

6. Long-term follow-up study of gastric adenoma /dysplasia. / H. Yamada [et al.] // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36. — P. 390–396.
7. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan / H. Fukuda [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. — 1995. — Vol. 86. — P. 64–71.
8. Kodoi, A. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. / A. Kodoi [et al.] // J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 452–460.
9. Management of precancerous conditions and lesions in stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // Endoscopy. — 2012. — Vol. 44. — P. 74–94.
10. Classification and grading of gastritis. The update Sydney System. International Workshop on the Histopathology of gastritis. Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // Am J SurgPathol. — 1994. — Vol. 20. — P. 1161–1181.
11. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system / M. Rugge [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 631.
12. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge [et al.] // Dig Liver Dis. — 2008. — Vol. 40. — P. 650.
13. Helicobacter pylori – a conundrum of genetic diversity / D. G. Marshall [et al.] // Microbiology. — 1988. — Vol. 144. — P. 2925–2939.
14. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori / Y. Glupczynski [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2001. — Vol. 20. — P. 820–823.
15. Sipponen, P. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric cancer: comparison with a representative population sample / P. Sipponen, M. Kekki, M. Siurala // Cancer. — Vol. 52. — P. 1062–1068.

Поступила 14.11.2017

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 599.323.4; 577.112.85; 615.03

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА И 1-ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

С. С. Осочук, О. С. Яковлева

Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск

Цель: исследовать физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови крыс при длительном приеме статинов и витамина Д.

Материалы и методы. Эксперимент проведен в течение 90 дней на 4 экспериментальных группах крыс: 1 — интактные; 2 — плацебо; 3 — внутривентрикулярное введение аторвастатина; 4 — внутривентрикулярное введение аторвастатина с α -кальцидиолом. Липопротеиновые комплексы крови выделяли методом дифференциального ультрацентрифугирования. Микротекучесть и микровязкость липопротеиновых комплексов определяли с использованием пирена.

Результаты. В группе плацебо увеличивалась микрополярность общего липидного пула ЛПОНП и уменьшалась микровязкость аннулярного пула ЛПНП и ЛПВП. Введение аторвастатина снижает микровязкость ЛПВП. Совместное применение аторвастатина и α -кальцидола снижает микровязкость ЛПВП.

Заключение. Сделан вывод о комплексном воздействии стресса, аторвастатина и α -кальцидола на физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови и позитивном влиянии аторвастатина и α -кальцидола на микровязкость ЛПВП.

Ключевые слова: статины, витамин Д, свойства липопротеидов крови, крысы.

THE EFFECT OF LONG-TERM INTAKE OF ATORVASTATIN AND 1-CHOLECALCIFEROL ON THE PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF LIPOPROTEIN BLOOD COMPLEXES OF LABORATORY RATS

S. S. Osuchuk, O. S. Yakovleva

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk

Object: to study the physical and chemical properties of the lipoprotein complexes of rats' blood in the long-term administration of statins and vitamin D.

Material and methods. The experiment was performed on 4 experimental groups of rats for 90 days: 1 — intact; 2 — placebo; 3 — intragastric administration of atorvastatin; 4 — intragastric administration of atorvastatin with α -calcidol. The lipoprotein blood complexes were isolated by the method of differential ultracentrifugation. The microflow and microviscosity of the lipoprotein complexes were determined using pyrene.

Results. The placebo group revealed an increase of the micropolarity of the total lipid pool of VLDL and a decrease of the microviscosity of the annular pool of LDL and HDL. The administration of atorvastatin reduces the microviscosity of HDL. The combined application of atorvastatin and α -calcidol reduces the microviscosity of HDL.

Conclusion. We have drawn a conclusion about the complex effect of stress, atorvastatin, and α -calcidol on the physical and chemical properties of the lipoprotein blood complexes and a conclusion about the positive effect of atorvastatin and α -calcidol on the microviscosity of HDL.

Key words: statins, vitamin D, properties of blood lipoproteins, rats.

Введение

В настоящее время одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств во всем мире являются статины — ингибиторы ключевого фермента синтеза холестерина (ХС) — ОМГ-редуктазы (КФ 1.1.1.34). Во многих, в том числе и популяционных исследованиях доказана высокая эффективность этих препаратов в предотвращении развития атеросклероза. Вместе с тем ХС является метаболически высоко востребованным субстратом биохимических реакций. В частности, ХС достаточно интенсивно синтезируется в кожных покровах и вовлечен в синтез витамина Д [1]. Учитывая, что у пациентов с ишемической болезнью сердца один из наиболее часто употребляемых статинов — аторвастатин (АТV) и его активные производные транспортируется преимущественно в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2, 3], вероятность снижения активности продукции ХС в клетках кожных покровов таких людей является достаточно высокой. Следовательно, у таких пациентов возможно и снижение продукции витамина Д. Такая точка зрения подтверждается рядом работ. Так, в исследованиях на оборантных по синтезу холестерина в кожных покровах мышцах [4] продемонстрирована способность аторвастатина снижать активность продукции ХС в клетках кожных покровов и таким образом снижать активность развития ихтиозов. Uwe Gröbег и соавторы указывают на взаимосвязь миалгии с дефицитом витамина Д у пациентов, принимающих статины [5].

