

**ЖАҢЫЛЫКТАР-ВЕСТИ-NEWS**

ISSN 1694-7762

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

НАУЧНЫЙ и ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЖУРНАЛ

# **НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

ИЛИМИЙ ЖАНА МААЛЫМАТ ЖУРНАЛЫ

№ 3/2018 (8)

Таким образом, в данной работе было показано, что в результате моделирования поверхности кортикального слоя и последующей статистической обработки возможно выявление ложных зон «статистически достоверного» изменения толщины слоя, изменения в которых меньше фактического пространственного разрешения анализируемых МРТ изображений. Методы повоксельной морфометрии могут также давать заметные погрешности, например, при сравнении данных с различным отношением сигнал шум. Количество добровольцев в данной работе недостаточно для групповых сравнений, однако, при мониторинге интра-индивидуальных изменений за время 3-4 измерений с интервалом в несколько месяцев представляет большой интерес для диагностики, однако, как следует из наших результатов, к таким анализам следует относиться осторожно. Если изменения в пределах фактического пространственного разрешения метода, эффект может быть связан с погрешностями обработки данных.

#### Список литературы

- 1) Qi Li, Heath Pardoe, Cortical thickness estimation in longitudinal stroke studies: A comparison of 3 measurement methods. *NeuroImage: Clinical*, V. 8, 2015, P.526-535.
- 2) Matthew J.C., M. J. C.o G. R.Ridgwayab. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods -, *Neuroimage*. 2011, V.05, P. 856-865.
- 3) Damien M. Surface-Based Morphometry of Cortical Thickness and Surface Area Associated with Heschl's Gyri Duplications in 430 Healthy Volunteers. *Front Hum Neurosci*. 2016 . V. 10 , P.69
- 4) Reuter M. Head Motion during MRI Acquisition Reduces Gray Matter Volume and Thickness Estimates. *Neuroimage*.- 2015; V.107: P.107–115.

УДК 543.429.23

### СТАТИНЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ STATINS. PERSPECTIVES OF MEDICAL TECHNOLOGIES DEVELOPMENT

Мусабилова Гузель Салаватовна (Musabirova Guzel Salavatovna),  
[guzel.musabirova@bk.ru](mailto:guzel.musabirova@bk.ru)

Галиуллина Лейсан Фаритовна (Galiullina Leisan Faritovna), [lgaliull@kpfu.ru](mailto:lgaliull@kpfu.ru)

Аганов Альберт Вартанович (Aganov Albert Vartanovich), [aaganov@kpfu.ru](mailto:aaganov@kpfu.ru)

Клочков Владимир Васильевич, [Vladimir.Klochkov@kpfu.ru](mailto:Vladimir.Klochkov@kpfu.ru)

Казанский федеральный университет, Институт физики, кафедра медицинской физики,  
г.Казань, ул. Кремлевская 16а (Kazan Federal University, Kazan, Kremlevskaya st. 16a)

*Аннотация.* Состояние синтеза холестерина зависит от активности фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ингибитором которого являются лекарственные препараты группы статинов. Существует гипотеза, что фармакологические особенности статинов зависят от их взаимодействия с клеточной мембраной, но в настоящее время в литературе нет достаточных данных о механизмах взаимодействия статинов с поверхностью клеточной мембраны в жидких средах. На основании ЯМР экспериментов была установлена структура комплексов различных статинов с модельными мембранами на основе мицелл додецилфосфохолина в водном растворе. Было показано, что даже небольшие различия в химической структуре статинов оказывают существенное влияние на структуру их молекулярных комплексов с модельными мембранами. Эти различия могут объяснить особенности фармакологических свойств этих соединений, что в дальнейшем будет способствовать развитию технологии их производства и терапевтических приложений.

