

УДК 616.153.915:615.272.4:615.011

ИММУННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РОЗУВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Захарова А.Г.¹, Доценко Э.А.¹, Кардаш О.Ф.¹, Кардаш Г.Ю.¹, Фомина Е.Г.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови тесно связан с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с различными сердечно-сосудистыми осложнениями. Для коррекции всех видов дислипидемий и улучшения прогноза как у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с высоким риском их развития основными лекарственными средствами признаны статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Розувастатин – гиполипидемическое средство IV поколения, наиболее мощное средство для коррекции атерогенных сдвигов липидного спектра и снижения активности воспалительной реакции сосудистой стенки. Доказана клиническая эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных категориях пациентов. Значение статинов, и в частности розувастатина в лечении пациентов с атеросклерозом артерий обусловлено не только его гиполипидемическим влиянием, но и известными плейотропными эффектами. Представляет интерес исследование влияния розувастатина на иммунитет. Целью исследования являлось изучение влияния розувастатина у пациентов с дислипидемией на показатели липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ТГ, ЛПВП, аполипопротеины), системного воспаления (С-реактивный белок), клеточный иммунитет. В результате исследования выявлено: розувастатин эффективен в снижении уровня атерогенных фракций липидного спектра: ОХ, ЛПНП, ТГ и АпоВ; процент пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, достигших целевого уровня ЛПНП, в исследовании соответствует таковому в мета-анализе международных рандомизированных исследований; полученное в нашей работе снижение ЛПНП генериками розувастатина на $-1,63 \pm 1,05$ ммоль/л при условии дальнейшего продолжения терапии будет способствовать ежегодному снижению смертности не менее чем на 10 %; изучаемые генерики розувастатина в дозе 10 мг/сутки эффективны в снижении исходно высокого уровня СРБ; % снижения важных прогностических маркеров во время терапии статинами апоВ и апоВ/апоА составил соответственно $-32,1(-46,9;-22,8)$ % и $-24,8(-33,9;-6,7)$ %; розувастатин влияет на показатели клеточного иммунитета: через 12 недель приема наблюдалось перераспределение основных субпопуляций лимфоцитов с уменьшением протатерогенных Т-лимфоцитов (субпопуляции Т-хелперов CD3+CD4+, цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+) и увеличением лимфоцитов с противовоспалительным и антиатерогенными свойствами (регуляторные клетки).

Ключевые слова: холестерин; розувастатин; иммунитет.

Введение. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови тесно связан с развитием и прогрессированием атеросклероза, с различными сердечно-сосудистыми осложнениями. Для коррекции всех видов дислипидемий и улучшения прогноза как у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с высоким риском их развития основными лекарственными средствами признаны статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Розувастатин, гиполипидемическое средство IV поколения, одно из наиболее мощных средств для коррекции атерогенных сдвигов липидного спектра и снижения активности воспалительной реакции сосудистой стенки. Розувастатин разработан компанией Shionogi (Япония) и реализуется на фармацевтическом рынке с 2003 г.

Гиполипидемический эффект розувастатина проявляется в линейном дозозависимом сни-

жении концентрации общего холестерина (ОХ), ЛПНП, триглицеридов (ТГ). На фоне приема розувастатина отмечается снижение аполипопротеина В, изменение размеров частиц ЛПНП, подъем концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [1; 2; 3].

Результаты ряда клинических исследований (Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar) свидетельствуют о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина относительно других препаратов данной группы [4].

Доказана клиническая эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в различных категориях пациентов. Так, в ряде наблюдательных исследований показано преимущество розувастатина над статинами предыдущих поколений (симвастатин, аторвастатин) с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых событий [2; 3]. В рандомизированных

клинических исследованиях (РКИ) доказана более низкая смертность от всех причин среди пациентов, принимающих розувастатин, по сравнению с лицами, получающими лечение другими статинами [5] при сопоставимо низкой частоте нежелательных эффектов гиполипидемической терапии.

