М. и др., 2011; Benvenga S., 1999], в ряде случаев потенцируя их активность [Панин Л. Е., 2006], и оказывают, таким образом, значительное влияние на метаболизм тканей-реципиентов [Суменкова Д. В., 2010].

При ИБС и других патологических состояниях развивается дислипидемия и модифицируются состав и физико-химические свойства ЛПК [Косинец А. Н., 2004; Коневалова Н. Ю., 2011; Aldyraliev R. K. et al., 2011]. Изменение ЛПК может происходить и при лечении гиполипидемическими препаратами [Юрьев К. Л., 2013]. Это позволяет предположить возможность модификации неспецифического транспорта соединений в составе ЛПК, и, как следствие, изменение конечных эффектов этих веществ.

В настоящее время в клинической практике широко используются статины – группа ингибиторов ключевого фермента синтеза ХС 3-гидрокси-3-метилглутарилкоферментА-редуктазы. Одними из наиболее изученных в клинических исследованиях лекарственных средств этой группы являются аторвастатин (АТV) [Pattanaik S. et al., 2012] и ловастатин (ловахол) [Затейщикова А. А., 2005].

Известно, что АТV транспортируется в крови, связываясь с белками [Malhotra N. S., 2001], в том числе, по мнению А. С. Сивкова [Сивков А. С., 2012], с альбуминами. Однако в литературных источниках отсутствует информация о количестве АТV, транспортирующегося с альбуминами. Более того, при ИБС количество альбуминов снижено [Nelson J. J. et al., 2000]. Учитывая вышесказанное, а также гидрофобность АТV [Ялымов А. А., 2006], его переносчиками могут быть и ЛПК крови, способные доставить АТV в периферические клетки и значительно изменить их холестериновый профиль [Fonarow G., 2003]. Обеспеченность ХС, в первую очередь надпочечников, способно оказать существенное влияние на жизнеспособность организма в критических ситуациях [Осочук С. С., 2011]. Кроме того, в периодической печати отсутствует информация о способности ЛПК транспортировать статины и комплексно оказывать влияние на структуру и функциональную активность периферических тканей, в том числе надпочечников. Отсутствует также информация об изменении функции неспецифического транспорта ЛПК при употреблении статинов.

Вышеизложенное позволяет считать исследование способности ЛПК к неспецифическому транспорту АТV и иных гидрофобных соединений в условиях приема статинов актуальным и необходимым.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках запланированной темы исследований кафедры общей и клинической биохимии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета «Состояние прямого и обратного транспорта холестерина при инфекционном воспалительном процессе» (б/н, 01.10.2009-30.09.2014), а также в рамках биоэквивалентных исследований генерических лекарственных средств аторвастатина производства СООО «ЛЕКФАРМ» по теме «Определение концентрации аторвастатина в плазме крови 24 здоровых добровольцев в рамках биоэквивалентных испытаний лекарственного средства ЛИПРОМАК-ЛФ (таблетки, содержащие 40 мг аторвастатина) производства СООО «Лекфарм» (Республика Беларусь) в сравнении с лекарственным средством ЛИПРИМАР (таблетки, содержащие 40 мг аторвастатина) производства GOEDEKEGMBH/PFIZER, Германия» (26.02.2009-15.06.2009).

Цель и задачи исследования

Цель работы – установить особенности транспортной функции липопротеиновых комплексов крови человека, липидный состав и морфологические показатели надпочечников экспериментальных животных в условиях снижения активности синтеза холестерина статинами.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие задачи:

1. Оценить распределение аторвастатина и его активных производных в липопротеиновых комплексах крови здоровых людей и пациентов с ИБС.
2. Исследовать липидно-белковый профиль нативных липопротеиновых комплексов крови здоровых людей и пациентов с ИБС до, через 24 часа, на 3-и сутки после однократного приема аторвастатина и через 10 суток ежедневного приема аторвастатина у пациентов с ИБС.
3. Определить концентрацию и распределение кортизола, тироксина и трийодтиронина в липопротеиновых комплексах крови здоровых людей и пациентов с ИБС до, через 24 часа, на 3-и сутки после однократного приема аторвастатина и через 10 суток ежедневного приема аторвастатина у пациентов с ИБС.
4. Исследовать липидтранспортную систему и гормональный спектр крови, количество фосфолипидов и холестерина, а также морфологию микроциркуляторного русла надпочечников лабораторных крыс после введения ловахола.

Объект исследования: кровь здоровых людей и пациентов с ИБС, кровь и ткань надпочечников лабораторных крыс, получавших статины.

Предмет исследования: концентрации аторвастатина и его активных производных, гормонов, липидов и белков в составе липопротеиновых комплексов

крови человека, а также концентрации гормонов и липидов крови, концентрации липидов и морфологические показатели микроциркуляторного русла надпочечников лабораторных животных при снижении синтеза холестерина статинами.

Научная новизна

В работе впервые показана возможность транспорта аторвастатина и его активных производных в составе липопротеиновых комплексов крови. Впервые показаны различия в транспорте и распределении аторвастатина и его активных дериватов в липопротеиновых комплексах крови у здоровых лиц и пациентов с ИБС. Впервые установлено, что у здоровых людей транспорт аторвастатина и его производных осуществляется преимущественно в составе ЛПВП, а у пациентов с ИБС в составе ЛПНП и ЛПОНП. Впервые установлено, что количественное содержание аторвастатина и его дериватов в составе липопротеиновых комплексов крови выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей. Установлено, что пара-гидроксиаторвастатин у пациентов с ИБС является наиболее значимым по количеству дериватом и определяется, в основном, в составе ЛПОНП и ЛПНП.

Впервые проведена сравнительная оценка изменений состава нативных липопротеиновых комплексов крови здоровых людей и пациентов с ИБС после однократного и многократного приема аторвастатина. Показано, что состав липопротеиновых комплексов крови здоровых людей и пациентов с ИБС отличается и по-разному реагирует на прием аторвастатина.

Впервые проведен анализ статининдуцированных изменений уровней гормонов в составе липопротеиновых комплексов крови у здоровых людей и пациентов с ИБС. Показано, что однократный прием аторвастатина оказывает влияние на количество и распределение гормонов (кортизола, тиреоидных гормонов) в липопротеиновых комплексах здоровых людей и не оказывает влияния на содержание гормонов и их распределение в липопротеиновых комплексах крови пациентов с ИБС. Установлено, что тироксин не обнаруживается в липопротеиновых комплексах пациентов с ИБС. Впервые показано, что многократный прием аторвастатина пациентами с ИБС сопровождается увеличением количества трийодтиронина в составе ЛПОНП.

