

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА В ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИБС ЧЕРЕЗ 2 ЧАСА ПОСЛЕ ЕГО ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА

С.С. Осочук, д.м.н.; Г.Д. Коробов, к.м.н., доцент; С.В. Буянова  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

*Установлено, что у больных ИБС людей не определяется половых различий в распределении аторвастатина и его дериватов в составе липопротеиновых комплексов. Наиболее значимым является содержание пара-гидроксиаторвастатина, который определяется в основном в составе ЛПОНП и ЛПНП, менее – в составе ЛПВП.*

**Ключевые слова:** аторвастатин, пара-гидроксиаторвастатин, орто-гидроксиаторвастатин, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, ИБС.

*It has been established that sexual differences in distribution of atorvastatin and its derivatives in lipoproteins of patients with ischemic heart disease are not detected. The most significant is p-hydroxyatorvastatin content which is defined basically in VLDL and LDL, less in HDL.*

**Key words:** atorvastatin, p-hydroxyatorvastatin, o-hydroxyatorvastatin, VLDL, LDL, HDL, ischemic heart disease.

### Введение

Согласно исследованиям с применением  $^{14}\text{C}$ ( $^3\text{H}$ )-ацетил-КоА, у крыс от 60% до 80% холестерина (ХС) образуется в печени, у человека эта величина составляет менее 50% [8]. Остальной ХС продуцируется в периферических, в том числе и эндокринных клетках, обеспечивающих организм стероидными гормонами. Известно, что синтез ХС сопряжен с продукцией изопреновых блоков, необходимых для синтеза убихинона [7], являющегося одним из основных антиоксидантов липопротеинов низкой плотности [4]. Обмен ХС является одним из важнейших звеньев патогенеза атеросклероза, что обусловило разработку и применение в практике статинов – ингибиторов ключевого фермента синтеза ХС  $\square$ -окси- $\square$ -метил-КоА-редуктазы (КФ 1.1.1.34). Наиболее распространенным препаратом этой группы является аторвастатин [5], обладающий выраженной липофильностью, транспортирующийся в составе липопротеиновых комплексов (ЛПК), проникающий через цитоплазматические мембраны [9] и способный действовать на продукцию ХС, в том числе в периферических клетках. Вышесказанное позволяет предположить, что вмешательство в продукцию ХС способно повлечь за собой изменения метаболизма, в том числе периферических тканей, последствия которого в настоящее время не оценены в полной мере. Для выяснения возможности воздействия на синтез ХС в периферических клетках необходимо оценить распределение аторвастатина и его метаболитических дериватов в ЛПК крови.

Ранее нами было описано распределение аторвастатина в ЛПК здоровых волонтеров [4]. Целью настоящей работы было исследование распределения аторвастатина и его активных дериватов в ЛПК больных ИБС людей.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 29 больных ИБС (14 мужчин и 15 женщин) в возрасте 36-60 лет, отнесенные, согласно рекомендациям симпозиума по возрастной физиологии, ко второму периоду зрелого возраста [2]. Обследуемые принимали аторвастатин перорально, однократно утром за 4 часа до завтрака в разовой дозе 80 мг. Аторвастатин предоставлен для работы фармацевтическим предприятием СООО «ЛЕК-ФАРМ» (Республика Беларусь). Учитывая, что максимальная концентрация аторвастатина в крови определя-

ется через 2–2,5 часа после приема препарата [1], кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки через 2 часа после приема препарата. Плазму получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 при 3000 оборотах в минуту, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в жидком азоте. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом ультрацентрифугирования [10]. Содержание аторвастатина и его активных метаболитов пара-гидроксиаторвастатина и орто-гидроксиаторвастатина в ЛПК определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Идентификацию проводили по времени удерживания стандартных образцов.

Сравнение распределения аторвастатина и его дериватов в ЛПК мужчин и женщин с использованием критерия Манна-Уитни не выявило достоверных различий, что позволило объединить выборки для последующего анализа. Для выбора метода статистической обработки была проведена проверка полученных данных на соответствие закону нормального распределения (таблица 1).

**Таблица 1** – Проверка соответствия варьирования содержания дериватов аторвастатина закону нормального распределения

Показатель		Критерий Колмогорова-Смирнова (К-С)		Значимость (p) критерия Лиллиефорса
		Значение критерия К-С	Значимость критерия К-С	
ЛПВП	пара-гидроксиаторвастатин	0,22976	<0,1	<0,01
	орто-гидроксиаторвастатин	0,36189	<0,01	<0,01
	аторвастатин	0,28464	<0,05	<0,01
ЛПНП	пара-гидроксиаторвастатин	0,14329	>0,2	>0,2
	орто-гидроксиаторвастатин	0,31684	<0,05	<0,01
	аторвастатин	0,21737	<0,2	<0,01
ЛПОНП	пара-гидроксиаторвастатин	0,13436	>0,2	<0,2
	орто-гидроксиаторвастатин	0,38762	<0,01	<0,01
	аторвастатин	0,34051	<0,01	<0,01

Из 9 изученных параметров 5 имеют распределение, отличающееся от нормального, и у 7 параметров наблюдается асимметрия в сторону нулевых значений.