Значение статинов, и в частности розувастатина, в лечении пациентов с атеросклерозом артерий обусловлено не только его гиполипидемическим влиянием, но и известными pleiotropic эффектами: влиянием на функциональное состояние эндотелия и атеросклеротической бляшки, на факторы воспаления, антиишемическое действие, антиоксидантный эффект, влияние на гемостаз и ангиогенез [6]. Представляет интерес исследование влияния розувастатина на иммунитет. По данным существующих исследований иммуномодулирующей активности статинов было показано, что прием симvastатина пациентами с гиперхолестеринемией в течение 8 недель [7] и аторvastатина пациентами с ревматоидным артритом в течение 12 недель [8] сопровождался увеличением относительного содержания Т-клеток (Treg), которые обладают противовоспалительным и антиатерогенным действием. Прием статинов в течение короткого периода у пациентов с ОКС был ассоциирован с увеличением содержания циркулирующих (Treg) [9]. Также было показано, что у пациентов с ИБС, принимавших аторvastатин, относительное количество (Treg) в крови было выше, чем у лиц, не принимавших статины, а увеличение аторvastатина с 20 мг до 80 мг в сутки в течение 7 дней привело к дальнейшему увеличению относительного содержания (Treg) [10].

Цель исследования: изучить влияние розувастатина у пациентов с дислипидемией на показатели липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ТГ, ЛПВП, аполипопротеины), системного воспаления (С-реактивный белок), клеточный иммунитет.

Материалы и методы. В исследование включено 94 пациента с дислипидемией, среднего возраста $56,07 \pm 9,07$ лет, из них мужчин 37 (39,4 %); женщин 57 (60,6 %). Дизайн исследования включал несколько этапов: *включение* – предварительное собеседование с пациентом и подписание информированного согласия; *подготовительный период* – скрининг пациентов на соответствие критериям включения

и исключения, полное физикальное исследование пациента, лабораторные анализы крови: БАК (глюкоза, азот мочевины, креатинин, K^+ , общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, КФК, ГГТ, ЩФ, С-реактивный протеин, аполипопротеин В, аполипопротеин А), липидограмма (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды), иммунологическое исследование (иммунограмма) – уровень (абс., %) лейкоцитов; лимфоцитов; Т-лимфоциты (CD3+); NK-клетки (CD3–CD16+CD56+); NKT-клетки (CD3+CD16+CD56+); CD3+HLA-DR+ Т-лимфоциты; Т-хелперы (CD3+CD4+); цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+); В-лимфоциты (CD19+); Соотношение лимфоцитов CD4+/CD8+; Т-регуляторные клетки (CD4+CD25hi CD127–); CD28+ Т-лимфоциты; В-клетки памяти (CD19+CD5– CD27+); В1-лимфоциты (CD19+CD5+); Наивные CD4+ Т-клетки (CD62L+CD45RA+); Центральные CD4+Т-клетки памяти (CD62L+CD45RA–); Наивные CD8+ Т-клетки (CD62L+CD45RA+); Центральные CD8+ Т-клетки памяти (CD62L+CD45RA–); *период лечения* – в течение 12 недель пациенты принимают генерики розувастатина: РОЗУТАТИН, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг, производства Государственного предприятия «АКАДЕМФАРМ» (Республика Беларусь), МЕРТЕНИЛ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, производства Gedeon Richter PLC (Венгрия) и РОЗУЛИП, таблетки, покрытые оболочкой, 10мг, производства Egis Pharmaceuticals PLC (Венгрия). Клиническое обследование пациентов (осмотр по органам и системам), биохимический анализ крови, липидограмма, выполнены исходно (до начала периода лечения), в начале 5-й недели, в конце 12 недели испытания; иммунограмма исходно (до начала периода лечения) и в конце 12 недели испытания. В процессе исследования выбыли из исследования 17 человек в связи с отказом от наблюдения, 20 наблюдаемых пропустили один из контрольных визитов. Таким образом, в анализ эффективности на этапе 5 недель включено 73 человека, на этапе 12 недель – 34.

Распределение пациентов по наличию сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии (78,7 %), ишемической болезни сердца (51,04 %), сахарный диабет (11,7 %), нарушением жирового обмена (26,6 %), заболевания

печени (13,83 %), мочевыводящей системы (17,02 %). В целом пациенты, которые имели высокий/очень высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, составляли значительную часть когорты 73,4 %

Статистическая обработка проводилась при помощи пакетов прикладных программ Statistica 10, MO Excel 2010. Проверка нормальности распределения количественных показателей в группах посредством критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика для представления данных в группах: – для количественных показателей, подчиняющихся закону нормального распределения, использовались среднее, стандартное отклонение (СО) в форме $m \pm SO$; для количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, – медиана и квартили в форме Md (Q25; Q75); для качественных показателей – частота и доля в форме n (%).