Впервые установлено, что при введении ловахола изменяются морфометрические показатели микроциркуляторного русла надпочечников крыс (индекс кровоснабжения, диаметр и площадь сосудов).

Положения, выносимые на защиту:

1. Транспорт аторвастатина и его производных пара- и орто-гидроксиаторвастатина в составе липопротеиновых комплексов крови отличается у здоровых людей и пациентов с ИБС. У здоровых людей он осуществляется, преимущественно, в составе ЛПВП, а у пациентов с ИБС – в составе ЛПОНП и ЛПНП.

2. Состав нативных липопротеиновых комплексов крови отличается у здоровых людей и пациентов с ИБС. Однократный прием аторвастатина приводит к изменению состава нативных липопротеиновых комплексов крови, вызывая снижение концентрации ХС ЛПНП у пациентов с ИБС и у здоровых людей, увеличение концентрации ТГ в ЛПОНП и уменьшение в составе ЛПВП у здоровых людей. У пациентов с ИБС однократный прием аторвастатина не влияет на концентрацию ТГ в липопротеиновых комплексах крови. Количество ХС ЛПВП может быть прогностическим параметром ассоциации аторвастатина и его активных производных с ЛПОНП и ЛПНП. Ежедневный прием аторвастатина в течение 10 суток пациентами с ИБС приводит к снижению концентрации ХС и ТГ в составе ЛПВП.

3. Количество гормонов, связанных с липопротеиновыми комплексами крови, отличается у здоровых людей и пациентов с ИБС. Однократный прием аторвастатина сопровождается появлением кортизола и увеличением концентрации тироксина в составе ЛПВП, появлением кортизола, тироксина и увеличением концентрации трийодтиронина в составе ЛПОНП здоровых людей и не влияет на количество гормонов в липопротеиновых комплексах крови у пациентов с ИБС. Ежедневный прием аторвастатина в течение 10 суток пациентами с ИБС приводит к увеличению количества трийодтиронина в составе ЛПОНП.

4. Гипохолестеролемиа, вызванная энтеральным введением ловахола в течение 2-х недель в дозе 1мг/кг веса животного, приводит к изменениям гормонального спектра крови, липидного состава и индекса кровоснабжения надпочечников лабораторных животных. Изменения заключаются в снижении концентрации тестостерона, тироксина и увеличении концентрации адренокортикотропного гормона крови, сопровождавшихся повышением концентрации ХС надпочечников и увеличением диаметра и площади сосудов микроциркуляторного русла.

Личный вклад соискателя ученой степени

Научным руководителем была предложена тема диссертации, ее методологическое решение. Совместно с научным руководителем были сформулированы цель и задачи диссертации. Формирование экспериментальных групп животных, отбор пациентов в группы исследования и их обследование проводились совместно с сотрудниками НИЛ УО «ВГМУ», кардиологического и хирургического отделений ГУЗ «ВГЦКБ» г. Витебска.

Автор непосредственно осуществил организацию и проведение экспериментальных исследований на базе НИЛ УО «ВГМУ», создал базу данных, написал рукопись диссертации и автореферат, проанализировал более 1500 литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Теоретическое обобщение результатов, статистическая обработка данных с использованием

современных статистических методов исследования и формулирование выводов выполнены автором самостоятельно. Отдельные этапы исследований проведены совместно с соавторами и представлены в опубликованных работах.

В публикациях [4, 7, 8, 12, 14, 15] представлены результаты исследования особенностей влияния ловахола у экспериментальных животных, распределения АТV и его дериватов в ЛПК крови здоровых людей и сравнительная характеристика распределения АТV и его дериватов в составе ЛПК здоровых людей и пациентов с ИБС – вклад диссертанта 95%. В публикациях [1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 13] материалов, опубликованных в соавторстве, диссертанту принадлежат результаты исследований по особенностям распределения АТV и его активных дериватов в ЛПК, влиянию на состав ЛПК и их гормонтранспортную функцию через 24 часа и на 3-и сутки после однократного и многократного приема АТV у здоровых и пациентов с ИБС, предложен метод оценки вероятности транспорта АТV в ЛПК, анализ данных литературы и выводы – вклад диссертанта 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на X международной конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2010), на II международной научно-практической конференции «Экология. Здоровье. Спорт» (Чита, 2010), на 65-ой научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2010), на научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2011), на 66-ой научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск, 2011), на всероссийской научной конференции с международным участием «Дни биохимии в СПбГМУ» (Санкт-Петербург, 2011), на 99-ой международной научно-практической конференции студентов и магистрантов «Студенты – науке и практике АПК» (Витебск, 2014).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, кафедры нормальной физиологии, кафедры патологической физиологии, кафедры факультетской терапии, кафедры госпитальной терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и кафедры биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе: 9 статей в научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь и соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присуждении ученых званий в Республике Беларусь, 6 материалов

конференций. Общий объем публикаций составляет 4,25 авторских листа. Имеется 8 актов о внедрении в учебный процесс.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа написана на русском языке и состоит из «Перечня условных обозначений», «Введения», «Общей характеристики работы», 6-и глав, «Заключения», «Библиографического списка», «Списка публикаций соискателя», «Приложения». Объем диссертации составляет 144 страницы компьютерного текста, из них 2 страницы занимают рисунки и 31 – таблицы. Диссертационная работа иллюстрирована 6 рисунками, содержит 42 таблицы, приложения – 20 страниц, включающие 6 таблиц и 8 актов о практическом использовании результатов исследования. Библиографический список представлен 334 источниками (92 – русскоязычные, 227 – англоязычные), в том числе 15 публикаций автора, объемом 25 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для исследования особенностей влияния приема ATV были обследованы 24 здоровых человека (12 мужчин и 12 женщин) в рамках договора с СООО «Лекфарм» по биоэквивалентным испытаниям, 49 пациентов с ИБС (24 мужчины и 25 женщин) (пациенты кардиологического отделения ГУЗ «ВГЦКБ» г. Витебска) и 24 практически здоровых человека (12 мужчин и 12 женщин) (пациенты хирургического отделения ГУЗ «ВГЦКБ» г. Витебска). Здоровые люди и пациенты с ИБС были одной возрастной категории: женщины в возрасте 36-55 лет и мужчины в возрасте 36-60 лет, что согласно рекомендациям симпозиума по возрастной физиологии соответствует второму периоду зрелого возраста.

ATV принимали перорально однократно утром до завтрака. Кровь забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки и в течение 30 минут выдерживали при комнатной температуре 15-20°C до образования сгустка. Плазму получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 в течение 15 минут при 3000 об/мин, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в морозильной камере при -60°C.

В крови здоровых людей были изучены количество ATV и его дериватов в сравнении 2-х лекарственных средств Аторвастатина (Липромак-ЛФ) (Республика Беларусь) и Липримара (Германия) и определены сроки оптимального исследования суммы концентраций ATV и его активных производных. Забор образцов крови проводился через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 6; 12; 24; 48 и 60 часов после приема статина. В ЛПК различных фракций крови (ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП) здоровых людей и пациентов с ИБС изучены распределение ATV и его активных производных и липидно-белковый состав (концентрации ХС, ТГ, белка, отношение липиды/белок) через 2 часа после однократного приема ATV в дозе 80

мг; изучены липидно-белковый состав и определены количество и распределение кортизола, тироксина и трийодтиронина до, через 24 часа и на 3-и сутки после однократного приема ATV в дозе 80 мг, до и через 10 суток после ежедневного приема ATV в дозе 20 мг.

К экспериментальным моделям относились 30 белых беспородных крыс-самцов средней массой тела 300-350 гр. Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1) интактные животные (контрольная группа), 2) опытная группа животных, получавшая в течение 2-х недель внутривенно ловахол в дозе 1мг/кг веса животного с забором крови через 7 часов после последнего введения статина. Экспериментальных животных декапитировали под эфирным наркозом. Полученную кровь до образования сгустка (около 15 минут) выдерживали в холодильнике при температуре +4°C. Сгусток осаждали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 в течение 15 минут при 2500 об/мин. Сыворотку расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили при -20°C. Надпочечники извлекали не позднее 15 минут после забоя животного и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Для изучения влияния ловахола на липидтранспортную систему, гормональный спектр крови, липидный состав и морфологию надпочечников крыс были изучены общие показатели липидтранспортной системы (содержание общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, процентное соотношение ЛПВП (α -ЛП), ЛПНП (β -ЛП), ЛПОНП (пре β -ЛП)), определены количество трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и тестостерона в крови и определены липидный профиль (концентрации ХС и ФЛ) и морфологические показатели (общая площадь, площадь и диаметр сосудов, индекс кровоснабжения) надпочечников интактных животных и опытной группы крыс.

ЛПК крови людей выделяли методом последовательного ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге "Optima LE80K" с использованием ротора 50.4Ti [Lindgren F. T. et al., 1975].

Концентрацию ATV, пара-гидроксиаторвастатина (p-OH-ATV) и орто-гидроксиаторвастатина (o-OH-ATV) в выделенных нативных ЛПК крови людей определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение проводили на жидкостном хроматографе Agilent-1100 с диодно-матричным детектором с обращено-фазной колонкой C18 при длине волны 247 нм [Nirogi R. et al., 2007].

Определение концентраций ХС и ТГ в составе ЛПК крови людей и в сыворотке крови крыс, а также количество ХС ЛПВП в сыворотке крови крыс проводили ферментативными наборами фирмы CormayDiana (Польша) с использованием полуавтоматического биохимического анализатора Screenmaster,

содержания белка в ЛПК крови людей по методу Лоури [Lowry O. H. et al., 1952], содержания ХС в надпочечниках крыс в реакции Златкиса-Зака, содержания ФЛ в надпочечниках крыс по неорганическому фосфату [Камышников В. С., 2011]. Количество ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП в сыворотке крови крыс рассчитывали математически [Rifting B., 1970]. Процентное соотношение α -ЛП, β -ЛП, пре β -ЛП в сыворотке крови крыс определяли наборами HYDRAEL LPO+Lp(a) Sebia (Испания) в камере электрофоретического разделения белков Cormay (Польша) с использованием денситометра Sebia DVSE (Франция).

Содержание тиреоидных гормонов, ТТГ, кортизола, тестостерона и АКТГ определяли с использованием коммерческих радиоиммунных наборов производства ИБОХ (НАН РБ) на γ -счетчике Vizard (Финляндия).

Для оценки морфологических показателей надпочечников крыс определяли удельную площадь коркового и мозгового вещества надпочечников в 50 полях зрения с помощью микроскопа «Olympus BX-41» и программного обеспечения «ImageScor M». Ширину коркового и мозгового вещества, диаметр сосудов микроциркуляторного русла корковой зоны измеряли линейной горизонтальной шкалой окулярного винтового микрометра МОВ-1-15х. Индекс кровоснабжения надпочечника определяли методом точечного счета Глаголева А. А. Индекс кровоснабжения рассчитывали по формуле: $I_i = V_c(v) / V_m(v)$, где I_i – индекс кровоснабжения; $V_m(v)$ – удельный объем ткани; $V_c(v)$ – удельный объем сосудистого русла [Никоноров С. Г., 1991].

Статистическую обработку данных проводили посредством статистических пакетов Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0, R 3.1.2 с использованием методов непараметрической статистики.

Распределение аторвастатина и его активных производных в липопротеиновых комплексах

Исследования максимальных значений содержания суммы ATV и его производных в плазме крови здоровых людей в зависимости от времени приема показывают, что максимальные концентрации ATV, о-ОН-ATV и р-ОН-ATV обнаруживаются в промежутке времени от 0,5 ($75,7 \pm 35,85$ нг/мл) до 3 ($81,9 \pm 41,38$ нг/мл) часов после приема.

У здоровых людей ATV и его активные дериваты транспортируются, главным образом, в составе ЛПВП крови, что свидетельствует о возможности их минимального воздействия на синтез ХС в периферических клетках, поскольку ЛПВП захватываются печенью [Климов А. Н., 1995]. Концентрация ATV, р-ОН-ATV и о-ОН-ATV в ЛПВП статистически значимо выше, чем в ЛПНП ($p=0,009$, $p=0,002$ и $p=0,007$, соответственно) и ЛПОНП ($p<0,001$, $p=0,001$ и $p=0,009$, соответственно). При этом процентное содержание статинов в фракциях ЛПК от общего их содержания в крови составило: в ЛПВП - 20,39% статинов, в ЛПНП - 0,98%, в ЛПОНП - 1,41%. Процентное содержание статинов, транспортирующихся

во всех фракциях ЛПК крови, составляет 27,32%.

У пациентов с ИБС р-ОН-АТV по сравнению с АТV и о-ОН-АТV является наиболее значимым по количеству дериватом ($p < 0,001$) и транспортируется, главным образом, в составе ЛПОНП и ЛПНП, которые поглощаются периферическими тканями [Панин Л. Е., 2006], что обуславливает возможность воздействия на синтез ХС в этих клетках. При этом различия в содержании р-ОН-АТV в ЛПНП и ЛПВП, ЛПОНП и ЛПВП были высоко статистически значимы ($p = 0,015$ и $p < 0,001$, соответственно).

Соотношение АТV и его дериватов в составе ЛПК пациентов с ИБС и здоровых людей носит однотипный характер. Наиболее значимым по количеству производным, как у здоровых людей, так и в группе пациентов с ИБС, является р-ОН-АТV по сравнению с о-ОН-АТV ($p = 0,004$ и $p = 0,001$, соответственно) и АТV ($p < 0,001$ и $p = 0,001$, соответственно). У пациентов с ИБС количество р-ОН-АТV и о-ОН-АТV было статистически значимо выше, чем в группе здоровых людей ($p = 0,001$ и $p = 0,002$, соответственно), при этом количество самого АТV не отличалось от такового здоровых людей. У пациентов с ИБС выше, чем у здоровых людей, концентрации АТV и его производных в составе ЛПНП ($p < 0,001$, $p = 0,013$ и $p = 0,016$, соответственно), концентрации р-ОН-АТV и о-ОН-АТV в составе ЛПВП ($p = 0,001$ и $p = 0,002$, соответственно) и ЛПОНП ($p < 0,001$ и $p = 0,046$, соответственно) и суммы содержания АТV и р-ОН-АТV в составе всех фракций ЛПК ($p = 0,023$ и $p < 0,001$, соответственно).

Липидно-белковый состав липопротеиновых комплексов после приема аторвастатина

Сравнительный анализ липидно-белкового состава ЛПК групп здоровых людей и пациентов с ИБС показывает, что у здоровых людей концентрации ХС в составе нативных ЛПВП ($p < 0,001$) и белка в составе всех трех фракций нативных ЛПК ($p < 0,001$, $p = 0,002$ и $0,010$, соответственно) выше, чем у пациентов с ИБС.

Через 24 часа после приема АТV у здоровых людей отмечается увеличение концентрации ТГ и белка ЛПНП ($p = 0,001$ и $p = 0,005$, соответственно) по сравнению с составом ЛПК до приема статина. На 3-и сутки после однократного приема происходит повышение удельной концентрации ТГ в составе ЛПОНП ($p = 0,005$) и снижение в составе ЛПВП ($p = 0,020$). Также на 3-и сутки после приема снижаются удельные концентрации ХС ЛПВП и ЛПНП ($p = 0,040$ и $p = 0,007$, соответственно), обусловленные статистически значимым увеличением концентрации белка в составе ЛПВП и ЛПНП ($p = 0,003$ и $p = 0,002$, соответственно).

В группе пациентов с ИБС через 24 часа после приема АТV статистически значимых отличий в составе ЛПК не было выявлено. На 3-и сутки после приема АТV наблюдается снижение концентрации ХС ЛПНП на 40% ($p = 0,030$) по

сравнению с исходными значениями, что согласуется с аннотированным эффектом ATV (Ялымов А. А., 2006).

По сравнению с составом ЛПК здоровых людей через 24 часа после приема ATV концентрация ХС ЛПОНП ($p=0,030$) у пациентов с ИБС выше, а концентрации ТГ ЛПВП и ЛПНП ($p=0,016$ и $p=0,001$, соответственно), а также белка ЛПВП и ЛПНП ($p=0,001$ и $p=0,001$, соответственно) – ниже. Статистически значимое превалирование концентрации ТГ и белка ЛПНП у здоровых людей обусловлено влиянием приема ATV на их увеличение по сравнению с исходными значениями ($p=0,001$ и $p=0,005$, соответственно). На 3-и сутки после приема ATV концентрация ХС ЛПВП пациентов с ИБС не изменяется и остается, как и до приема, статистически значимо ниже, чем у здоровых людей ($p<0,001$). В составе ЛПНП пациентов с ИБС на 3-и сутки после приема ATV концентрация ХС ниже ($p=0,001$), чем у здоровых, за счет статистически значимого уменьшения по сравнению с исходными значениями ($p=0,030$). Такая же тенденция прослеживается и в содержании ТГ: концентрация ТГ ЛПНП ниже, но только по сравнению со здоровыми мужчинами ($p=0,001$) и обусловлена статистически значимым снижением по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$). В составе ЛПОНП на 3-и сутки после приема обнаруживаются отличия только в содержании ТГ: у мужчин с ИБС оно статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,001$). Данный факт объясняется влиянием ATV на уменьшение концентрации ТГ ЛПОНП мужчин с ИБС по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$).

10-тидневный курс приема ATV у пациентов с ИБС вызывает снижение удельной концентрации ХС и ТГ в составе ЛПВП на 43 и 35% ($p=0,022$ и $p=0,002$, соответственно). По сравнению с однократным 24-часовым приемом ATV в ЛПВП удельные концентрации ХС и ТГ статистически значимо ниже на 63 и 71% ($p<0,001$ и $p=0,020$, соответственно), а концентрация белка выше на 48% ($p=0,001$).

Таким образом, уже однократный прием ATV изменяет липидно-белковый состав нативных ЛПК крови, что вторично способно повлиять на содержание статинов в них. В связи с этим, для определения предиктора преобладания количества ATV и его активных производных в ЛПК в зависимости от их липидно-белкового состава был применен метод логистической регрессии. При пошаговом включении предикторов, позволяющих выбрать из всех признаков наиболее значимый по влиянию на результативную переменную, была разработана модель, представленная в виде уравнения логистической регрессии (Р), позволяющая прогнозировать вероятность повышения уровня ATV и его дериватов в ЛПНП и ЛПОНП.

Наиболее существенным прогностическим параметром, внесшим вклад в логистическую регрессионную модель, была концентрация ХС ЛПВП.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-1.742 + 6.407 \times \text{ХС ЛПВП}}},$$

где P – вероятность прогнозирования преобладания ATV и его дериватов в ЛПНП и ЛПОНП; e – основание натурального логарифма – 2,718; ХС ЛПВП – концентрация ХС ЛПВП.

Оценка эффективности полученной модели проведена с использованием ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой (рисунок 1) составила 0,868, что говорит об «очень хорошем» качестве созданной модели согласно экспертной шкале AUC [Zweig M. H., 1993].

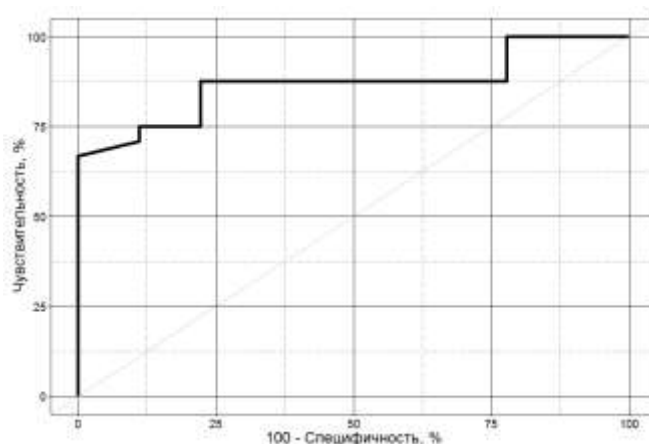


Рисунок 1. – График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии

Предлагаемая модель логистической регрессии позволяет с точностью 84,8%, специфичностью 87,5% и чувствительностью 77,7% определить вероятность связывания ATV и его активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП.

Согласно полученной модели логистической регрессии, при количестве ХС ЛПВП равном 1 мМ/л, вероятность увеличения содержания ATV и его дериватов в составе ЛПНП/ЛПОНП равна 0,93%, при ХС ЛПВП равном 0,5 мМ/л вероятность увеличится до 18,83%, при ХС ЛПВП равном 0,1 мМ/л, вероятность сопряженности транспорта ATV и его метаболически активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП составит 75,1%.

Количество и распределение кортизола и тиреоидных гормонов в составе липопротеиновых комплексов после приема аторвастатина

До приема ATV у здоровых людей кортизол обнаруживается только в составе ЛПНП у 12,5% обследованных. Тиреоидные гормоны определяются во всех фракциях ЛПК, за исключением тироксина в ЛПОНП.

Через 24 часа после приема ATV кортизол определяется в составе ЛПВП в 31,25% случаев, что, согласно работам Л. Е. Панина [Панин Л. Е., 2001], может привести к увеличению его биологической активности в печени, и в 12,5% случаев в составе ЛПОНП. Также кортизол определяется в составе ЛПНП, но его содержание статистически значимо не отличалось по сравнению с исходными данными.

Через 24 часа после приема ATV у 87,5% обследованных в составе ЛПВП определяется тироксин, что статистически значимо выше ($p=0,015$) по сравнению с результатами полученными до приема ATV (46% случаев). Концентрация тироксина в ЛПВП также статистически значимо возросла по сравнению с исходными значениями ($p=0,027$). Количество трийодтиронина ЛПВП не изменялось по сравнению с исходными значениями, но было статистически значимо выше, чем в ЛПНП ($p=0,020$).

В ЛПОНП через 24 часа после приема ATV тироксин определяется у 31,25% обследованных и статистически значимо увеличивается концентрация трийодтиронина по сравнению с исходными значениями ($p=0,049$). При этом в ЛПОНП концентрация трийодтиронина выше, чем в ЛПНП ($p=0,009$).

На 3-и сутки после приема ATV статистически значимо увеличивается концентрация трийодтиронина в ЛПВП ($p=0,034$). Одновременно увеличивается на 25% ($p=0,032$) количество людей, в ЛПВП которых определяется трийодтиронин, и уменьшается на 40,35% ($p=0,010$) количество людей, в ЛПВП которых обнаруживается тироксин. Снижение на 81,25% ($p<0,001$) детектирования тироксина в ЛПВП отмечается и по сравнению с 24-часовым сроком исследования, сопровождавшегося статистически значимым уменьшением уровня тироксина в ЛПВП ($p=0,027$).

В составе ЛПОНП на 3-и сутки после приема ATV по сравнению с 24-часовым исследованием статистически значимо уменьшается концентрация трийодтиронина ($p=0,038$) и уменьшается количество людей, в ЛПОНП которых содержится тироксин ($p=0,014$).

На 3-и сутки после приема ATV на 31,25% ($p=0,032$) статистически значимо уменьшается количество людей, в ЛПНП которых обнаруживается тироксин.

У пациентов с ИБС тироксин не обнаружен во фракциях ЛПК крови ни до, ни после приема ATV.

До приема ATV кортизол обнаружен в ЛПВП у 22,2%, в ЛПНП – у 16,6% и в ЛПОНП – у 11,1% пациентов с ИБС. Трийодтиронин обнаружен в ЛПВП у 72,2%, в ЛПНП – у 94,4% и в ЛПОНП – у 100% пациентов с ИБС. Максимальное количество трийодтиронина обнаружено в ЛПОНП, превышающее его содержание в ЛПВП в 11 раз ($p=0,006$) и в ЛПНП – в 5 раз ($p=0,006$). Содержание трийодтиронина в ЛПНП было выше, чем в ЛПВП ($p=0,032$).

Прием ATV не оказывает влияния на количество и распределение трийодтиронина и кортизола в ЛПК.

Через 24 часа после приема ATV наиболее высокая концентрация трийодтиронина, как и до приема ATV, определяется в ЛПОИП по сравнению с ЛПИП ($p=0,006$) и ЛПИВ ($p=0,002$). На 3-и сутки после приема ATV самое высокое количество трийодтиронина определяется в составе ЛПОИП лишь по сравнению с ЛПИВ ($p=0,003$).

Сравнение здоровых людей и пациентов с ИБС показывает, что через 24 часа после приема ATV количество людей, ЛПИВ которых способны связывать кортизол, статистически значимо меньше ($p=0,049$) в группе пациентов с ИБС, при этом количество кортизола в ЛПК статистически значимо не отличалось.

Во все сроки исследования концентрация трийодтиронина в ЛПИВ статистически значимо выше у здоровых людей ($p=0,010$, $p<0,001$, и $p=0,030$) по сравнению с пациентами с ИБС. На 3-и сутки после приема ATV количество здоровых людей, ЛПИВ которых содержит трийодтиронин, превышает таковое пациентов с ИБС ($p=0,002$). Количество пациентов с ИБС, в ЛПИП которых определяется трийодтиронин, до ($p=0,002$) и через 24 часа после приема ATV ($p=0,020$) статистически значимо превалирует над группой здоровых мужчин. В ЛПИП концентрация трийодтиронина на 3-и сутки после приема ATV у пациентов с ИБС выше, чем у здоровых людей ($p=0,030$). Возможно, это является негативным признаком, поскольку клетки способны интернализировать ЛПИП в комплексе с тиреоидными гормонами [Benvenega, S., 1990], что способно привести к увеличению потребности миокарда в кислороде [Pingitore A. et al., 2008]. Количество трийодтиронина в ЛПОИП на 3-и сутки после приема ATV было больше ($p=0,015$) у пациентов с ИБС.

Через 10 суток ежедневного приема ATV у пациентов с ИБС тироксин в составе ЛПК отсутствует. Концентрация трийодтиронина в ЛПОИП пациентов с ИБС была выше ($p=0,015$), чем до приема препарата и больше, чем в ЛПИП ($p=0,006$) на том же сроке исследования. Количество трийодтиронина во всех фракциях ЛПК статистически значимо ниже (в ЛПИВ ($p=0,020$), в ЛПИП ($p=0,046$) и в ЛПОИП ($p=0,001$)) по сравнению с 24-часовым сроком исследования.