Учитывая сказанное, было принято решение использовать для сравнения содержания аторвастатина и его дериватов по фракциям ЛПК непараметрический критерий Краскела-Уоллиса.

**Результаты и обсуждение**

Сравнение содержания аторвастатина и его дериватов в составе ЛПК показало (рисунок 1), что в наибольшем количестве в ЛПК определяется пара-гидроксиаторвастатин.

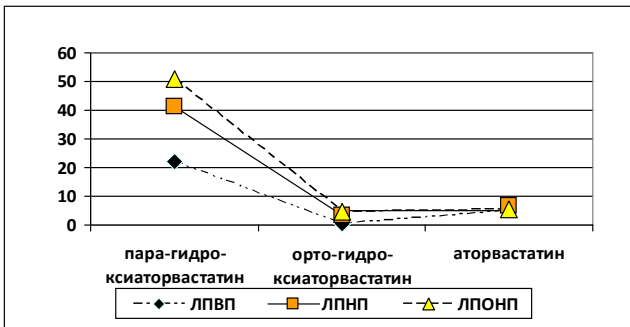


Рисунок 1 – Распределение аторвастатина и его дериватов в ЛПК

Расчетное значение критерия Краскела-Уоллиса составило 17,777. Значимость критерия Краскела-Уоллиса (p) по всем трем фракциям составила 0,0001 (таблица 2).

Таблица 2 – Ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для группирующей переменной фракции ЛПК

аторвастатин С, нг/мл	H (2,N=77)=17,7777 p=0,0001	
	Допуст N	Сумма Ряды
ЛПВП	28	705,000
ЛПНП	21	908,000
ЛПОНП	28	1390,000

Для сравнения различий распределения пара-гидроксиаторвастатина в ЛПК был проведен медианный тест с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона, результаты которого представлены в таблице 3. Выявлена высокая степень различий –  $\chi^2=17,46615$  при  $p=0,002$ , позволяющая заключить, что содержание пара-гидроксиаторвастатина имеет достоверные различия в составе ЛПК.

Таблица 3 – Медианный тест, медиана общ. = 28,5600;  $\chi^2=17,46615$  при  $p=0,002$

Зависимые: пара-гидроксиаторвастатин, нг/мл	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	Всего
Медиана: наблюдаемые	23,0000	7,00000	9,00000	39,00000
ожидаемые	14,18182	10,63636	14,18182	
наблюд. – ожидаем.	8,81818	-3,63636	-5,18182	
Медиана: наблюдаемые	5,00000	14,00000	19,00000	38,00000
ожидаемые	13,81818	10,3634	13,81818	
наблюд. – ожидаем.	-8,81818	3,6364	5,18182	
Сумма: наблюдений	28,00000	21,00000	28,00000	77,00000

Сравнение различий в содержании пара-гидроксиаторвастатина, проведенное по Z-значениям с использо-

ванием критерия Краскела-Уоллиса с учетом числа наблюдений показало, (таблица 4) что наиболее высокое количество пара-гидроксиаторвастатина определяется в составе ЛПОНП и ЛПНП. При этом различия в содержании пара-гидроксиаторвастатина в ЛПВП и ЛПНП, ЛПВП и ЛПОНП были высоко достоверны ( $p=0,015$  и  $0,0001$ , соответственно). Содержание пара-гидроксиаторвастатина в составе ЛПОНП и ЛПНП не имело достоверных различий ( $p=0,963$ ).

Таблица 4 – Критерий Краскела-Уоллиса: H (2,N=17,77777, p=0,0001

Зависим: пара-гидроксиаторвастатин, нг/мл	ЛПВП R:25,179	ЛПНП R: 43,238	ЛПОНП R:49,63
ЛПВП		Z=2,79637	Z=4,09161
ЛПНП	p=0,015504		Z=0,99172
ЛПОНП	p=0,000129	p=0,963994	

Таким образом, можно заключить, что наиболее высокое содержание метаболически активного деривата пара-гидроксиаторвастатина определяется в составе ЛПОНП и ЛПНП, что предполагает возможность его поступления в клетки периферических тканей и снижения активности синтеза холестерина в них.

Исследование содержания пара-гидроксиаторвастатина в ЛПК в пересчете на мг белка показало результаты, сопоставимые с результатами, полученными при расчете на мл ЛПК (рисунок 2). Как и в предыдущем случае, содержание пара-гидроксиаторвастатина не различалось между ЛПНП и ЛПОНП и достоверно различалось между ЛПНП и ЛПВП, ЛПОНП и ЛПВП ( $p=0,0011$ ,  $0,00048$ ).