Результаты и их обсуждение. Анализ липидного профиля у исследуемых показал, что через 5 недель уровень ОХ снизился на $-31,28$ ($-40,93$; $-11,76$) %, ЛПНП на $-40,18$ ($-50,52$; $-18,44$) %, ТГ на $-15,19 \pm 26,80$ % (табл. 1).

в течение 4–12 недель составляло не менее $-42,9$ %, в нашем исследовании % изменения ЛПНП сопоставим. Динамика уровней ОХ и ТГ в нашей работе и в вышеназванных международных исследованиях оказалась сравнимой (рис. 1).

12-недельный период лечения не позволяет оценить влияние терапии статинами на клинические исходы. Однако с учетом метаанализа гиполипидемической терапии более 170 000 пациентов в 26 проспективных рандомизированных исследованиях, который показал, что каждые 1,0 ммоль/л снижения ЛПНП приводят к 22 %-му снижению основных сердечно-сосудистых событий и 10 %-му снижению в смертности от всех причин [18], полученное в нашей работе снижение ЛПНП генериками розувастатина на $1,63 \pm 1,05$ ммоль/л при условии продолжения терапии будет способствовать ежегодному снижению общей смертности не менее чем на 10 %.

Достижение целевого уровня ЛПНП у обследуемых пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска по критериям NCEP АТР-III составило 19,4 % (табл. 2), что сопоставимо с данными (19 %), полученными

Таблица 1 – Динамика показателей липидного спектра в изучаемых группах на этапах наблюдения

Показатель	Статистика	исходно	5 недель	12 недель
ОХ, ммоль/л	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)	$6,53 \pm 1,01$	4,44 (4,13; 5,09)	$5,22 \pm 1,19$
	мин – макс	4,59–8,55	3,15–7,18	3,19 – 7,7
Δ ОХ, ммоль/л	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)		$-1,96(-2,77; -0,74)$	$-1,23 \pm 1,54$
	мин–макс		$-3,91 - (0,43)$	$-4,41 - (1,52)$
% изменения ОХ	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)		$-31,28(-40,93; -11,76)$	$-17,1 \pm 0,22$
	мин – макс		$-51,5 - (9,11)$	$-56,77 - (28,68)$
ЛПНП, ммоль/л	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)	4,22 (3,57; 4,94)	$2,79 \pm 0,88$	$3,32 \pm 1,08$
	Мин–макс	3,0–6,6	1,42–5,07	1,42 – 5,1
Δ ЛПНП, ммоль/л	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)		$-1,63 \pm 1,05$	$-1,20 \pm 1,39$
	мин – макс		$-3,63 - (0,3)$	$-4,09 - (1,36)$
% изменения ЛПНП	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)		$-40,18(-50,52; -18,44)$	$-23,77 \pm 28,39$
	мин – макс		$-66,82 - (9,58)$	$-72,74 - (41,71)$
ТГ, ммоль/л	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)	1,50 (1,21; 2,0)	1,31 (1,0; 1,73)	$1,55 \pm 0,65$
	мин – макс	0,59–4,59	0,4 – 5,18	0,52 – 3,07
Δ ТГ, ммоль/л	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)		$-0,32 \pm 0,52$	$-0,23 \pm 0,57$
	мин – макс		$-2,32 - (0,87)$	$-1,44 - (1,25)$
% изменения ТГ	$M \pm CO$ или Md (Q25; Q75)		$-15,19 \pm 26,80$	$-11,36(-26,92; -1,84)$
	мин – макс		$-65,22 - (87,88)$	$-73,47 - (75,76)$

При сравнении с РКИ VOYAGER, the DISCOVERY-Beta study, STELLAR, Rawlings и др., Olsson и др., Rosenson и др. [11; 12; 13; 14; 15; 16; 17], где изменение ЛПНП при терапии оригинальным розувастатином в дозе 10 мг/сутки

в исследовании The MERCURY II [19]. В соответствии с европейскими рекомендациями в нашей работе число пациентов очень высокого риска, достигших целевого уровня ЛПНП, составило 33,3 %, что свидетельствует

