

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -кальцидола снижает микровязкость ЛПВП.

**Заключение.** Сделан вывод о комплексном воздействии стресса, аторвастатина и  $\alpha$ -кальцидола на физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови и позитивном влиянии аторвастатина и  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -calcidol reduces the microviscosity of HDL.

**Conclusion.** We have drawn a conclusion about the complex effect of stress, atorvastatin, and  $\alpha$ -calcidol on the physical and chemical properties of the lipoprotein blood complexes and a conclusion about the positive effect of atorvastatin and  $\alpha$ -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 ( $\alpha$ -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  $\alpha$ -кальцидол.

### **Материалы и методы**

Исследования проведены на 120 белых беспородных крысах-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  $\alpha$ -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 Fогma (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-халекальциферола к ATV не привело к каким-либо изменениям, отличающим группу ATV от группы ATV с  $\alpha$ -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 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 by cytochrome P450csc to biologically active 1 $\alpha$ ,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  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{240}\text{Pu}$ ,  $^{241}\text{Am}$  в наземных и подземных органах методом радиохимического анализа, на основании чего рассчитывали мощность эквивалентной дозы.