*Abstract.* Conditions of cholesterol synthesis depend on activity of hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA-reductase), which is inhibited by statins. There is a hypothesis that pharmacological features of statins depend on their interaction with the cell membrane, but nowadays there is no sufficient data in the literature about mechanisms of interaction of statins with a surface of cell membrane in liquid



*media. NMR experiments allowed determining the structure of the complexes of different statins with model membranes represented by dodecylphosphocholine micelles. It was shown, that even minor variations in statins chemical structure strongly affect on structure of their molecular complexes with model membranes. These differences could explain pharmacological features of these compounds and provide a way to development of their production technology and therapeutic applications.*

**Ключевые слова:** Статины, ядерный магнитный резонанс, фосфолипидные мембраны, молекулярный комплекс.

**Keywords:** Statins, nuclear magnetic resonance, phospholipid membranes, molecular complex.

## **Введение**

Известно, что синтез холестерина в организме человека регулируется активностью фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Препараты группы статинов являются ингибиторами этого фермента и, таким образом, обладают свойством снижать уровень холестерина, в том числе, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), основного фактора риска атеросклероза. Несмотря на то, что для статинов характерна общая фармакологическая мишень, необходимая для биосинтеза стирола, их эффективность, безопасность и, особенно, плеiotропные свойства существенно варьируются [1-3]. Эти препараты значительно отличаются по скорости поглощения, по количеству связываемого белка, по степени почечной экскреции, по обмену веществ, гидрофильности и взаимодействию с другими лекарственными средствами. Однако, причины перечисленных отличий изучены недостаточно. Существует гипотеза, что фармакологические особенности статинов зависят от их взаимодействия с клеточной мембраной [4], но в настоящее время в литературе нет достаточных данных о механизмах взаимодействия статинов с поверхностью клеточной мембраны в жидких средах. Таким образом, исследование взаимодействия статинов с клеточной мембраной в растворе может пролить свет на причины их фармакологических различий, что в дальнейшем будет способствовать развитию технологии их производства и терапевтических приложений.

Одним из наиболее эффективных методов для определения структуры веществ в растворах является в настоящее время спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Они позволяют определять пространственную структуру молекул, а также молекулярных комплексов с помощью наиболее эффективной для подобных целей методики NOESY, основанной на измерении ядерного эффекта Оверхаузера (NOE). Однако, возможности данной методики для исследования фосфолипидных мембран ограничены, поскольку время релаксации протонов для фосфолипидных агрегатов очень мало во временной шкале ЯМР, что приводит к сильному уширению сигналов в спектрах. Тем не менее, взаимодействие лекарств с клеточными мембранами может быть изучено с использованием модельных систем, таких как мицеллы додецилфосфохолина (ДФХ) [5-9]. Цвиттерионные молекулы додецилфосфохолина содержат в своем составе ту же головную группу, что и фосфатидилхолины, входящие в состав эукариотических мембран, что позволяет им эффективно имитировать поверхность клеточной мембраны в ЯМР исследованиях.

Целью данной работы было исследование взаимодействия правастатина, симвастатина, флувастатина, церивастатина и аторвастатина с модельными клеточными мембранами на основе додецилфосфохолина методами ЯМР спектроскопии.

## **Результаты и обсуждение**

Химическая структура исследованных статинов и додецилфосфохолина показана на рисунке 1. Правастатин, флувастатин, аторвастатин и церивастатин являются активными дигидроксикислотами. Они имеют общую фармакофорную группу (у правастатина и аторвастатина боковая цепь - остаток дигидроксигептановой кислоты, а у флувастатина и церивастатина в боковой цепи содержится остаток гептеновой кислоты), которая имитирует мевалонат — промежуточное соединение в биосинтезе холестерина. Однако различия в остальной части молекул приводят к тому, что появляется многообразие возможностей, которые не зависят от ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. Симвастатин является

исключением. Он представляет собой неактивный  $\delta$ -лактон, который в процессе метаболизма переходит в гидроксикислотную форму.

