

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

Коваленко А.В., Кофтин О.В., Бородулин Я.В., Лазаренко Я.С.

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: alena.kovalenko@mail.ru*

Гиполипидемические препараты, в частности статины, активно применяются в клинической практике как препараты первой линии терапии для лечения комплексной гиперлипидемии и гиперхолестеринемии у пациентов, имеющих повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на их широкое использование, длительная терапия данными лекарственными препаратами часто сопряжена с развитием нежелательных побочных эффектов воздействия на органы и системы. В феврале 2015 г. в журнале «Expert Review of Clinical Pharmacology» была опубликована информация о статинах, предоставленная японскими специалистами. По их мнению, эти препараты не полезны, а наоборот, ухудшают течение атеросклероза и повышают риск сердечной недостаточности. В данной статье представлены результаты биохимических показателей сыворотки крови белых лабораторных мышей на фоне приема препаратов статинового ряда – аторвастатина и симвастатина. Применение аторвастатина и симвастатина по результатам данного исследования характеризуется повышением биохимических показателей сыворотки крови, в частности: глюкозы, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Показано изменение уровня щелочной фосфатазы и показателей липидного профиля. По результатам исследуемых биохимических показателей дана сравнительная характеристика аторвастатина и симвастатина.

Ключевые слова: сыворотка крови, белые лабораторные мыши, атеросклероз, аторвастатин, симвастатин, холестерин, ферменты сыворотки крови.

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF HYPOLIPIDEMIC DRUGS ON BLOOD SERUM PARAMETERS IN WHITE LABORATORY MICE

Kovalenko A.V., Koftin O.V., Borodulin Y.V., Lazarenko Y.S.

*FGBOU VO «Saratov state medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of health of Russia», Saratov, e-mail: alena.kovalenko@mail.ru*

Hypolipidemic drugs, in particular statins, are actively used in clinical practice as first-line drugs for the treatment of complex hyperlipidemia and hypercholesterolemia in patients with an increased risk of cardiovascular diseases. Despite their widespread use, long-term therapy with these drugs is often associated with the development of undesirable side effects on organs and systems. In February 2015, the Expert Review of Clinical Pharmacology published information about statins provided by Japanese specialists. In their opinion, these drugs are not useful, but rather worsen the course of atherosclerosis and increase the risk of heart failure. This article presents the results of biochemical parameters of blood serum of white laboratory mice against the background of taking statin – type drugs-atorvastatin and simvastatin. The use of atorvastatin and simvastatin, according to the results of this study, is characterized by an increase in the biochemical parameters of blood serum, in particular: glucose, creatinine, urea, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Changes in the level of alkaline phosphatase and lipid profile parameters were shown. Based on the results of the studied biochemical parameters, a comparative characteristic of atorvastatin and simvastatin is given.

Keywords: blood serum, white laboratory mice, atherosclerosis, atorvastatin, simvastatin, cholesterol, serum enzymes.

В настоящее время атеросклероз коронарных артерий и его осложнения являются основной причиной смерти в индустриально развитых странах. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибают более 17 млн человек, из них от ишемической болезни сердца – более 7 млн. В России из-за болезни системы кровообращения умирают 1,3 млн человек, что составляет 54% от всех случаев смерти [1, 2].

Принимая во внимание, что гиперлипидемия является главным провоцирующим фактором, ее последствия и осложнения служат ведущей причиной смертности населения от сердечно-сосудистой патологии [3]. В крупных эпидемиологических исследованиях была обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией холестерина в крови и уровнем смертности от ишемической болезни сердца [4].

Использование гиполипидемических лекарственных средств является одним из основных принципов медикаментозной терапии ишемической болезни сердца и атеросклероза.

В качестве холестеринснижающих препаратов активно используют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые подавляют синтез холестерина на раннем этапе – на стадии образования мевалоновой кислоты [5]. Данные, указывающие на пользу статинов, не всегда коррелируют с их реальным эффектом. Около 30% пациентов в России получают статины, из них только 8% достигают желаемых показателей липидного спектра сыворотки крови [6, 7].

Некоторые ученые из Японии, Европы и США полагают, что употребление статинов вызывает серьезные нежелательные эффекты, а холестерин не является причиной атеросклероза и нарушения сердечно-сосудистой деятельности организма [8]. Исследователи пишут, что при анализе данных испытания статинами они определили, что вместо заявленных 36–54% риск развития атеросклероза действительно снижается только на 1% [9].