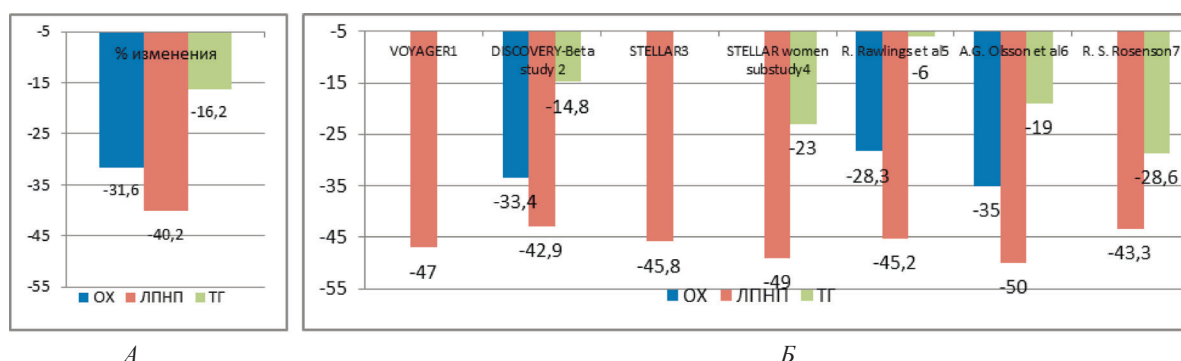


Рис. 1. Динамика показателей ОХ, ЛПНП и ТГ в изучаемых группах на этапе 5 недель (А), оригинального розувастатина в дозе 10 мг/сутки в течение 4–12 недель в международных исследованиях (Б)

об эффективности лечения генериками розувастатина.

Для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска прогноз риска развития инфаркта миокарда определяется в большей степени апоВ и соотношением апоВ/апоА, нежели другими липидными переменными [20].

В нашей работе наблюдалась отчетливая динамика по снижению уровня апоВ ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными), она сопровождалась значимыми изменениями соотношения апоВ/апоА ($p < 0,001$ с исходными данными) (рис. 2).

Однако % снижения апоВ и апоВ/апоА меньше, чем в международных исследованиях, $-32,1$ ($-46,9$; $-22,8$)% и $-24,8$ ($-33,9$; $-6,7$) %. Сопоставимым с международными исследованиями оказалось количество исследуемых (52,17 %), уровень апоВ которых менее 0,9 г/л: в работе Rosenson и соавт. – применение Крестора® в дозе 10 мг в сутки в течение 12 не-

дель привело к снижению апоВ менее 0,9 г/л у 50 % пациентов [17].

АпоВ является ключевым структурным компонентом всех частиц атерогенных липопротеинов, поэтому его уровень коррелирует со значениями ЛПНП и отражает общее количество атерогенных частиц в крови. Но терапия статинами снижает уровень ЛПНП больше, чем апоВ, что объясняет большее прогностическое значение апоВ в сравнении с ЛПНП у пациентов, получающих статины [21].

Что касается уровня ЛПВП, то у 47,2 % лиц этот показатель увеличился на 8,99 (3,75; 14,93) %, у 52,8 % исследуемых снизился на $-11,96$ ($-22,96$; $-4,60$) %.

Во всей когорте наших пациентов уровень СРБ достоверно не менялся. Однако среди лиц с исходным значением СРБ более 2 мг/л достигнуто снижение этого параметра на $-34,61$ ($-63,83$; $-23,53$) %, $p = 0,021$ на всех этапах наблюдения (рис. 3). Следовательно, мы получили подтверждение эффективности