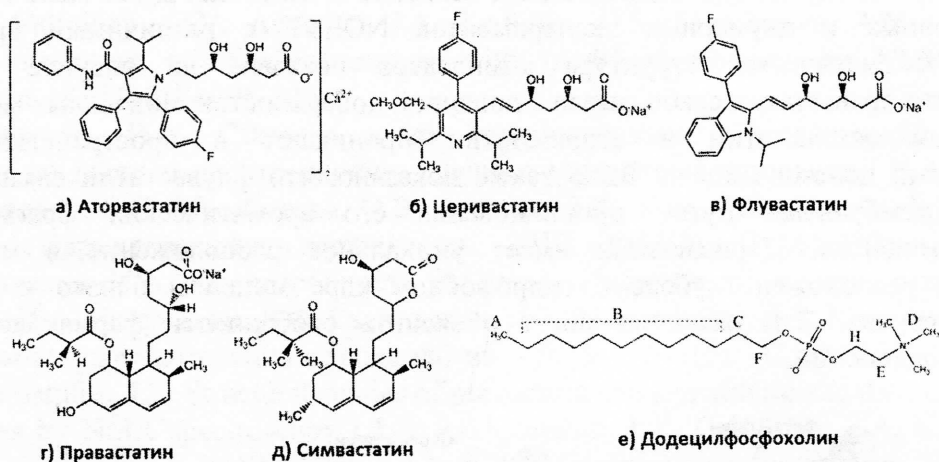


Рис. 1. Химическая структура исследованных статинов (а-д) и додецилфосфохолина (е).

$^1\text{H}$  ЯМР спектры правастатина, церивастатина, флувастатина в растворе  $\text{D}_2\text{O}$ , аторвастатина в  $\text{CD}_3\text{OD}$  и симвастатина в  $\text{DMSO}$ , а также всех исследованных статинов в водных растворах в присутствии мицелл додецилфосфохолина представлены на рисунке 2. Как видно из полученных спектров, добавление мицелл ДФХ существенно влияет на вид ЯМР спектров, что является косвенным свидетельством образования молекулярных комплексов статинов с мицеллами.