Особенности липидтранспортной системы, гормонального спектра крови и морфологии надпочечников лабораторных крыс при статининдуцированной гипохолестеролемии

Оценка состояния липидтранспортной системы крыс через 2 недели после введения ловахола крысам выявила статистически значимое снижение концентрации общего ХС крови на 32% ($p<0,001$) за счет уменьшения содержания ХС ЛПИП на 68% ($p=0,001$) и отсутствие влияния на содержание ТГ, ХС ЛПИВ и ХС ЛПОИП. Оценка электрофореграммы ЛПК показала статистически значимое увеличение процентного содержания β -ЛП ($p=0,015$) и статистически значимое

уменьшение процентного содержания пре- β -ЛП ($p=0,013$) крови. Снижение процентного содержания α -ЛП определялось с ошибкой 5,5% ($p=0,055$).

Исследование гормонального спектра крови крыс показывает, что на фоне действия ловахола снижается концентрация тестостерона на 63% ($p=0,001$) и тироксина на 44% ($p=0,005$) и увеличивается количество АКТГ на 99% ($p=0,001$). На концентрации ТТГ, трийодтиронина и кортизола в крови введение ловахола влияния не оказывает.

При изучении липидного состава и морфологических показателей надпочечников крыс, получавших ловахол, наблюдается увеличение индекса кровоснабжения надпочечников ($p=0,002$) за счёт увеличения диаметра ($p=0,002$) и площади сосудов ($p=0,002$) микроциркуляторного русла, что сопровождается статистически значимым ростом концентрации ХС надпочечников ($p=0,041$). Введение ловахола не оказывает влияния на концентрацию ФЛ в надпочечниках.

Полученные результаты свидетельствуют о способности статинов оказывать влияние на морфологию, липидный состав периферических клеток и гормональный спектр крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У здоровых людей транспорт аторвастатина и его производных пара- и орто-гидроксиаторвастатина в составе липопротеиновых комплексов крови осуществляется, главным образом, в составе ЛПВП. В ЛПВП концентрации аторвастатина и его производных выше, чем в ЛПНП ($p=0,009$, $p=0,002$ и $p=0,007$, соответственно) и ЛПОНП ($p<0,001$, $p=0,001$ и $p=0,009$, соответственно). У пациентов с ИБС пара-гидроксиаторвастатин является наиболее значимым по количеству производным аторвастатина ($p<0,001$), транспортирующимся липопротеиновыми комплексами крови, и определяется, в основном, в составе ЛПОНП ($p<0,001$) и ЛПНП ($p=0,015$). У пациентов с ИБС количество аторвастатина и его производных в составе ЛПНП ($p<0,001$, $p=0,013$ и $p=0,016$, соответственно), количество пара-гидроксиаторвастатина и орто-гидроксиаторвастатина в составе ЛПВП ($p=0,001$ и $p=0,002$, соответственно) и ЛПОНП ($p<0,001$ и $p=0,046$, соответственно) и суммы содержания аторвастатина ($p=0,023$) и пара-гидроксиаторвастатина ($p<0,001$) в составе всех фракций липопротеиновых комплексов крови выше, чем у здоровых людей [3, 4, 5, 12, 14, 15].

2. У здоровых людей концентрация ХС в составе ЛПВП ($p<0,001$) и белка в составе всех фракций нативных липопротеиновых комплексов ($p<0,001$, $p=0,002$ и $0,010$, соответственно) выше, чем у пациентов с ИБС. Однократный прием аторвастатина у здоровых людей приводит к уменьшению концентрации ХС в ЛПВП ($p=0,040$) и ЛПНП ($p=0,007$), увеличению концентрации белка в ЛПВП

($p=0,003$) и ЛПНП ($p=0,002$), повышению концентрации ТГ в ЛПОНП ($p=0,005$) и снижению их количества в ЛПВП ($p=0,020$). У пациентов с ИБС после однократного приема аторвастатина снижается уровень ХС в ЛПНП ($p=0,030$), после ежедневного приема в течение 10 суток снижаются концентрации ХС ($p=0,022$) и ТГ ($p=0,002$) в составе ЛПВП [3, 6, 10, 11, 13].

3. Количество ХС ЛПВП может быть предиктором преобладания содержания аторвастатина и его активных дериватов в ЛПНП и ЛПОНП. Предлагаемая модель логистической регрессии позволяет с точностью 84,8%, специфичностью 87,5% и чувствительностью 77,7% определить вероятность связывания аторвастатина и его активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП [9].

4. У здоровых людей кортизол обнаруживается только в ЛПНП в 12,5% случаев, а тиреоидные гормоны – в составе всех липопротеиновых комплексов, за исключением тироксина в ЛПОНП. Количество трийодтиронина у здоровых людей в составе ЛПВП выше ($p=0,010$), а в составе ЛПОНП ($p=0,050$) и ЛПНП ($p=0,040$) ниже, чем у пациентов с ИБС. У пациентов с ИБС кортизол в составе ЛПВП обнаруживается в 22,2% случаев, в составе ЛПНП – в 16,6% случаев, в составе ЛПОНП – в 11,1% случаев. Тироксин не обнаруживается в липопротеиновых комплексах крови пациентов с ИБС. Через 24 часа после приема аторвастатина у здоровых людей кортизол обнаруживается в составе ЛПОНП в 12,5% случаев, в составе ЛПВП в 31,25% случаев и тироксин в составе ЛПОНП в 31,25% случаев. Прием аторвастатина у здоровых людей через 24 часа приводит к увеличению концентрации тироксина в составе ЛПВП ($p=0,027$), трийодтиронина в составе ЛПОНП ($p=0,049$) и сопровождается изменением распределения трийодтиронина в липопротеиновых комплексах, способствуя увеличению концентрации трийодтиронина в составе ЛПОНП ($p=0,009$) и ЛПВП ($p=0,020$) по сравнению с ЛПНП. Однократный прием аторвастатина не оказывает влияния на уровни кортизола и трийодтиронина в липопротеиновых комплексах крови пациентов с ИБС, но характеризуется увеличением концентрации трийодтиронина в составе ЛПНП ($p=0,030$) по сравнению со здоровыми людьми. Ежедневный прием аторвастатина в течение 10 суток пациентами с ИБС сопровождается увеличением уровня трийодтиронина в составе ЛПОНП ($p=0,015$) [1, 2, 6, 10].

5. Экспериментальное снижение синтеза холестерина энтеральным введением ловахола в течение 2-х недель уменьшает концентрацию тестостерона на 63% ($p=0,001$), тироксина на 44% ($p=0,005$) и увеличивает количество адренокортикотропного гормона на 99% ($p=0,001$) в крови лабораторных крыс [7].