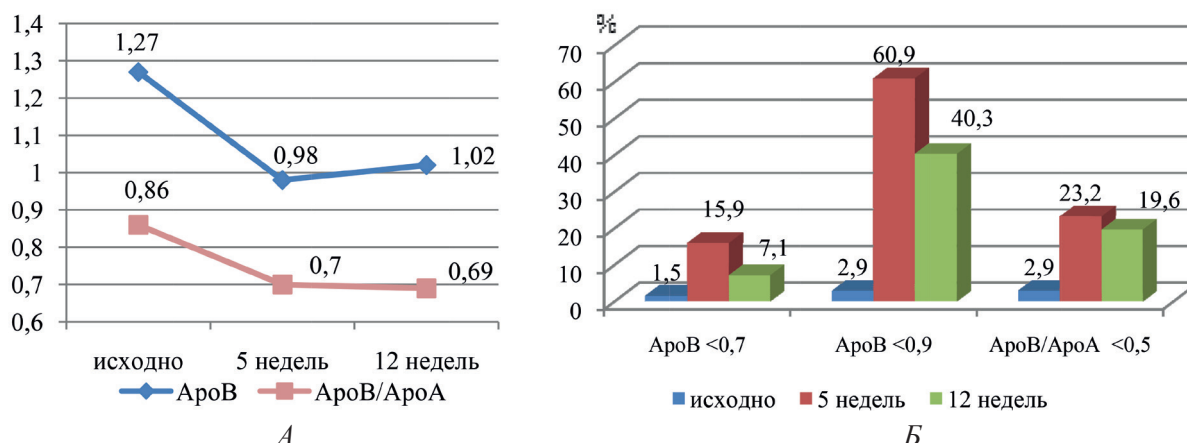


Рис. 2. Динамика АпоВ и АпоВ/АпоА (А), динамика количества пациентов, достигших уровня АпоВ < 0,7 г/л или < 0,9 г/л и АпоВ/АпоА < 0,5 у.е. (Б)

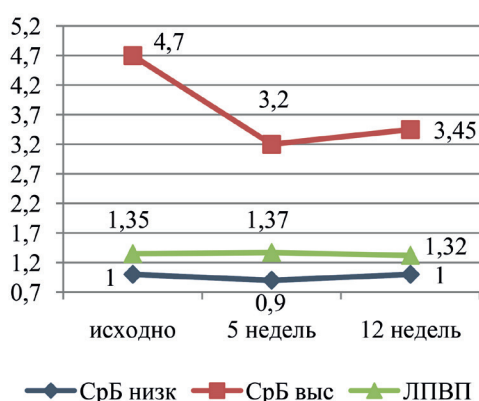


Рис. 3. Динамика уровня ЛПВП и СрБ в изучаемой когорте пациентов

генериков розувастатина в дозе 10 мг/сутки в снижении исходно высокого уровня маркера воспаления атеросклеротического процесса среди наблюдаемых пациентов.

Анализ иммунограмм у исследуемых показал, что через 12 недель приема розувастатина 10 мг наблюдалось перераспределение основных субпопуляций лимфоцитов с тенденцией к уменьшению: Т-хелперов (CD3+CD4+) –30 % (–10,3; –40); цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) –12,5 % (–8; –15,9); CD28+Т-лимфоцитов (костимулятор Т-лимфоцитов) –13,2 % (–12; –18); увеличению содержания: NK-клеток (CD3–CD16+CD56+) и NKT-клеток (CD3+CD16+CD56+) +11,1 % (+7; +16) и +12 % соответственно; Т-регуляторных клеток (CD4+CD25hi CD127–) +18,75% (+7; +25).

Так, известно, что субпопуляции Т-хелперов 1 типа, цитотоксических Т-лимфоцитов оказывают проатерогенный эффект [22], в то время как Т-регуляторные лимфоциты способны оказывать противовоспалительное и антиатерогенное действие, что было продемонстрировано в экспериментальных моделях у животных [23].

Заключение. 1. Розувастатин эффективен в снижении уровня атерогенных фракций липидного спектра: ОХ, ЛПНП, ТГ и АпоВ;

2. процент пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, достигших целевого уровня ЛПНП, в нашем исследовании соответствует таковому в мета-анализе международных рандомизированных исследований;

3. полученное в нашей работе снижение ЛПНП генериками розувастатина на $-1,63 \pm \pm 1,05$ ммоль/л при условии дальнейшего продолжения терапии будет способствовать ежегодному снижению смертности не менее чем на 10 %;

4. изучаемые генерики розувастатина в дозе 10 мг/сутки эффективны в снижении исходно высокого уровня СРБ;

5. изменения уровня ЛПВП в наблюдаемой когорте пациентов носили амбивалентный характер: его повышение на 8,99 (3,75; 14,93) % произошло у 47,2 % лиц, тогда как у 52,8 % исследуемых снизился на –11,96 (–22,96; –4,60) %;

6. процент снижения важных прогностических маркеров во время терапии статинами

Таблица 2 – Динамика показателей иммунограммы в изучаемых группах в начальной и конечной точках