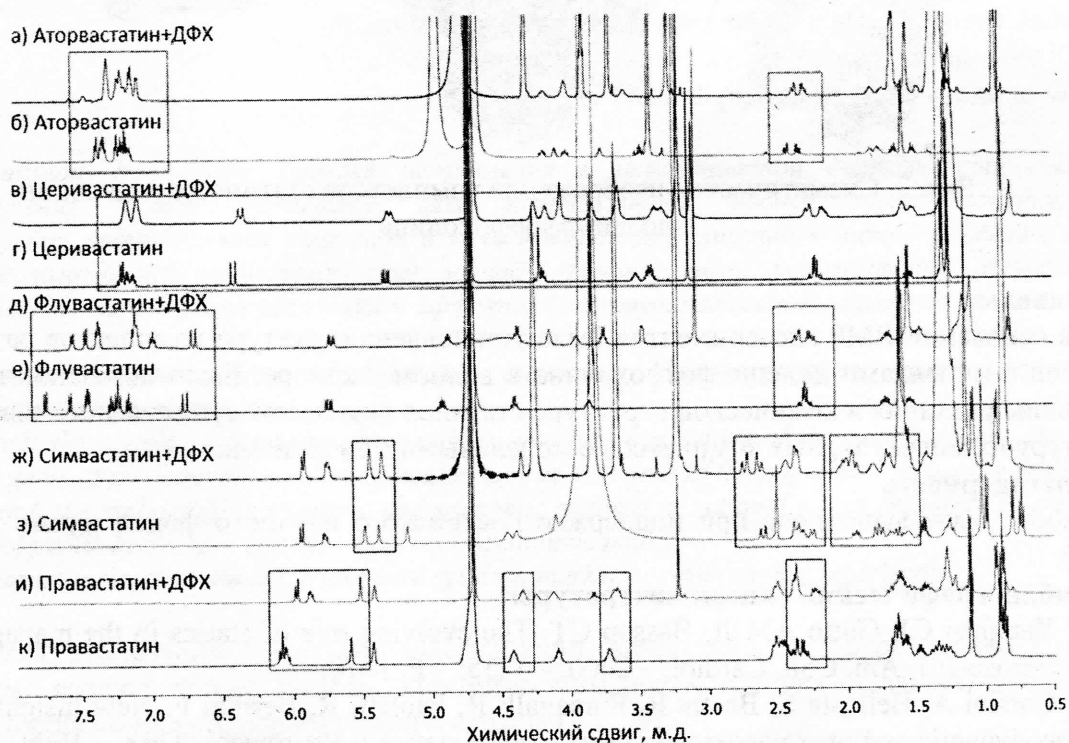


Рис. 2.  $^1\text{H}$  ЯМР спектры правастатина, церивастатина, флувастатина в растворе  $\text{D}_2\text{O}$  (к, г, е), аторвастатина в  $\text{CD}_3\text{OD}$  (б) и симвастатина в  $\text{DMSO}$  (з), а также всех исследованных статинов в водных растворах (а, в, д, ж, и) в присутствии мицелл додецилфосфохолина.

С помощью экспериментов по измерению коэффициентов самодиффузии молекул 2D DOSY было показано, что при добавлении мицелл ДФХ коэффициент самодиффузии статинов существенно уменьшается и становится равным коэффициенту самодиффузии

мицеллДФХ. Таким образом, был сделан вывод, что статины и мицеллыДФХ присутствуют в водном растворе в связанном виде, образуя единый комплекс.

Для того чтобы определить расположение статинов в мицеллахДФХ была проведена серия одномерных и двумерных экспериментов NOESY с различными временами смешивания. Схематическая структура комплексов показана на рисунке 3. Было установлено, что правастатин слабо связан с полярной поверхностью модельных мембран, в то время как симвастатин и аторвастатин проникают в пространство между углеводородными цепями мицелл. Было также показано, что флувастатин связывается с модельными мембранами путем проникновения его ароматических фрагментов в поверхность мицеллы. Церивастатин имеет уникальное расположение в модельной мембране. Он расположен глубоко в гидрофобном ядре мицеллы близко к концевой метиленовой группе. Эти различия могут объяснить особенности фармакологических свойств этих соединений.

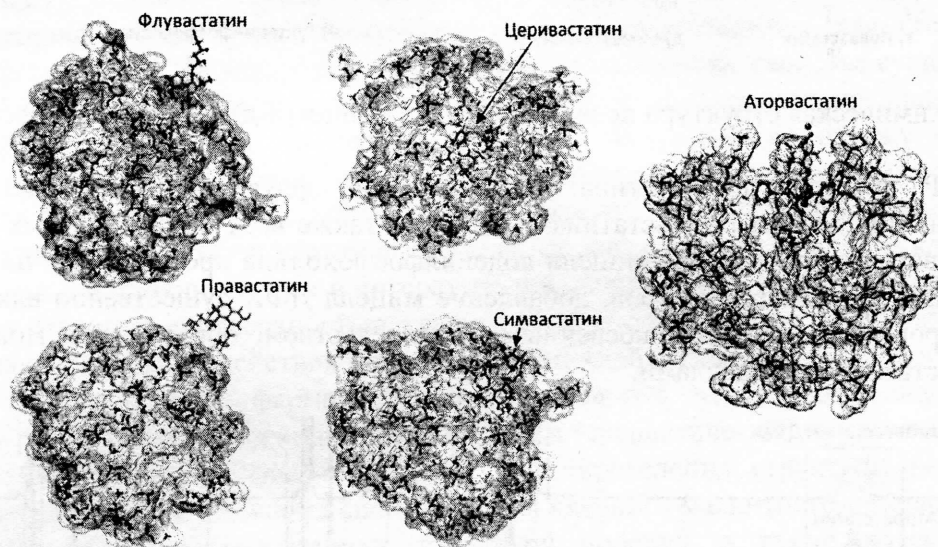


Рис. 3. Схематическое изображение комплексов статинов с мицеллами додецилфосфохолина.