В пилотных исследованиях на 63 пациентах с острым инфарктом миокарда показано, что гиполипидемическая эффективность статинов увеличивается, если концентрация 25-гидроксиколекальцитферола составляет более 30 нМ/л [6]. В связи с возможным дефицитом витамина Д ряд авторов считает необходимым назначать статины под контролем его содержания в крови [7]. Вместе с тем существуют и альтернативные публикации. В частности, в работе [8] указывается на увеличение количества витамина Д у пациентов, принимающих статины.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных механизмам действия статинов, в настоящее время в доступных открытых источниках практически отсутствует информация о влиянии статинов и витамина Д на физико-химические свойства нативных липопротеиновых комплексов крови. Вместе с тем известно, что стерические взаимодействия белков и липидов оказывают выраженное влияние на активность белков и во многом определяются физико-химическими свойствами липидной фазы, в частности, микропо-

лярностью и микровязкостью [9]. Известно, что 1-гидроксиколекальциферол (α -кальцидол) способен преобразовываться не только в 1,25-дигидроксиколекальциферол, но, и синтезирующийся и в периферических клетках и обладающий схожей активностью 1,20-дигидроксиколекальциферол [10]. Данный факт послужил поводом к изучению активности именно этого производного витамина Д.

Цель работы

Исследовать физико-химические свойства нативных липопротеиновых комплексов крови (ЛПК) в эксперименте на лабораторных крысах, длительно принимающих статины и витамин α -кальцидол.

Материалы и методы

Исследования проведены на 120 белых беспородных крыс-самцах, с массой тела 220–240 г. Были сформированы 4 экспериментальные группы: 1 — интактный контроль; 2 — группа плацебо (внутрижелудочное введение 1 % крахмала); 3 — внутрижелудочное введение аторвастатина на 1% крахмале в дозе 10 мг/кг массы тела; 4 — внутрижелудочное введение аторвастатина на 1 % крахмале в дозе 10 мг/кг массы тела и α -кальцидола в дозе 0,1 мкг/кг. Препараты в экспериментальных группах и 1 % крахмал в группе «плацебо» вводили внутрижелудочно в утренние часы в течение 90 дней. Животные содержались в условиях вивария Витебского медицинского университета на сбалансированном зерновом корме без использования премиксов и витамина Д. Выведение животных из эксперимента осуществлялось декапитацией под эфирным наркозом в утренние часы, через сутки после последнего введения лекарственных средств. Кровь собирали в пробирки и до образования сгустка (10–15 минут) помещали в холодильник с температурой +4 °С. Сыворотку получали двукратным центрифугированием при 3000 оборотах в минуту на рефрижераторной центрифуге РС6 и до обработки хранили в пластиковых пробирках в камере глубокого замораживания Fogma (США) при температуре –70 °С. Нативные липопротеиновые комплексы (липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) выделяли методом ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге «Optima LE 80K» Beckman (США) с использованием ротора 50.4Ti [11].

Определение микровязкости и микрополярности липопротеинов осуществлялось согласно ранее описанной методике с использованием пирена [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10RUS, лиц. № sta999K34156W, принадлежит УО ВГМУ. Полученные данные

проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Хи-квадрата Пирсона. В связи с неправильным распределением и неравенством дисперсий исследуемых показателей был применен непараметрический критерий Мана-Уитни для независимых выборок [13].

Результаты исследования

В группе «плацебо» (таблица 1) отмечается статистически значимое увеличение микрополярности общего липидного пула ЛПОНП ($p = 0,006$) и уменьшение микровязкости аннулярного (прибелкового) липидного пула ЛПНП и ЛПВП ($p = 0,029$ и $0,001$ соответственно).

Учитывая, что стресс способен увеличивать активность перекисного окисления липидов [14], а микрополярность связана в том числе с величиной перекисной модификации липидов [15] можно предположить, что стрессирование животных в течение 3 месяцев увеличивает активность перекисной модификации ЛПОНП. Поскольку одним из факторов, снижающих элиминацию ХС из мембран эритроцитов, является увеличение микровязкости ЛПВП [16], выявленные эффекты можно расценить как адаптационный сдвиг, улучшающий обмен холестерином с мембранами клеток крови.

Таблица 1 — Физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови

Группа	Контрольная	Плацебо	ATV	ATV+D	
ЛПОНП	mVA	33,055 ± 4,48	32,87 ± 3,88	29,24 ± 8,17	29,46 ± 6,84
	mVG	22,7 ± 7,14	19,41 ± 5,52	16,94 ± 6,55*(**K-S)	15,91 ± 5,54*
	mPA	1,53 ± 0,058	1,5 ± 0,05	1,48 ± 0,053*	1,47 ± 0,049*
	mPG	1,006 ± 0,016	1,024 ± 0,03*	1,016 ± 0,017	1,02 ± 0,015*
ЛПНП	mVA	45,05 ± 7,09	40,47 ± 5,72*	44,75 ± 7,1	43,78 ± 7,59
	mVG	33,86 ± 6,41	34,62 ± 4,59	33,18 ± 5,71	35,42 ± 7,12
	mPA	1,41 ± 0,072	1,41 ± 0,05	1,4 ± 0,06** W-W	1,43 ± 0,075
	mPG	0,99 ± 0,014	1,0 ± 0,008	0,99 ± 0,01	0,99 ± 0,009
ЛПВП	mVA	67,03 ± 5,16	59,24 ± 8,4*	61,36 ± 9,6*	62,76 ± 13,17
	mVG	43,13 ± 3,26	40,74 ± 5,09	40,16 ± 4,21*	39,93 ± 5,96
	mPA	1,53 ± 0,068	1,49 ± 0,109	1,5 ± 0,098	1,54 ± 0,14
	mPG	1,004 ± 0,017	1,0 ± 0,016	0,99 ± 0,017	0,99 ± 0,016

Примечание. mVA — микровязкость аннулярного липидного пула; mVG — микровязкость общего липидного пула; mPA — микрополярность аннулярного липидного пула; PG — микрополярность общего липидного пула/

Таким образом, стрессирование крыс внутрижелудочным введением 1 % крахмала в течение 3 месяцев привело к адаптивным сдвигам в физико-химических свойствах липопротеиновых комплексов крови.

Сравнение физико-химических свойств ЛПК крови контрольной группы животных, принимавших ATV, и животных группы «плацебо» показало, что прием ATV приводит к нивелированию ряда эффектов, характерных для группы «плацебо». Так, в отличие от группы «плацебо» в группе, получавшей ATV, не произошло статистически значимого увеличения микрополярности общего липидного пула и снижения микровязкости прибелкового липидного пула ЛПНП. При этом осталось статистически значимым снижение микровязкости аннулярного липидного пула ЛПВП ($p = 0,0028$) и снизилась микровязкость их общего липидного пула ($p = 0,0023$). Отмечено также статистически значимое по сравнению с контролем снижение микровязкости общего липидного пула ЛПОНП ($p = 0,006$) и микрополярности их аннулярного пула ($p = 0,005$). Применение критерия Колмогорова — Смирнова показало,

что по микровязкости общего липидного пула ЛПОНП группы «плацебо» и «ATV» имеют разное распределение и относятся к разным выборкам ($p = 0,025$). Применение критерия Вельде-Вольфовица продемонстрировало неоднородность выборок групп «плацебо» и ATV по микрополярности аннулярного липидного пула ЛПНП ($p = 0,005$). В целом действие ATV вероятно можно расценить как позитивное, поскольку снижение микрополярности говорит об уменьшении перекисной модификации липидных пулов, а снижение микровязкости — о росте функциональной активности ЛПК.

Таким образом, можно сделать вывод, что введение ATV имело как эффекты, характерные для стресса, так и эффекты, обусловленные суммарным действием двух факторов (стресса и введения ATV). При этом в целом эффекты, характерные для ATV, можно расценить как улучшающие функциональную активность ЛПК и частично нивелирующие негативное действие стресса.

Добавление 1-холекальциферола к ATV не привело к каким-либо изменениям, отличающим группу ATV от группы ATV с α -кальцидолом.

Отмечено сохранение характерного для ATV статистически значимого снижения микровязкости общего липидного пула и микрополярности аннулярного липидного пула ЛПОНП ($p = 0,003, 0,0016$ соответственно) и восстановление характерного для группы «плацебо» роста микрополярности общего липидного пула ЛПОНП ($p = 0,005$). Кроме того, микровязкость аннулярного и общего липидных пулов ЛПВП возвращены к значениям, характерным для контрольных животных. Однако для оценки позитивности или негативности произошедших под влияние 1-холекальциферола сдвигов необходимы дополнительные исследования. Возможно, возврат физико-химических свойств ЛПВП к исходным значениям вызван нормализацией метаболических сдвигов, вызванных стрессом и ATV.