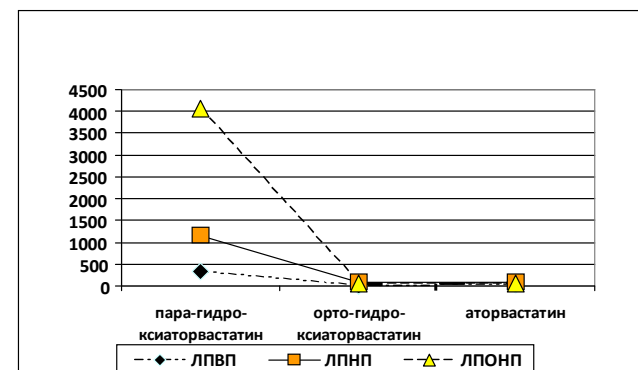


Рисунок 2 – Распределение аторвастатина и его дериватов (нг/мг белка) в ЛПК

Таким образом, исходя из представленных результатов исследований, можно заключить, что пара-гидроксиаторвастатин в наибольшем, как при расчете на 1 мл ЛПК, так и при расчете на 1 мг белка, количестве определяется в составе ЛПОНП, в более высоком, чем ЛПВП, количестве определяется в составе ЛПНП. Такое распределение пара-гидроксиаторвастатина позволяет предположить возможность его воздействия на продукцию ХС во внепеченочных клетках.

В составе ЛПВП также определяется достаточно высокое по сравнению с аторвастатином и орто-гидроксиаторвастатином содержание пара-гидроксиаторвастатина, что говорит о некоторой способности воздействовать и на синтез холестерина, в том числе в печени.

Исследование распределения содержания аторвастатина и орто-гидроксиаторвастатина в составе ЛПК не выявило достоверных различий, что позволило не при-

водить в настоящей статье цифровой материал, а указать лишь графическое отражение полученных результатов (рисунки 1 и 2). Следует подчеркнуть, что содержание аторвастатина и орто-гидроксиаторвастатина было достоверно ниже, чем содержание пара-гидроксиаторвастатина, что позволяет предположить, что основное воздействие на синтез холестерина в периферических клетках может быть оказано пара-гидроксиаторвастатином. Возможно, аторвастатин может оказать более значительное, чем его дериваты, действие на активность синтеза ХС в печени и легких, поскольку после всасывания в кишечнике может транспортироваться в составе хиломикронов (ХМ) в лимфатическую систему, затем, через грудной лимфатический проток, в малый круг кровообращения с последующим выходом в составе ремнантов ХМ в большой круг кровообращения и печень. Однако для подтверждения данного предположения необходимо исследовать содержание аторвастатина после его приема в составе ХМ. Поскольку ХС необходим для регенерации поврежденных клеток и тканей [3], можно предположить, что прием аторвастатина в период реконвалесценции после травм, воспалительных и других заболеваний способен замедлить процесс восстановления повреждений ввиду снижения поставки ХС из печени и снижения его продукции в периферических клетках.

#### Выводы

1. У больных ИБС людей не определяется половых различий в распределении аторвастатина и его дериватов в составе ЛППК.
2. В липопротеиновых комплексах больных ИБС людей наиболее значимым для диагностики является содержание пара-гидроксиаторвастатина.
3. Наиболее высокое содержание пара-гидроксиаторвастатина определяется в составе ЛПОНП и ЛПНП, наиболее низкое – в составе ЛПВП.

#### Литература

1. Буянова, С.В. Особенности распределения аторвастатина и его активных дериватов в липопротеиновых комплексах крови / С.В. Буянова, С.С.Осочук // Материалы 65 научной сессии и сотрудников Витебского медицинского университета – Витебск 2010 – С. 464-467.
2. Бунак, В.В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В.В. Бунак // Советская педагогика. – 1965. – № 11. – С. 105-119.
3. Зайчик, А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Ф.П. Чурилов. – СПб «ЭЛБИ», 2000 – 688 с.
4. Буянова, С.В. Состав липопротеинов крови доноров через 2 часа после однократного приема аторвастатина / С.С. Буянова, С.С. Осочук, Г.Д. Коробов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №8. – С. 18-21.
5. Ялымов, А.А. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования ЭКГ у больных острым коронарным синдромом / А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, В.С. Задонченко // От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса кардиологов. – 2006. – С. 449.
6. Alleva, R. Oxidation of LDL and their subfractions: kinetic aspects and CoQ10 content/ R. Alleva, M. Tomasetti, S. Bompadre, G.P. Littarru // Mol Aspects Med. – 1997. – Vol.18. – P. 105-112.
7. Avanoor, M.D. Nambudiri The Role of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity in the Regulation of Ubiquinone Synthesis in Human Fibroblasts / Nambudiri Avanoor M. D., Subramanian Ranganathan, and Harry Rudney // The journal of biological chemistry. – 1980. – Vol. 255. – № 12. – P 5894-5899.
8. Dietschy, J.M. The role of the liver in lipid lipoprotein metabolism/ J.M.Dietschy, S.D.Turley, D.K.Sprady // Liver in Metabolic Diseases. Falk symposium 35 -1983. – P. 17-39.
9. Fonarow, G. Effective strategies for long-term statin use / G.Fonarow, K.Watson // Am J. Cardiol. – 2002. – Vol. 92. – № 1A. – P. 27-34.
10. Lindgren, F.T. Analysis of low density lipoproteins by preparative ultracentrifugation and refractometry / F.T. Lindgren, A. Nicholos, N. Freedman // Journal of lipid research. – 1964. – Vol. 5. – P. 68-74.

Поступила 17.01.2012