При терапии статинами у ряда больных наблюдаются характерные побочные явления, такие как гипергликемия, миалгии, миопатии, а в тяжелых случаях – рабдомиолиз и почечная недостаточность [10]. По данным реестров и наблюдательных исследований частота развития статин-ассоциированных побочных симптомов значительно выше, чем в рандомизированных контролируемых исследованиях. Диагностика некоторых клинических проявлений побочных эффектов иногда затруднена, так как часто базируется на субъективной оценке больного и врача [11, 12].

В настоящее время в России имеются следующие лекарственные средства из группы статинов: симвастатин, правастатин, флувастатин, ловастатин, аторвастатин, розувастатин. Период полувыведения статинов не превышает 2 ч, за исключением аторвастатина и розувастатина, период полувыведения которых составляет более 14 ч, что, вероятно, объясняет их более высокую эффективность по снижению содержания общего ХС и ЛПНП [13]. На основании этих данных можно сделать предположение о мощности и эффективности используемых лекарственных средств.

Цель исследования. Оценить и сравнить влияние гиполипидемических препаратов на динамику концентрации показателей липидного профиля, компонентов остаточного азота и некоторых ферментов сыворотки крови у белых лабораторных мышей.

**Материалы и методы исследования.** Для исследования были взяты беспородные белые мыши-самцы весом около 25 г, поставляемые виварием СГМУ им. В.И. Разумовского, которые случайным образом были распределены в контрольную группу, опытные группы № 1 и № 2. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**1-й забор крови – через 28 дней от начала эксперимента**

Контрольная группа (n=5)	Опытная группа № 1 (n=5)	Опытная группа № 2 (n=5)
-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

**2-й забор крови – через 44 дня от начала эксперимента**

Контрольная группа (n=5)	Опытная группа № 1 (n=5)	Опытная группа № 2 (n=5)
-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

*Рис. 1. Дизайн исследования*

В течение всего эксперимента контрольная группа животных потребляла только стандартный корм, состоящий из злаков, овощей и воды. Животные в опытных группах на фоне того же питания потребляли дополнительно статины с концентрацией 0,4 мг на 1 кг веса 1 раз в день, что составило 0,02 мг на 1 животное. Для эксперимента были использованы два вида статинов; аторвастатин (опытная группа № 1) и симвастатин (опытная группа № 2).

Забор крови, осуществляемый через 28 дней и 44 дня от начала эксперимента, проводился посредством пункции сердца. После выстригания шерсти и дезинфекции места укола животное наркотизировалось и фиксировалось животом кверху. Пальпаторно определяли место наилучшего ощущения сердечного толчка и на 4–5 мм от этого пункта у левого края грудины выполняли прокол шприцем. Получали кровь в объеме до 0,5 мл в

пробирки Vacutainer с соответствующим наполнителем. В течение 30 мин производилось отделение сыворотки путем центрифугирования при 3000 об/мин.

Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе FLEXOR E (Нидерланды) с использованием наборов фирмы «Диакон – ДС».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ Статистика 6,1 (StatSoft, США, 2003). Для представления качественных данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %). Для представления количественных данных приводили описательную статистику: среднее (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ) при нормальном распределении признака, медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в случае распределения величин, отличном от нормального [14].

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблице 1 представлены биохимические показатели сыворотки крови, взятой у лабораторных мышей в 3 исследуемых группах. Из представленных данных видно, что как на фоне приема аторвастатина, так и на фоне приема симвастатина имеются значительные изменения исследуемых показателей относительно контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови лабораторных мышей (Me [Q25; Q75])

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа		Опытная группа № 1 (аторвастатин)		Опытная группа № 2 (симвастатин)	
	28-й день	44-й день	28-й день	44-й день	28-й день	44-й день
Общий белок, г/л	66,1 [64,5; 67,6]	73,3 [71,85; 75]	65,5 [64,7; 68,3]	68,7 [66; 71,2]	71,5 [70,1; 77,1]	69,4 [63,3; 71,8]
Глюкоза, ммоль/л	6,61 [6,1; 6,78]	6,71 [6,28; 7,02]	7,34 [6,68; 7,88]	11,01 [10,19; 11,75] *(p=0,0369) *** (p=0,0122)	11,08 [10,39; 11,82] *(p=0,0369) ** (p=0,0122)	10,64 [9,94; 11,15] *(p=0,0369)
Креатинин, мкмоль/л	25,1 [23,4; 25,9]	29,2 [27,3; 30,4]	42,7 [39,9; 45,7] *(p=0,0369)	42,7 [41,1; 43,8] *(p=0,0369)	40,8 [39,4; 42,2] *(p=0,0369)	55,1 [54,3; 58,1] *(p=0,0369) ** (p=0,0122) *** (p=0,0122)
Мочевина, ммоль/л	5,92 [5,18; 6,03]	5,16 [4,99; 5,24]	7,01 [6,68; 7,27] *(p=0,0369)	7,12 [7,02; 7,39] *(p=0,0369)	9,97 [9,15; 10,16] *(p=0,0369) ** (p=0,0122)	10,61 [9,62; 12,33] *(p=0,0369) ** (p=0,0122)
Об. билирубин, мкмоль/л	8,3 [8; 9,1]	9,4 [8,95; 10,3]	12,4 [11,4; 13,3] *(p=0,0369)	11,7 [11,1; 12,4]	9,1 [8,8; 9,4] ** (p=0,0160)	8,8 [8,3; 9,3] ** (p=0,0216)
АЛТ, МЕ/л	64,8 [60,35; 68,2]	72,2 [69,5; 73,1]	164 [133; 168,7] *(p=0,0369)	255,4 [214,8; 277,2] *(p=0,0369) *** (p=0,0122)	182,5 [177,2; 201,3] *(p=0,0369)	383,4 [312,7; 409,9] *(p=0,0369) ** (p=0,0122) *** (p=0,0122)
АСТ, МЕ/л	90,7 [87,55; 105,4]	104,7 [100,15; 106,1]	365,6 [314,7; 382,8] *(p=0,0369)	478,7 [445,9; 511] *(p=0,0369)	420,1 [417,8; 450,8] *(p=0,0369)	462,9 [433,7; 520,8] *(p=0,0369)

				***( <b>p=0,0122</b> )	**( <b>p=0,0122</b> )	
Кальций, ммоль/л	1,8 [1,79; 2,01]	1,92 [1,91; 2,17]	2,12 [1,68; 2,17]	1,99 [1,99; 2,21]	2,18 [2,02; 2,33]	2,07 [1,87; 2,11]
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	217,4 [212,25; 225,45]	232,2 [222,25; 241,25]	95,1 [88,9; 99,4] *( <b>p=0,0369</b> )	166,2 [155,2; 174,4] *( <b>p=0,0369</b> ) ***( <b>p=0,0122</b> )	93,7 [85,7; 96,8] *( <b>p=0,0369</b> )	112,8 [110,4; 124,2] *( <b>p=0,0369</b> ) **( <b>p=0,0368</b> ) ***( <b>p=0,0216</b> )

\*– статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с значениями контрольной группы;

\*\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) при сравнении двух опытных групп;

\*\*\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей в одной группе на 28-й и 44-й дни.

В 1-й и 2-й опытных группах на фоне проведения гиполипидемической терапии в сыворотке крови оказались повышенными показатели глюкозы, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ относительно показателей контрольной группы. При этом показатели сыворотки крови на фоне приема симвастатина (2-я опытная группа) значительно повышены относительно показателей как контрольной, так и 1-й опытной группы (рис. 2).

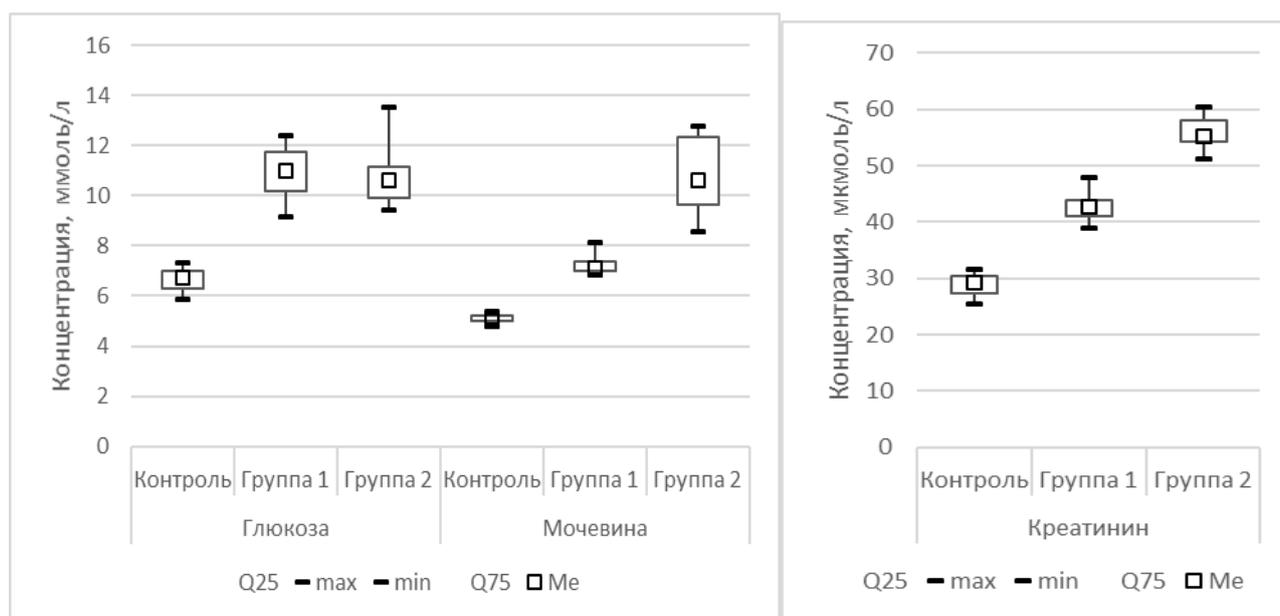


Рис. 2. Сравнительная оценка изменения глюкозы, мочевины, креатинина в сыворотке крови к 44-му дню исследования

Относительно контрольной группы на фоне проведения гиполипидемической терапии в сыворотке крови крыс опытных групп снизилась концентрация щелочной фосфатазы. В опытной группе № 2 снижение более выражено, чем в группе № 1 (табл. 1, рис. 3).

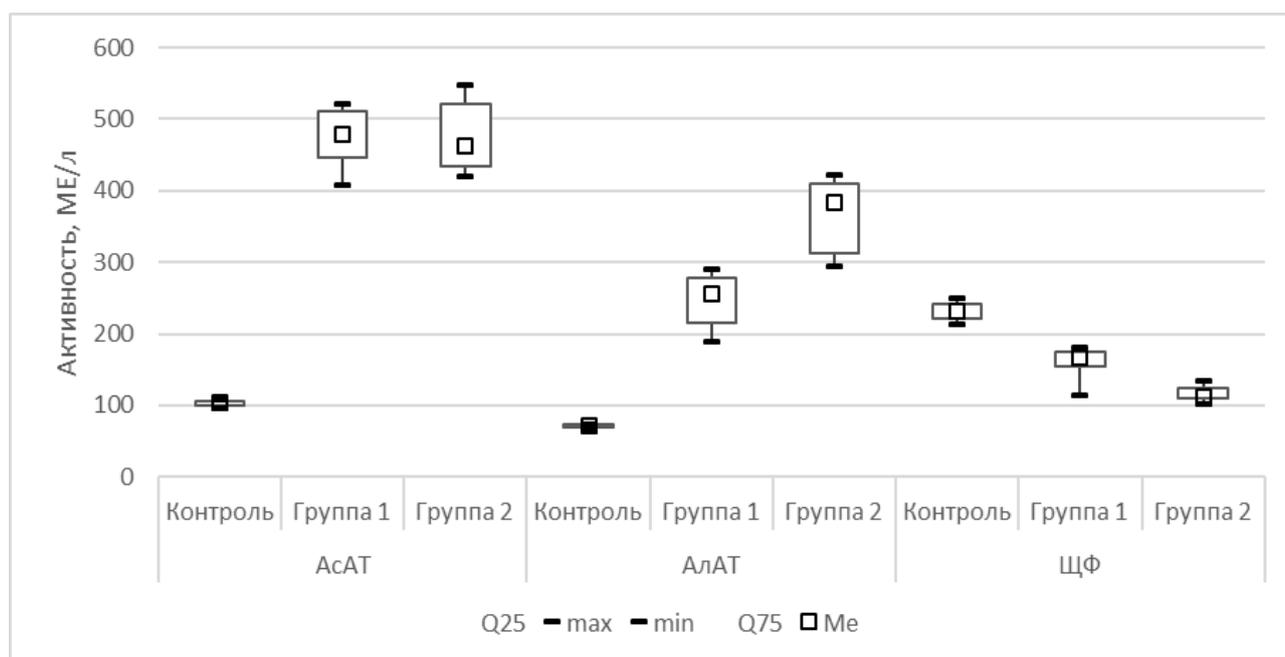


Рис. 3. Сравнительная оценка изменения АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы в сыворотке крови к 44-му дню исследования

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у лабораторных мышей Ме [Q25; Q75]

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа		Опытная группа № 1 (аторвастатин)		Опытная группа № 2 (симвастатин)	
	28-й день	44-й день	28-й день	44-й день	28-й день	44-й день
Холестерин, ммоль/л	2,22 [2,17; 3,09]	3,17 [2,96; 3,95]	1,55 [1,47; 2,04]	1,68 [1,14; 2,01] <b>*(p=0,0369)</b>	2,55 [2,1; 3,22]	2,01 [1,88; 2,96]
Триацил-глицериды, ммоль/л	1,14 [1,08; 1,57]	1,48 [1,36; 1,92]	1,25 [0,8; 1,75]	1,12 [0,74; 1,54]	1,27 [1,02; 2,2]	1,33 [1,06; 2,14]
ХС – ЛПНП, ммоль/л	1,08 [0,8; 1,1]	1,47 [1,08; 1,5]	1,11 [0,77; 1,22]	0,72 [0,44; 0,84]	0,84 [0,51; 0,99]	0,68 [0,33; 0,72]
ХС – ЛПВП, ммоль/л	1,57 [1,17; 1,6]	2,12 [1,78; 2,34]	0,84 [0,73; 1,07]	1,28 [0,61; 1,48]	0,95 [0,7; 1,37]	0,99 [0,83; 1,59]
Коэффициент атерогенности	1,44 [0,93; 1,6]	0,85 [0,68; 0,89]	0,85 [0,84; 1,05]	0,49 [0,32; 0,87]	1,68 [1,47; 1,86] <b>** (p=0,0122)</b>	1,03 [0,86; 1,14] <b>*** (p=0,0368)</b>

\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с значениями контрольной группы;

\*\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) при сравнении двух опытных групп;

\*\*\* – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей в одной группе на 28-й и 44-й дни.

Относительно контрольной группы на фоне проведения гиполипидемической терапии в сыворотке крови отмечены изменения показателей липидного профиля, в частности снижение холестерина, ЛПНП и как следствие – коэффициента атерогенности. Остальные показатели статистически значимо от показателей контрольной группы не отличались. Значения показателей липидного профиля в 1-й опытной группе больше удовлетворяют требованиям проведения гиполипидемической терапии (табл. 2, рис. 4).

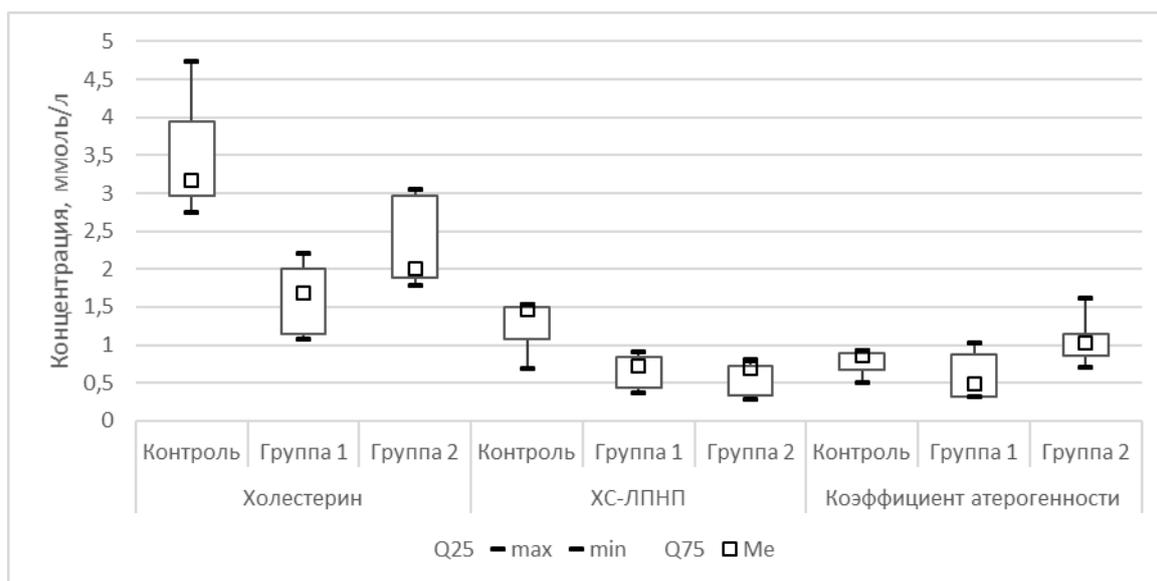


Рис. 4. Сравнительная оценка изменения некоторых показателей липидного профиля в сыворотке крови к 44-й дню исследования

## Выводы

1. У белых лабораторных мышей в результате приема препаратов аторвастатина и симвастатина при последующем 2-кратным заборе крови (на 28-й и 44-й день исследования) выявлено снижение некоторых показателей липидного профиля с наилучшим эффектом в 1-й опытной группе (аторвастатин).

2. У белых лабораторных мышей в результате приема препаратов аторвастатина и симвастатина выявлено повышение концентраций глюкозы, мочевины, креатинина, аминотрансфераз в сыворотке крови. Наибольшие концентрации данных показателей наблюдаются во 2-й опытной группе (симвастатин). В этой же группе выявлено и более резкое снижение концентрации щелочной фосфатазы сыворотки крови.

**Заключение.** В результате проведенного эксперимента на белых лабораторных мышках определено, что наибольшим гиполипидемическим эффектом обладает препарат аторвастатин. Также по сравнению с симвастатином он имеет менее выраженный побочный эффект, что подтверждается изменениями показателей углеводного обмена, остаточного азота и ферментативной системы организма. Действие симвастатина на отдельные органы и системы организма требует более длительного и детального изучения.

## Список литературы

1. Лешкевич И.А. Структура смертности от заболеваний, вызванных атеросклерозом и артериальной гипертензией // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы IV Междунар. науч. конф. (Москва, ноябрь 2017 г.). М.: Буки-Веди, 2017. С. 46-48.
2. Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладилин Г.П., Коршунов Г.В. Влияние концентраций оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59. № 5. С. 11-13.
3. Полякова О.В. Некоторые аспекты взаимосвязи воспалительных и гиполипидемических эффектов в коррекции первичной гиперлипидемии вазилипом и сиофором: дис. ...канд. мед. наук. Курск, 2007. 131 с.
4. Нозадзе Д. Н. Взаимосвязь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с категориями риска сердечно-сосудистых осложнений и атеросклеротическим поражением сонных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2014. 26 с.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности // Российский кардиологический журнал. 2018. № 23 (8). С. 39-44.
6. Heart J. ESC Guidelines. Europ. 2011. № 32. P. 1769-1818.
7. Гимаева З.Ф., Бакиров А.Б., Бадамшина Г.Г., Каримова Л.К. Показатели липидного спектра сыворотки крови у работников химического производства // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10. № 4. С. 44-48.
8. Harumi Okuyama, Peter H. Langsjoen, Tomohito Hamazaki, Yoichi Ogushi, Rokuro Hama, Tetsuyuki Kobayashi, Hajime Uchino. Statins Stimulate Atherosclerosis and Heart Failure: Pharmacological Mechanisms. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2015. Vol. 8. no. 2. P. 189-199.
9. Howard J.M. Statins may increase diabetes type 2 by lowering testosterone. Arch Intern Med. 2012. Vol. 172 (2). P. 144-152.
10. Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. Curr Aging Sci. 2017. Vol. 10 (1). P. 18-25. DOI: 10.2174/1874609809666160926142640.
11. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Цыба И.Н. Основные подходы к лечению дислипидемий (по материалам международных рекомендаций 2015-2016 гг) // Медицинский вестник юга России. 2017. № 1. Т. 8. С. 5-13.
12. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., Зборовский С.Р., Здиховская И.И. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8. № 4 (42). С. 266-277.

13. Зелендинова А.Р. Влияние аторвастатина на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом: дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2017. 131 с.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.