Заключение

1. Стрессирование животных 3-месячным внутрижелудочным введением 1 % крахмала вызывает, вероятно, адаптационные сдвиги физико-химических свойств ЛПК крови, заключающиеся в увеличении микрополярности общего липидного пула ЛПОНП и уменьшении микровязкости аннулярных пулов ЛПНП и ЛПВП.

2. Введение ATV нивелирует некоторые стрессорные эффекты «плацебо» и изменяет физико-химические свойства ЛПВП, способствуя увеличению их функциональной активности.

3. Совместное введение ATV и 1-холекальциферола восстанавливает эффекты, характерные для стресса и ATV в отношении ЛПОНП, и возвращает к исходным значениям физико-химические свойства ЛПВП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Slominski, A. T.* On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities / A. T. Slominski, P. R. Manna, R. C. Tuckey // *Steroids*. — 2015. — Vol. 103. — P. 72–88.
2. *Осочук, С. С.* Распределение аторвастатина в липопротеиновых комплексах крови больных ИБС через 2 часа после его

однократного приема / С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, С. В. Буянова // *Журн. ГрГМУ*. — 2012. — Т. 37, № 1. — С. 59–61.

3. *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 // *Вест. ВГМУ*. — 2015. — Т. 14, № 5. — С. 16–22.

4. Hair growth defects in Insig-deficient mice caused by cholesterol precursor accumulation and reversed by simvastatin / B. M. Evers [et al.] // *J Invest Dermatol*. — 2010. — Vol. 130, № 5. — P. 1237–1248.

5. *Gröber, U.* Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism / U. Gröber, K. Kisters // *Dermatoendocrinol*. — 2012. — Vol. 4, № 2. — P. 158–166.

6. Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin / J. L. Pérez-Castrillón [et al.] // *Int J Endocrinol*. — 2010. — Vol. 2010. — P. 320–721.

7. *Holick, M. F.* Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone / M. F. Holick // *J Clin Invest*. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 32–34.

8. Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // *Thromb Res*. — 2017. — Vol. 150. — P. 90–95.

9. *Singh, J.* Quantitation of lysolipids, fatty acids, and phospholipase A2 activity and correlation with membrane polarity / J. Singh, R. Ranganathan // *J Lipid Res*. — 2012. — Vol. 53, № 9. — P. 1993–2001.

10. Metabolism of 1 α -hydroxyvitamin D3 by cytochrome P450csc to biologically active 1 α ,20-dihydroxyvitamin D3 / R. C. Tuckey [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2008. — Vol. 112 (4–5). — P. 213–219.

11. Analisis of low density lipoproteins by preparative ultracentrifugation and refractometry / F. T. Lindgren [et al.] // *J Of lipid Research*. — 1964. — Vol. 5. — P. 68–74.

12. *Осочук, С. С.* Физико-химические свойства мембран эритроцитов и липопротеинов высокой плотности спортсменов циклических видов спорта / С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич, А. С. Осочук // *Прикладная спортивная наука*. — 2016. — № 3. — С. 84–89.

13. *Боровиков, В. П.* Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.

14. *Сурина-Марышева, Е. Ф.* Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при иммобилизационном стрессе / Е. Ф. Сурина-Марышева // *Вестн. ЮУрГУ*. — 2008. — № 4. — С. 86–87.

15. *Гидулянова, К. В.* Жирнокислотный состав плазмы и мембран эритроцитов больных хроническим гломерулонефритом / К. В. Гидулянова, С. В. Коношенко // *Ученые зап. Тавр. нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия»*. — 2008. — Т. 19, № 4. — С. 56–62.

16. *Коновалова, Т. Т.* Роль липидов в структурно-функциональной организации мембран при атерогенезе и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца / Т. Т. Коновалова, И. П. Смирнова // *Сиб. мед. журн.* — 2005. — № 1. — С. 8–13.

Поступила 11.09.2017

УДК 57.043

ОЦЕНКА ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ ТРАНСУРАНОВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ БИОТЫ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННО-ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА

Р. К. Спиров, А. Н. Никитин

Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель

Цель: оценить реально складывающуюся дозовую нагрузку трансураниевых элементов на подземные и наземные органы травянистых растений на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись наземные и подземные органы *Iris pseudacorus* L., *Convallaria majalis* L., *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud. Отбор образцов проводили в Полесском государственном радиационно-экологическом заповеднике. Определяли удельную активность ^{238}Pu , ^{239}Pu , ^{240}Pu , ^{241}Am в наземных и подземных органах методом радиохимического анализа, на основании чего рассчитывали мощность эквивалентной дозы.