Показатель	Статистика	Исходно	12 недель
Т-хелперы (CD3+CD4+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)	1,2 (0,93; 1,3)	0,84 (0,8; 1,0)
ΔТ-хелперы (CD3+CD4+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		–0,36 (–0,2; –1,0)
% изменения Т-хелперы-(CD3+CD4+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		–30 % (–10,3; –40)
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)	0,8 (0,73; 1,0)	0,7 (0,52; 0,84)
ΔЦитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	M ± CO или Md (Q25; Q75)		–0,10 (–0,08; –0,18)
% изменения Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	M ± CO или Md (Q25; Q75)		–12,5% (–8; –15,9)
CD28+Т-лимфоциты, абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)	1,36 (1,32; 1,4)	1,18 (1,2; 1,3)
Δ CD28+ Т-лимфоциты, абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		–0,18 (–0,1; –0,27)
% изменения CD28+Т-лимфоциты, абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		–13,2 (–12; –18)
NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)	0,63 (0,56; 0,7)	0,71 (0,6; 0,8)
Δ NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		+0,07 (+0,05; +0,09)
% изменения NK-клетки (CD3–CD16+CD56+), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		+11,1 (+7; +16)
Т-регуляторные клетки (CD4+CD25hi CD127–), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)	0,08 (0,07; 0,1)	0,095 (0,08; 0,1)
Δ Т-регуляторные клетки (CD4+CD25hi CD127–), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		+0,015 (+0,01; +0,02)
% изменения Т-регуляторные клетки (CD4+CD25hi CD127–), абс.	M ± CO или Md (Q25; Q75)		+18,75 (+7; +25)

апоВ и апоВ/апоА составил соответственно –32,1 (–46,9; –22,8) % и –24,8 (–33,9; –6,7) %;

7. розувастатин влияет на показатели клеточного иммунитета: через 12 недель приема наблюдалось перераспределение основных субпопуляций лимфоцитов с уменьшением количества Т-лимфоцитов с проатерогенными свойствами (субпопуляции Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов) и увеличением лимфо-

цитов с противовоспалительным и антиатерогенными свойствами (Трегуляторные клетки). Таким образом, розувастатин опосредованно влияет на клеточный иммунитет и приводит к перераспределению субпопуляций лимфоцитов с супрессией эффекторного звена. Представляет интерес дальнейшее изучение влияния различных доз розувастатина и длительности приема препарата на клеточный иммунитет.