### Выводы

На основании ЯМР экспериментов была установлена структура комплексов различных статинов с мицеллами додецилфосфохолина в водном растворе. Было показано, что даже небольшие различия в химической структуре статинов оказывают существенное влияние на структуру их молекулярных комплексов с модельными мембранами.

### Благодарность

Работа была выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №17-75-10124).

### Библиографический список литературы

1. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – V.35. – P. 1–10.
2. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins // Pharmacol. Ther. – 1999. – V. 84. – P. 413-428.
3. P.D. Thompson, G. Panza, A. Zaleski, B. Taylor, Statin-Associated Side Effects, J. Am. Coll. Cardiol. 67(20) (2016) 2395-2410.
4. R.P. Mason, M.F. Walter, Ch.A. Day, R.F. Jacob, Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions, Am. J. Cardiol. 96 (2005) 11-23.



5. L.F. Galiullina, O.V. Aganova, I.A. Latfullin, G.S. Musabirova, A.V. Aganov, V.V. Klochkov, NMR Study of conformational structure of fluvastatin and its complex with dodecylphosphocholine micelles, *BioNanoScience* 6 (2016) 352-354.

6. L.F. Galiullina, O.V. Aganova, I.A. Latfullin, G.S. Musabirova, A.V. Aganov, V.V. Klochkov, Interaction of different statins with model membranes by NMR data, *BBA Biomembranes* 1859 (2017) 295-300.

7. Латфуллин, И.А. Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса / И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, Г.С. Мусабилова, О.В. Аганова, З.Ф. Ким, А.В. Аганов, В.В. Клочков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. - 2017. - №13(2). - С. 244-250

8. Латфуллин И.А. Плейотропность статинов. Имеются ли возможности объяснения феномена? / И.А. Латфуллин, Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин, В.В. Клочков, А.В. Аганов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. - 2015. - №11(6). - С. 634-637.

9. Rakhmatullin, I.Z. Structural studies of pravastatin and simvastatin and their complexes with SDS micelles by NMR spectroscopy / I.Z. Rakhmatullin, L.F. Galiullina, E.A. Klochkova, I.A. Latfullin, A.V. Aganov, V.V. Klochkov // *Journal of Molecular Structure*. - 2016. - Vol. 1105. - P. 25-29.

## НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МОДЕРНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СОЦИАЛЬНОЙ ЭКОНОМИКЕ SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF MODERNIZATION OF HEALTH CARE IN THE SOCIAL ECONOMY

**Оракбай Ляззат Жадигеровна, Orakbay Lyazzat Jadigerov**  
Зав.кафедрой общественного здравоохранения КРМУ,  
Head.department public health to WHOM

**Аннотация:** В статье выделив направления в инновационной деятельности системы здравоохранения, автор определяет цели инновационной модели здравоохранения, как удовлетворение потребностей населения в качественной медицинской помощи. В связи с этим, автор предлагает научно-экономические методы рационального использования ресурсов для обеспечения охраны здоровья населения и эффективной государственной социально-экономической политики.

**Ключевые слова:** инновация, модель, системы здравоохранения, рынок, социально-экономическая, эффективность.

**Abstract:** the article highlighting the trends in innovative activities of the health system, the author defines the goals of the innovative model of healthcare, as the needs of the population to quality health care. In this regard, the author offers scientific and economic methods of rational use of resources to ensure the protection of public health and effective state socio-economic policy.

**Key words:** innovation, model, healthcare systems, market, socio-economic, efficiency.

В целях реализации «Третьей модернизации Казахстана» в сфере здравоохранения необходимо создать новую модель экономического роста, которая обеспечит глобальную конкурентоспособность здравоохранения страны [1. с. 9]...

В связи с этим, инновационная модель развития здравоохранения должен предусматривать единство науки, образования и практики, международное партнерство с ведущими странами и научными центрами, охрану интеллектуальной собственности, развитие государственно-частного партнерства.

Необходимо выделить следующие направления в инновационной деятельности системы здравоохранения: