

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 16-22.

A METHOD FOR ESTIMATING THE PROBABILITY OF ATORVASTATIN AND ITS METABOLICALLY ACTIVE DERIVATIVES ASSOCIATION WITH LOW DENSITY AND VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS

S.S. OSOCHUK, S.V. BUYANOVA, A.F. MARTSINKEVICH

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):16-22.

Резюме.

В статье предложен метод оценки вероятности ассоциации аторвастатина и его активных дериватов с липопротеиновыми комплексами крови. В исследование включены 16 здоровых людей и 29 пациентов с ИБС. Кровь забирали через 2 часа после приема аторвастатина в дозе 80 мг. Липопротеиновые комплексы крови выделяли методом ультрацентрифугирования. В нативных липопротеиновых комплексах определяли содержание холестерина, триацилглицеролов, белка, аторвастатина и его метаболитически активных дериватов с использованием фотометрических методов анализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сумму аторвастатина и его активных дериватов, связанных с липопротеиновыми комплексами пациентов с ИБС и здоровых людей, подвергали кластерному анализу. Полученные 2 кластера статистически значимо не отличались по количеству аторвастатина и его дериватов в ЛПВП, в то время как один кластер, в который входили пациенты с ИБС, имел повышенное количество аторвастатина и его дериватов в ЛПНП и ЛПОНП. Для выявления предиктора ассоциации аторвастатина и его активных дериватов с липопротеиновыми комплексами использован метод логистической регрессии. Согласно полученной модели, статистически значимым показателем, отражающим возможность ассоциации аторвастатина его дериватов с липопротеиновыми комплексами, является количество холестерина ЛПВП. При ХС ЛПВП, равном 1 мм/л, вероятность увеличения содержания аторвастатина и его дериватов в составе ЛПНП/ЛПОНП равна 0,93%, при количестве ХС ЛПВП, равном 0,5 мм/л, вероятность увеличится до 18,83%, при концентрации ХС ЛПВП, равной 0,1 мм/л, вероятность составит 75,1%. Исходя из анализа показателей ХС ЛПВП, предложенный метод позволяет с точностью 84,8%, специфичностью 87,5% и чувствительностью 77,7% определить вероятность связывания аторвастатина и его активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП.

Ключевые слова: аторвастатин, липопротеиновые комплексы, холестерол ЛПВП.

Abstract.

In this paper a method for estimating the probability of atorvastatin and its active derivatives association with blood lipoprotein complexes is proposed. The investigation included 16 healthy people and 29 patients with ischaemic heart disease (IHD). Blood was taken in 2 hours after the administration of atorvastatin in the dose of 80 mg. Blood lipoprotein complexes were isolated by ultracentrifugation. The levels of cholesterol, triacylglycerols, protein, atorvastatin and its metabolically active derivatives in native lipoprotein complexes were determined using photometric methods of analysis and high performance liquid chromatography. The amount of atorvastatin and its active derivatives associated with lipoprotein complexes in patients with IHD and healthy people were subjected

to cluster analysis. The resulting two clusters were not significantly different in the quantity of atorvastatin and its derivatives in HDL, while one cluster, that included patients with IHD had an increased amount of atorvastatin and its derivatives in LDL and VLDL. To determine the predictors of atorvastatin and its active derivatives association with lipoprotein complexes the method of logistic regression was used. According to the obtained model, a statistically significant indicator reflecting the possibility of atorvastatin and its derivatives association with lipoprotein complexes is the amount of HDL cholesterol. When HDL cholesterol equals 1 mmol/l the probability of the increase of atorvastatin and its derivatives content in the composition of LDL/VLDL is 0,93%, when the amount of HDL cholesterol equals 0,5 mmol/l this probability increase reaches 18,83%, when the concentration of HDL cholesterol is 0,1 mmol/l, the probability will be 75,1%. On the basis of the analysis of HDL cholesterol indicators, the proposed method allows to determine the probability of the binding of atorvastatin and its active derivatives with LDL and VLDL with the accuracy of 84,8%, specificity of 87,5% and sensitivity of 77,7%.

Key words: atorvastatin, lipoprotein complexes, HDL cholesterol.

Статины являются современными, широко используемыми гиполипидемическими лекарственными средствами, действие которых направлено на профилактику атеросклеротического процесса [1]. Вместе с тем, не все разработанные фармацевтической промышленностью статины получили широкое распространение в клинической практике. Некоторые из них из-за наличия серьезных побочных эффектов сняты с производства. Так, например, прекращено производство церивастатина по причине стимуляции рабдомиолиза в мышцах [2]. Подобные осложнения, хотя и со значительно меньшей частотой встречаемости, характерны и для других статинов [2]. Несмотря на столь серьезные осложнения, механизм их реализации до настоящего момента не раскрыт. Согласно нашей точке зрения, механизм побочных эффектов статинов связан с транспортом этих соединений в крови и их доставкой в периферические ткани и клетки, в которых они вмешиваются в процессы синтеза холестерина и его предшественников, таких как изопреновые блоки, необходимые для синтеза убихинона [3]. Несмотря на значительную популярность статинов в клинической практике, до настоящего времени не раскрыты в полной мере механизмы их транспорта в крови.

Наиболее распространенным и изученным в клинических исследованиях статином является аторвастатин [4]. Согласно литературным данным [5, 6], основное количество аторвастатина транспортируется в ассоциации с белками крови. Степень связывания аторвастатина и его активных дериватов с белками крови колеблется от 80 до 95% [6, 7]. Однако в доступных научных источниках отсутствует информация, с какими именно белками крови

может переноситься это лекарственное средство.

Согласно мнению ряда авторов [8, 9], транспорт статинов осуществляется в составе альбуминов. Вместе с тем, в литературе отсутствует информация о механизмах связывания статинов с альбуминами. Более того, альбумины осуществляют транспорт, главным образом, анионов [10]. Гидрофобные соединения транспортируются в составе альбуминов со значительными ограничениями [11]. Известно, что чем липофильнее вещество, тем в меньшей степени оно связывается с альбуминами и тем больше вероятность его связывания с фракциями липопротеиновых комплексов крови [12]. Вместе с тем, исследования по связыванию и транспорту статинов с белками крови проведены лишь для некоторых статинов. Так, правастатин, обладающий большей, чем аторвастатин, гидрофильностью связывается с альбумином в количестве от 30 до 50% [9]. Учитывая более высокую гидрофобность аторвастатина [13], его транспорт может быть ассоциирован с альбуминами даже в меньшей степени, чем у правастатина. Кроме того, у пациентов с ИБС количество альбуминов снижено [14], что означает ограничения по предполагаемому транспорту статинов в составе альбуминов. Учитывая, что наиболее употребляемый в клинической практике аторвастатин обладает липофильностью [13], ранее нами было показано, что его транспорт и его биологически активных дериватов у пациентов с ИБС осуществляется в составе липопротеинов низкой и очень плотности (ЛПНП и ЛПОНП) [15]. В то же время, транспорт аторвастатина и его активных дериватов у здоровых лиц осуществляется, преимущественно, в составе ли-

попротеинов высокой плотности (ЛПВП) [16]. Как известно, ЛПВП осуществляют обратный транспорт холестерина из тканей в печень и не захватываются периферическими клетками [17]. Таким образом, соединения, транспортируемые в составе ЛПВП не способны попасть в периферические клетки и оказать влияние на их метаболизм. В то же время, ЛПНП способны рецепторно-опосредованным путем захватываться периферическими тканями [18], и, как следствие, могут доставлять транспортируемые в их составе статины во внепеченочные клетки. Такая возможность увеличивает вероятность попадания статинов в периферические ткани пациентов с ИБС. В свою очередь, статины, попадающие в ткани, способны вызвать значительные изменения их метаболизма [3]. Возможно, побочные эффекты статинов и, наиболее липофильного среди них церивастатина, обусловлены именно транспортом в ткани в составе липопротеиновых комплексов крови.

Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы была разработка метода оценки вероятности сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболически активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП на основе состава нативных липопротеиновых комплексов крови.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 16 здоровых людей и 29 пациентов с ИБС, принимавших аторвастатин перорально однократно утром до завтрака в разовой дозе 80 мг. Аторвастатин предоставлен для работы фармацевтическим предприятием СООО «ЛЕКФАРМ» (Республика Беларусь). Кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки через 2 часа после приема препарата. Плазму крови получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 при 3000 оборотах в минуту, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в морозильной камере Forma 705 (США) при -60°C . Нативные липопротеиновые комплексы выделяли методом последовательного ультрацентрифугирования в растворе NaBr на ультрацентрифуге «Optima LE80K», с использованием ротора 50.4 Ti [США] при t 12°C . Содержание аторвастатина и его активных метаболитов пара-гидроксиаторвастатина и

орто-гидроксиаторвастатина в липопротеиновых комплексах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent-1100 с диодно-матричным детектором с обращено-фазной колонкой С18. Детектирование проводили при длине волны 247 нм по времени удержания стандартного образца. Количественное определение статинов в липопротеиновых комплексах крови проводили по площади пиков калибровочных стандартов. Из полученного результата вычитали фоновые значения примесей холостой пробы (без приема аторвастатина). Содержание холестерина и триацилглицеролов в липопротеиновых комплексах определяли ферментативными наборами фирмы Cormau-Diana (Польша) с использованием полуавтоматического биохимического анализатора ScreenMaster (Финляндия). Количество белка в липопротеиновых комплексах определяли по методу Лоури.

База данных была создана в программе EXCEL. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ R 3.1.2. Для исследования распределения аторвастатина и его дериватов (орто-гидроксиаторвастатина и пара-гидроксиаторвастатина) в липопротеиновых комплексах крови, их количественные показатели содержания суммировали и разделяли при помощи кластеризации посредством алгоритма k-средних. Для определения предиктора ассоциации аторвастатина и его дериватов с липопротеиновыми комплексами был использован метод логистической регрессии. Выбор модели логистической регрессии осуществлялся по информационному критерию Акаике. Для оценки качества полученной модели был проведен ROC-анализ, для подтверждения валидности полученной модели была проведена кросс-валидация по алгоритму k-fold.

Для оценки результатов статистической обработки данных при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический метод статистического анализа с использованием критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Полученные данные представлены в виде формулы Медиана (нижняя квартиль; верхняя квартиль) – Me (Q1;Q3), максимальных (Max) и минимальных (Min) значений переменных.

Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате кластерного анализа распределения аторвастатина и его дериватов в липопротеиновых комплексах методом k-средних были выявлены 2 кластера. В первый кластер попали только пациенты с ИБС. Во второй кластер вошли все здоровые лица и некоторые пациенты группы ИБС (табл. 1).

Анализ средних значений содержания аторвастатина и его дериватов в липопротеиновых комплексах у лиц, вошедших в различные кластеры, с использованием критерия Манна-Уитни показал, что полученные кластеры статистически значимо не отличались по количеству аторвастатина и его дериватов в ЛПВП, в то время как первый кластер (пациенты с ИБС) имел повышенное количество аторвастатина и его дериватов в ЛПНП и ЛПОНП (табл. 2).

При определении предиктора ассоциации аторвастатина и его дериватов с липопротеиновыми комплексами было получено следующее уравнение логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-1.742 + 6.407 \times ХС/ЛПВП}},$$

где P – вероятность повышения уровня аторвастатина и его дериватов в ЛПНП/ЛПОНП.

Как видно из таблицы 3, статистически значимым показателем, отражающим возможность ассоциации аторвастатина его дериватов с липопротеиновыми комплексами, является количество холестерина ЛПВП.

В ходе ROC-анализа, проведенного для подтверждения качества полученной модели (рис. 1), было показано, что площадь под ROC-кривой составила 86,8% (табл. 4).

Полученные результаты ROC-анализа представлены в таблице 4.

Оценка точности полученной модели при кросс-валидации по алгоритму k-fold оказалась равна – 0,788.

Так, согласно полученной на основе логистической регрессии модели при количестве холестерина ЛПВП, равном 1 мм/л, вероятность увеличения содержания аторвастатина и его дериватов в составе ЛПНП/ЛПОНП равна 0,93%. Если же уровень холестерина ЛПВП опустится до 0,5 мм/л, вероятность

Таблица 1 – Сопряженности для полученных кластеров

Группы людей	Кластер 1	Кластер 2
Здоровые люди	0	14
Пациенты с ИБС	5	6

Таблица 2 – Сравнение средних показателей содержания аторвастатина и его дериватов в кластерах

Фракции липопротеиновых комплексов	Кластер	Me (Q1;Q3)	Min	Max	P
ЛПВП	1	19,68 (15,30;31,16)	13,30	86,33	0,861
	2	21,50 (13,70;32,30)	2,30	63,90	
ЛПНП	1	47,10 (41,40;68,02)	21,00	96,34	0,003
	2	9,30 (0,20;37,60)	0	71,70	
ЛПОНП	1	75,82 (72,62;91,87)	59,20	247,60	1.21*10 ⁻⁵
	2	4,50 (1;24,60)	0	55,77	

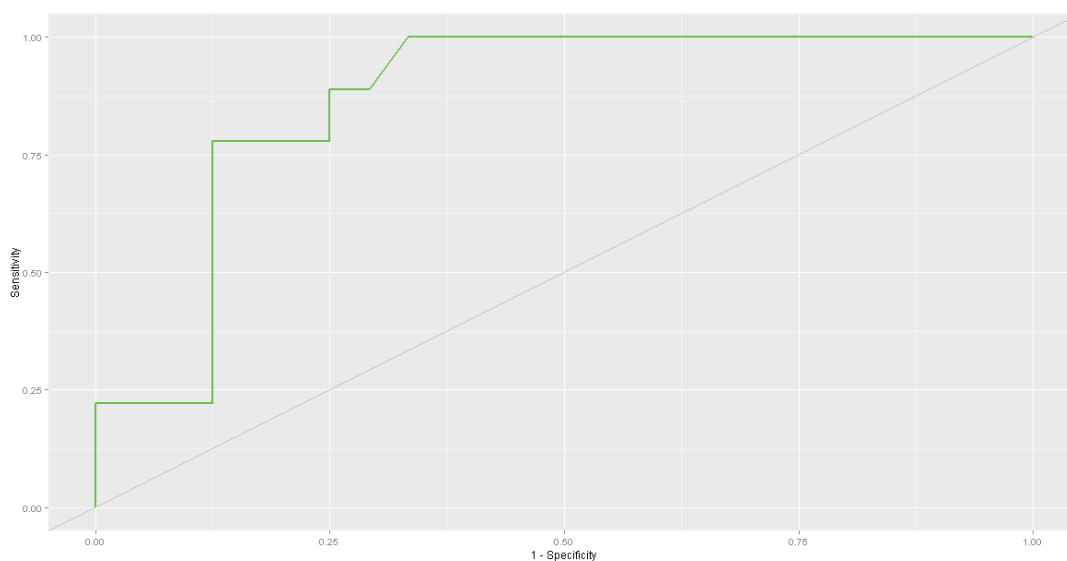


Рисунок 1 – Оценка показателей ROC-кривой.

Таблица 3 – Характеристика модели логистической регрессии

	Значение коэффициента регрессии	Стандартная ошибка	P
Постоянное слагаемое	1,742	1,010	0,085
ХС ЛПВП	-6,407	2,766	0,021

Таблица 4 – Результаты ROC-анализа

Точность модели	0,848
Специфичность модели	0,875
Чувствительность модели	0,777
Площадь под кривой	0,868

увеличится до 18,83%. При количестве холестерина ЛПВП, равном 0,1 мм/л, вероятность сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболитически активных дериватов с липопротеинами низкой и очень низкой плотности составит 75,1%.

Заключение

Таким образом, исходя из показателей холестерина липопротеинов высокой плотности, полученных методом ультрацентрифугирования, предлагаемая модель позволяет с точностью 84,8%, специфичностью 87,5% и чувствительностью 77,7% определить вероятность связывания аторвастатина и его активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП.

Использование данного метода в клинической практике позволит разработать техно-

логии прогнозирования возможности развития побочных эффектов статинов на ранних этапах их развития и своевременно корректировать дозу лекарственного средства или отменить его применение.

Литература

1. Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins for secondary prevention of atherosclerosis - guidelines vs. reality / M. Bozentowicz-Wikarek [et al.] // Pharmacol Rep. – 2012. – Vol. 64, N 2. – P. 377-385.
2. Кобалава, Ж. Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, Е. К. Шаварова / Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 105-112.
3. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects / D. Moßhammer [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2014 Sep. – Vol. 78, N 3. – P. 454-466.
4. Comparison of alternate-day atorvastatin treatment

- to daily treatment in maintaining LDL-cholesterol targets in patients with variable coronary risk profile / S. Pattanaik [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012 May. – Vol. 59, N 5. – P. 479-484.
5. Christians, U. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar / U. Christians, W. Jacobsen, L. C. Floren // *Pharmacol. Ther.* – 1998 Oct. – Vol. 80, N 1. – P. 1-34.
 6. Malhotra, H. S. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia / H. S. Malhotra, K. L. Goa // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, N 12. – P. 1835-1881.
 7. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects / L. E. Posvar [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1996 Aug. – Vol. 36, N 8. – P. 728-731.
 8. Сивков, А. С. Исследование сравнительной фармакокинетики широко применяемых гиполипидемических препаратов из группы статинов / А. С. Сивков // *Биомедицина.* – 2012. – Т. 1, № 2. – С. 98-104.
 9. Effect of albumin on the biliary clearance of compounds in sandwich-cultured rat hepatocytes / K. K. Wolf [et al.] // *Drug. Metab. Dispos.* – 2008 Oct. – Vol. 36, N 10. – P. 2086-2092.
 10. Peters, T. All about Albumin, Biochemistry, Genetics, and Medical Applications / T. Peters. – San Diego : Academic Press, 1996. – 432 p.
 11. Холодова, Ю. Д. Липопротеины крови : учеб. пособие / Ю. Д. Холодова, П. П. Чаяло. – Киев : Наукова думка, 1990. – 208 с.
 12. Shu, H. P. Uptake of lipophilic carcinogens by plasma lipoproteins. Structure-activity studies / H. P. Shu, A. V. Nichols // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1981 Sep. – Vol. 665, N 3. – P. 376-384.
 13. Яльмов, А. А. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования электрокардиограммы у больных с острым коронарным синдромом / А. А. Яльмов, Г. Г. Шехян, В. С. Задонченко // *Актуал. вопросы болезней сердца и сосудов.* – 2007. – № 3. – С. 47-52.
 14. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. J. Nelson [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2000 Mar. – Vol. 151, N 5. – P. 468-477.
 15. Осочук, С. С. Распределение аторвастатина в липопротеиновых комплексах больных ИБС через 2 часа после его однократного приема / С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, С. В. Буянова // *Журн. Гродн. гос. мед. унта.* – 2012. – Т. 37, № 1. – С. 59-61.
 16. Буянова, С. В. Состав липопротеинов крови доноров через 2 часа после однократного приема аторвастатина / С. В. Буянова, С. С. Осочук, Г. Д. Коробов // *Клин. лаб. диагностика.* – 2011. – № 8. – С. 18-22.
 17. Климов, А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер, 1995. – 304 с.
 18. Панин, Л. Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз / Л. Е. Панин // *Бюл. СО РАМН.* – 2006. – № 2. – С. 15-22.

Поступила 04.09.2015

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Bożentowicz-Wikarek M, Kocelak P, Smertka M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins for secondary prevention of atherosclerosis - guidelines vs. reality. *Pharmacol Rep.* 2012;64(2):377-85.
2. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Shavarova EK. Bezopasnost' statinov: real'noe i nadumannoe [Safety of statines: real it is also far-fetched]. *Kardiovaskuliar. terapiia i profilaktika.* 2007;6(2):105-12.
3. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Sep;78(3):454-66.
4. Pattanaik S, Malhotra S, Sharma YP, Pandhi P. Comparison of alternate-day atorvastatin treatment to daily treatment in maintaining LDL-cholesterol targets in patients with variable coronary risk profile. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012 May;59(5):479-84.
5. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar. *Pharmacol Ther.* 1998 Oct;80(1):1-34.
6. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2001;61(12):1835-81.
7. Posvar EL, Radulovic LL, Cilla DD Jr, Whitfield LR, Sedman AJ. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996 Aug;36(8):728-31.
8. Sivkov AS. Issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki shiroko primeniaemykh gipolipidemicheskikh preparatov iz gruppy statinov [Research of a comparative pharmacokinetics of the preparations which are widely applied the gipolipidemicheskikh from group of statines]. *Biomeditsina.* 2012;1(2): 98-104.
9. Wolf KK, Brouwer KR, Pollack GM, Brouwer KL. Effect of albumin on the biliary clearance of compounds in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2008 Oct;36(10):2086-92.
10. Peters T. All about Albumin, Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. San Diego: Academic Press; 1996. 432 p.
11. Kholodova YuD, Chaialo PP. Lipoproteiny krovi [Blood lipoproteins]: ucheb. posobie. Kiev, Ukraine: Naukova dumka; 1990. 208 p.
12. Shu HP, Nichols AV. Uptake of lipophilic carcinogens by plasma lipoproteins. Structure-activity studies. *Biochim Biophys Acta.* 1981 Sep;665(3):376-84.

13. Yalymov AA, Shekhian GG, Zadionchenko VS. Vliianie atorvastatina na pokazateli lipidnogo obmena, mikrotsirkulatsii i sutochnogo monitorirovaniia elektrokardiogrammy u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Influence of an atorvastatin on indicators of a lipide exchange, microcirculation and daily monitoring of an electrocardiogram at patients with an acute coronary syndrome]. Aktual. voprosy boleznei serdtsa i sosudov. 2007;(3):47-52.
14. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, Szklo M, Eckfeldt J, Heiss G. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2000 Mar;151(5):468-77.
15. Osochuk SS, Korobov GD, Buyanova SV. Raspredelenie atorvastatina v lipoproteinovykh kompleksakh bol'nykh IBS cherez 2 chasa posle ego odnokratnogo priema [Distribution of an atorvastatin in the lipoproteinovykh complexes of ischemic heart disease patients in 2 hours after his single reception]. Zhurn. Grodn. gos. med. un-ta. 2012;37(1):59-61.
16. Buyanova SV, Osochuk SS, Korobov GD. Sostav lipoproteinov krovi donorov cherez 2 chasa posle odnokratnogo priema atorvastatina [Structure of lipoproteins of a blood of donors in 2 hours after single reception of an atorvastatin]. Klin. lab. diagnostika. 2011;(8):18-22.
17. Klimov AN, Nikulcheva NG. Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz [Lipids, lipoproteins and atherosclerosis]. Saint-Petersburg, RF: Piter; 1995. 304 p.
18. Panin LE. Obmen lipoproteinov i ateroskleroz [Exchange of lipoproteins and atherosclerosis]. Biul. SO RAMN. 2006;(2):15-22.

Received 04.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Осочук С.С. – д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Буянова С.В. – старший преподаватель кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Марцинкевич А.Ф. – ассистент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 719-59-67, e-mail: bu_lana@mail.ru – Буянова Светлана Валерьевна.