6. На фоне ловахол-индуцированной гипохолестеролемии в надпочечниках лабораторных крыс увеличиваются индекс кровоснабжения надпочечников ($p=0,002$) за счёт увеличения диаметра ($p=0,002$) и площади сосудов ($p=0,002$) микроциркуляторного русла и количество ХС ($p=0,041$) [7, 8].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Метод оценки вероятности сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболически активных дериватов с липопротеинами низкой и очень низкой плотности [9] используется в учебном процессе кафедр госпитальной терапии и общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» (акты внедрения НИР от 14.09.2015) и рекомендуется к более широкому использованию в учебном процессе учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь и при проведении научных исследований с целью разработки методов мониторинга побочных эффектов аторвастатина в зависимости от состава липидтранспортной системы крови.

2. Рекомендуется при назначении аторвастатина пациентам с ИБС предварительно изучить распределение холестерина в липопротеиновых комплексах крови для подбора оптимальной дозы лекарственного средства с учетом особенностей транспорта препарата и его производных.

3. Обнаруженные данные об особенностях транспорта статинов и гормонов липопротеиновыми комплексами крови у здоровых людей и при ИБС в условиях снижения активности синтеза холестерина используются в учебном процессе кафедр общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, нормальной физиологии, патологической физиологии, факультетской терапии УО «Витебский государственный медицинский университет» (акты внедрения НИР от 8.10.2012) и кафедры биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (акт внедрения НИР от 28.12.2012). Эти данные рекомендуются к более широкому использованию в учебном процессе учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь и при проведении научных исследований.

4. Обнаруженный феномен увеличения количества трийодтиронина в составе липопротеиновых комплексов у пациентов с ИБС после приема аторвастатина является перспективным для дальнейшего исследования при лечении пациентов с ИБС под контролем содержания гормонов в крови.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в журналах**

1. Осочук, С. С. Влияние аторвастатина на содержание гормонов в липопротеиновых комплексах крови больных ишемической болезнью сердца / С. С. Осочук, С. В. Буянова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 82-86.
2. Осочук, С. С. Влияние аторвастатина на содержание гормонов в липопротеиновых комплексах крови человека / С. С. Осочук, С. В. Буянова // Медицинские новости. – 2011. – № 6. – С. 69-73.
3. Буянова, С. В. Изменения состава липопротеиновых комплексов крови доноров через 2 часа после однократного приема аторвастатина / С. В. Буянова, С. С. Осочук, Г. Д. Коробов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 8. – С. 18-22.
4. Буянова, С. В. Сравнительная характеристика распределения аторвастатина и его дериватов в составе липопротеиновых комплексов здоровых волонтеров и больных ИБС людей / С. В. Буянова // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 1. – С.36-41.
5. Осочук, С. С. Распределение аторвастатина в липопротеиновых комплексах больных ИБС через 2 часа после его однократного приема / С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, С. В. Буянова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 37, № 1 – С. 59-61.
6. Осочук, С. С. Влияние многократного приема аторвастатина на состав липопротеиновых комплексов крови и их гормонтранспортную функцию у больных ишемической болезнью сердца / С. С. Осочук, С. В. Буянова, О. В. Шишкина // Здоровоохранение. – 2012. – № 5. – С. 41-43.
7. Буянова, С. В. Влияние статинов на гормональный спектр крови и содержание холестерина в надпочечниках белых лабораторных крыс / С. В. Буянова, С. С. Осочук // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 1. – С.31-37.
8. Осочук С. С. Влияние ловахола на состав и морфологию надпочечников белых лабораторных крыс / С. С. Осочук, С. В. Буянова // Ученые записки УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины». – 2014. – Т. 1, вып. 1 (1). – С. 123-125.
9. Осочук, С. С. Метод оценки вероятности сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболически активных дериватов с липопротеинами низкой и очень низкой плотности / С. С. Осочук, С. В. Буянова, А. Ф. Марцинкевич // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 16-22.

Материалы конференций

10. Осочук, С. С. Изменения липидного профиля липопротеиновых комплексов крови и содержания в них кортизола в первые сутки после однократного приема аторвастатина / С. С. Осочук, С. В. Буянова // Экология. Здоровье. Спорт : материалы II международной научно-практической конференции, Чита, 29-30 сент. 2010 г. / Чит. гос. ун-т ; редкол.: Ю. Н. Резник [и др.]. – Чита, 2010. – С. 134-137.

11. Буянова, С. В. Изменения липидного профиля липопротеиновых комплексов крови через 60 часов после однократного приема аторвастатина / С. В. Буянова, С. С. Осочук // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы X международной научно-практической конференции, Витебск, 4-5 нояб. 2010 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 93-94.

12. Буянова, С. В. Особенности распределения аторвастатина и его активных дериватов в липопротеиновых комплексах крови / С. В. Буянова, С. С. Осочук // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 65-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, 24-25 марта 2010 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2010. – С. 464-466.

13. Буянова, С. В. Изменения липидного профиля липопротеиновых комплексов крови через 24 и 60 часов после однократного приема аторвастатина у пациентов с ИБС / С. В. Буянова, С. С. Осочук // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 63-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Витебск, 21-22 апр. 2011 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 63-64.

14. Буянова, С. В. Особенности распределения аторвастатина и его активных дериватов в липопротеиновых комплексах крови у пациентов с ИБС / С. В. Буянова, С. С. Осочук // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 66-ой научной сессии сотрудников университета, Витебск, 27-28 янв. 2011 г. / Вит. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 121-123.

15. Буянова, С. В. Распределение аторвастатина и его дериватов в липопротеиновых комплексах крови доноров через 2 часа после однократного приема / С. В. Буянова // Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием “Дни биохимии в СПбГМУ”, Санкт-Петербург, 13-15 марта 2011 г. / СПбГМУ. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 21.

РЭЗІЮМЭ**Буянава Святлана Валер'еўна****Транспартная функцыя ліпапратэінавых комплексаў
ва ўмовах увядзення статунаў**

Ключавыя словы: аторвастатын, лавахол, ліпапратэінавыя комплексы, картызол, тырэоідныя гармоны, наднырачнікі, ішэмічная хвароба сэрца.

Мэта работы: ўсталяваць асаблівасці транспартнай функцыі ліпопротеиновых комплексаў крыві чалавека, ліпідны склад і марфалагічныя паказчыкі наднырачнікаў эксперыментальных жывёл ва ўмовах зніжэння актыўнасці сінтэзу халестэролу статунамі.