Список цитированных источников

1. Clinical trials for roduvastatin. The U.S. National Institutes of Health. URL: <http://clinicaltrials.gov/search/intervention=Rosuvastatin> (Дата обращения: 28.01.2020)
2. Results from a rosuvastatin historical cohort study in more than 45,000 Dutch statin users, a PHARMO study / W.G. Goettsch, E.M. Heintjes, J.J. Kastelein [et al.] // *Pharmacoevidemiol. Drug. Saf.* – 2006. – Vol. 15,7. – P. 435–443.
3. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy / A.T. McAfee, E.E. Ming, J.D. Seeger [et al.] // *Pharmacoevidemiol. Drug. Saf.* – 2006. – Vol. 15,7. – P. 444–453.
4. Мешков, А.Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами / А.Н. Мешков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2012. – № 8(5). – С. 691–693.
5. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100,000 statin users in UK primary care / L.A. García-Rodríguez, E.L., E.L. Massó-González, M.A. Wallander, S. Johansson // *Pharmacoevidemiol. Drug. Saf.* 2008. – Vol. 17,10. – P. 943–952.
6. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблем полиморбидности / Э.В. Фесенко, К.И. Прощаев, В.И. Поляков // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 2.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (дата обращения: 07.06.2025).
7. Ting-Ting Tang, You Song, Ying-Jun Ding Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis // *J Lipid Res.* 2011 May. – 52(5). – C. 1023–1032.
8. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells / K. Mausner-Fainberg, G. Luboshits, A. Mor [et al.] // *J Atherosclerosis.* 2008 Apr – 197(2). – C. 829–39.
9. Effect of oral atorvastatin on CD4+CD25+ regulatory T cells, FoxP3 expression, and prognosis in patients with ST-segment elevated myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention / D. Zhang, S. Wang, Y. Guan [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2011 – May. – 57(5). – C. 536–541.
10. Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / Г.В. Кузнецова, А.В. Потехина, Т.И. Арефьева // *Атеросклероз и дислипидемия.* – 2016. – 4. – С. 30–39.
11. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER / B. W. Karlson [et al.] // *European Heart J. – Cardiovascular Pharmacotherapy.* – 2016. – Vol. 2. – P. 212–217.
12. Achieving lipid goals with rosuvastatin compared with simvastatin in high risk patients in real clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multi-center study: the DISCOVERY-Beta study / Toivo Laks [et al.] // *Vascular Health and Risk Management.* – 2008. – Vol. 4 – (6) – C. 1407–1416.
13. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H Jones, M.H Davidson, E.A Stein [et al.] // *STELLAR Study Group, Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 92, Iss. 2. – P. 152–160.
14. A Comparison of Statin Therapies in Hypercholesterolemia in Women: A Subgroup Analysis of the STELLAR Study / F. K. Welty [et al.] // *J. OF WOMEN'S HEALTH.* – 2016. – Vol. 25, N 1. – P. 50–56
15. Comparison of Effects of Rosuvastatin (10 mg) versus Atorvastatin (40 mg) on Rho Kinase (ROCK) Activity in Men with a Previous Atherosclerotic Event/ R. Rawlings [et al.] // *Am J Cardiol.* 2009 February 15. – Vol. 103(4). – C. 437–441.
16. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia / Olsson A.G. [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 144: 1044–1051.
17. Achievement of Lipid Targets with the Combination of Rosuvastatin and Fenofibric Acid in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / R. S. Rosenson [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2011. – Vol. 25 – C. 47–57.
18. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials/Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration//*Lancet* 2010 – Vol. 376. – C. 1670–8.
19. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II/ C. M. Ballantyne [et al.] // *Am Heart J.* – 2006 – Vol. 151:975.e12975.e9
20. Kong, Q. Wang Bayesian Meta-Analysis: The Effect of Statins on the Treatment of Hypercholesterolemia / Q. Kong, Q. Zhu // *International J. of Pharmacology.* – 2018. – Vol. 14. – Iss. 2. – P. 151–163.

21. Statin Therapy Alters the Relationship Between Apolipoprotein B and Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in High-Risk Patients. The MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II) Trial / C.M. Ballantyne, J.S. Raichlen, V.A. Cain // J Am Coll Cardiol 2008; Vol. 52. – C. 626–32.
22. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis / S. Taleb, O. Herbin, H. Ait-Oufella [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007. –27. – C. 2691–8.
23. The role of adaptive T cell immunity in atherosclerosis/ Z. Mallat, S. Taleb, H. Ait-Oufella [et al.] //J Lipid Res. – 2010 – 50. –C. 64–9.

IMMUNOMETABOLIC EFFECTS OF ROSUVASTATIN IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

Zakharova A.G.¹, Dotsenko E.A.¹, Kardash O.F.¹, Kardash G.U.¹, Fomina E.G.²

¹Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²“The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology”,
Minsk, Republic of Belarus

Rosuvastatin is a hypolipidemic agent of the IV generation, is one of the most powerful agents for the correction of atherogenic shifts in the lipid spectrum and reducing the activity of the inflammatory reaction of the vascular wall. Not only the hypolipidemic effects of rosuvastatin are known, but also the pleiotropic. Of interest is the study of the effect of rosuvastatin on cellular immunity. The aim of the study was to investigate the effect of rosuvastatin in patients with dyslipidemia on lipid metabolism parameters (TC, LDL, TG, HDL, apolipoproteins), systemic inflammation (C-reactive protein), and cellular immunity. The study revealed that rosuvastatin is effective in reducing the level of atherogenic fractions of the lipid spectrum: TC, LDL, TG and ApoB; the studied rosuvastatin generics at a dose of 10 mg/day are effective in reducing the initially high level of CRP; rosuvastatin affects the parameters of cellular immunity: redistribution of the main lymphocyte subpopulations was observed with a decrease in T-lymphocytes with pro-atherogenic properties (subpopulations of CD3+CD4+, CD3+CD8+) and an increase in lymphocytes with anti-inflammatory and anti-atherogenic properties (Tregulatory cells).

Key words: cholesterol; rosuvastatin; immunity.