Метады даследавання: біяхімічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна: Праведзеныя даследаванні ўпершыню паказваюць адрозненні ў транспарце аторвастатыну і яго актыўных дэрыватаў і асаблівасці іх размеркавання ў ЛПК у здаровых і пацыентаў з ІХС. Упершыню ўстаноўлена, што ў пацыентаў з ІХС ўтрыманне аторвастатыну і яго актыўных дэрыватаў у складзе ЛПК колькасна вышэй, чым у здаровых. Парагідраксіаторвастатын ў пацыентаў з ІХС з'яўляецца найбольш значным па колькасці дэрыватам і вызначаецца ў асноўным у складзе ЛПОНП і ЛПНП. Упершыню праведзена параўнальная адзнака дзеяння аторвастатыну на бялкова-ліпідны склад ЛПК здаровых і пацыентаў з ІХС. Паказана таксама, што склад ЛПК здаровых людзей і пацыентаў з ІХС па-рознаму рэагуюць на прыём аторвастатыну. Упершыню праведзены аналіз ўплыву аторвастатыну на гармонтранспартную функцыю ЛПК у здаровых людзей і пацыентаў з ІХС. Паказана, што прыём аторвастатыну у здаровых людзей аказвае ўплыў на ўтрыманне гармонаў у ЛПК. У пацыентаў з ІБС аднакратны прыём аторвастатыну не аказвае ўплыву на ўтрыманне гармонаў і іх размеркаванне ў ЛПК, але шматразовы прыём суправаджаецца павелічэннем ўтрымання трыодціраніну ў складзе ЛПОНП. Даследаванні ўпершыню паказваюць, што ў пацукоў на фоне дзеяння ловахолу зніжаецца ўтрыманне тэстастэру і тыраксіну і павялічваецца колькасць адрэнакорцікатропнага гармону. Пры увядзенні ловахолу павялічваецца індэкс кровазабеспячэння наднырачнікаў за кошт павелічэння дыяметра і плошчы сасудаў, павялічваецца ўтрыманне ХС наднырачнікаў.

Выкарыстанне вынікаў: распрацоўка новых спосабаў маніторынгу халестэрынавага профілю ў тканінах.

Вобласць прымянення: навучальныя курсы па біяхіміі, эндакрыналогіі, нармальнай фізіялогіі, фармакалогіі.

РЕЗЮМЕ**Буянова Светлана Валерьевна****Транспортная функция липопротеиновых комплексов
в условиях введения статинов**

Ключевые слова: аторвастатин, ловахол, липопротеиновые комплексы, кортизол, тиреоидные гормоны, надпочечники, ишемическая болезнь сердца.

Цель работы: установить особенности транспортной функции липопротеиновых комплексов крови человека, липидный состав и морфологические показатели надпочечников экспериментальных животных в условиях снижения активности синтеза холестерина статинами.

Методы исследования: биохимические, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна: Проведенные исследования впервые показывают различия в транспорте аторвастатина и его активных дериватов и особенности их распределения в ЛПК у здоровых и пациентов с ИБС. Впервые установлено, что у пациентов с ИБС содержание аторвастатина и его активных дериватов в составе ЛПК количественно выше, чем у здоровых. Парагидроксиаторвастатин у пациентов с ИБС является наиболее значимым по количеству дериватом и определяется в основном в составе ЛПОНП и ЛПНП. Впервые проведена сравнительная оценка действия аторвастатина на белково-липидный состав ЛПК здоровых и пациентов с ИБС. Показано также, что состав ЛПК здоровых людей и пациентов с ИБС по-разному реагирует на прием аторвастатина. Впервые проведен анализ влияния аторвастатина на гормонтранспортную функцию ЛПК у здоровых людей и пациентов с ИБС. Показано, что прием аторвастатина у здоровых людей оказывает влияние на содержание гормонов в ЛПК. У пациентов с ИБС однократный прием аторвастатина не оказывает влияния на содержание гормонов и их распределение в ЛПК, но многократный прием сопровождается увеличением содержания трийодтиронина в составе ЛПОНП. Исследования впервые показывают, что у крыс на фоне действия ловахола снижается содержание тестостерона и тироксина и увеличивается количество адренокортикотропного гормона. При введении ловахола увеличивается индекс кровоснабжения надпочечников за счёт увеличения диаметра и площади сосудов, увеличивается содержание ХС надпочечников.

Использование результатов: разработка новых способов мониторинга холестерина в тканях.

Область применения: учебные курсы по биохимии, эндокринологии, нормальной физиологии, фармакологии.

SUMMARY

Buyanova Svetlana

Transport function of lipoprotein complexes when using statins

Keywords: atorvastatin, lovahol, lipoprotein complexes, cortisol, thyroid hormones, adrenal glands, coronary artery disease.

The objective of work is to determine the particular transport function of lipoprotein human blood complexes, lipid composition and morphological parameters of the adrenal glands of experimental animals in terms of reducing the activity of cholesterol synthesis with statins.

Research methods: biochemical, statistics.

The obtained results and their scientific novelty: Studies for the first time show differences in the transport of atorvastatin and its active derivatives and their distribution in the lipoprotein complexes in healthy individuals and patients with coronary artery disease. It is found that content of atorvastatin and its active derivatives of the lipoprotein complexes of patients with coronary artery disease quantitatively higher than those of healthy people. Para-hydroxyatorvastatin in patients with coronary artery disease is the most significant derivative and is determined mainly in VLDL and LDL. For the first time comparative evaluation of the actions of atorvastatin on protein-lipid composition of lipoprotein complexes of healthy and patients with coronary artery disease is conducted. It is also shown that the composition of lipoprotein complexes of healthy individuals and patients with coronary artery disease respond differently to atorvastatin. First analyzed the effect of atorvastatin on hormone-transport function of lipoprotein complexes in healthy individuals and patients with coronary artery disease. It is shown that atorvastatin in healthy people affects the contents of hormones in the lipoprotein complexes. Single dose of atorvastatin does not effect on hormone levels and their distribution in the lipoprotein complexes in patients with coronary artery disease, but multiple dose accompanied by an increase in triiodothyronine of VLDL. Research for the first time show that lovahol lowers testosterone and thyroxine levels and increases the number of adrenocorticotrophic hormone in rats. Lovahol increases blood supply to the adrenal ratio by increasing the diameter and area of blood vessels, increases the cholesterol content of the adrenal glands.

Practical use of results: development of new ways to monitor cholesterol profile in the tissues.

The field of use: training courses in biochemistry, endocrinology, normal physiology and pharmacology.

Подписано в печать 21.04.2016 г. Формат бумаги 64×84 1/16.
Бумага типографская № 2. Гарнитура Times. Усл. печ. листов 1,4.
Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 60 экз. Заказ № 299.
Издатель и полиграфическое исполнение:
УО «Витебский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013
Пр-т Фрунзе, 27, 210032, Витебск