

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-375

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА
НА ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА МЫШЕЙ****EFFECT OF CHRONIC ATORVASTATIN ADMINISTRATION
ON PARAMETERS OF ELECTRICAL ACTIVITY OF THE MOUSE HEART**Е. И. Яголович¹, И. Х. Джуманиязова^{1,2}¹Специализированный учебно-научный центр МГУ им. М. В. Ломоносова²Московский государственный университет им. М. В. ЛомоносоваE. I. Yagolovich¹, I. K. Dzhumaniyazova^{1,2}¹Advanced Educational Scientific Center of Lomonosov Moscow State University²Lomonosov Moscow State University

✉ kateyagolovich@yandex.ru

Аннотация

В работе исследовано влияние хронического перорального приема аторвастатина (10 мг/кг) на параметры потенциала действия и фоновый калиевый ток I_{K1} желудочковых кардиомиоцитов мышей. Выявлено, что хронический прием аторвастатина не оказывает значительного влияния на параметры электрической активности сердца мышей. Полученные данные помогают оценить действие аторвастатина на кардиомиоциты человека.

Abstract

The study investigated the effect of chronic oral administration of atorvastatin (10 mg/kg) on the parameters of the action potential and the background potassium current I_{K1} of ventricular cardiomyocytes in mice. It was found that chronic administration of atorvastatin does not significantly affect the parameters of the electrical activity of the heart of mice. The data obtained help to evaluate the effect of atorvastatin on human cardiomyocytes.

Аторвастатин является гиполипидемическим средством из группы статинов. Это селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, которая является предшественником стеролов, включая холестерин. Аторвастатин снижает уровень холестерина и липопротеидов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза холестерина в печени и увеличения количества «печеночных» рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП [1].

Статины часто назначают пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, при этом около двух третей побочных эффектов статинов связаны с нервно-мышечной системой. Побочные эффекты включают судороги, миалгию, слабость, миопатию и рабдомиолиз. SAMS (Statin-Associated Muscle Symptoms) трудно диагностировать и лечить, поскольку нет подтвержденных биомаркеров/тестов, которые можно было бы использовать для подтверждения их наличия, и существует вероятность аналогичных последствий при других заболеваниях [2]. В то же время влияние аторвастатина на параметры электрической активности сердца ранее не изучалось.

Работа проводилась на белых мышах *Mus musculus* линии BALB/C, которые получали воду с аторвастатином в дозировке 10 мг/кг массы тела в течение 1 месяца. Контрольные животные получали воду с раствором ДМСО в сопоставимой концентрации (рис. 1). Далее кардиомиоциты выделяли путем гуманной эвтаназии методом цервикальной дислокации и дальнейшей ферментативной обработкой сердца коллагеназой II и трипсином. Клетки использовали для регистрации потенциалов действия (ПД) или калиевого тока I_{K1} (поддерживает потенциал покоя) через мембрану с использованием метода patch-clamp в конфигурации whole-cell в режимах фиксации тока или потенциала соответственно. Для регистрации был использован внешний раствор состава (в mM): 150 NaCl; 3 KCl; 1,2 MgCl₂; 5 HEPES; pH 7,4 доведенный NaOH при комнатной температуре (24 °C) и пипеточный раствор состава (в ммоль/л): 140 KCl, 1 MgCl₂, 5 ЭДТА, 4 MgATP, 0,3 Na₂GTP, 10 HEPES pH 7,2, доведенный KOH при комнатной температуре (24 °C). Запись проводили с использованием программного обеспечения WinWCP, обработку данных проводили с помощью программы ClampFit, а статистический анализ — с помощью программы GraphPad Prism (использованные статистические тесты указаны в подписях к рисункам, уровень значимости приняли за 0,05). Были изучены следующие параметры электрической активности желудочковых кардиомио-

цитов: амплитуда, длительность на уровне 50 и 80 % реполяризации, потенциал покоя, максимальная скорость деполяризации и зависимость фонового калиевого тока I_{K1} от мембранного потенциала клетки.

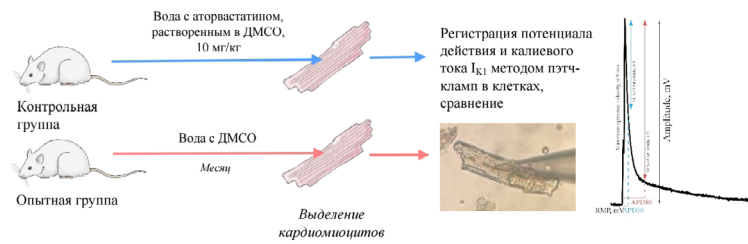


Рис. 1. Ход эксперимента

В ходе работы было установлено, что различия между результатами контрольной и экспериментальной групп статистически незначимы (рис. 2, 3).

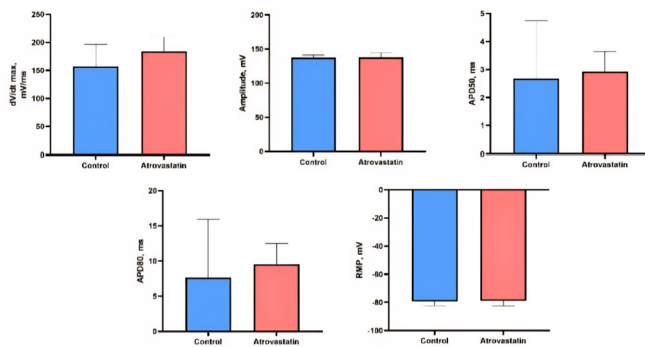


Рис. 2. Результаты измерения параметров потенциала действия в контрольных и опытных группах. Тест Манна — Уитни и t -тест Стьюдента. Различия незначимы

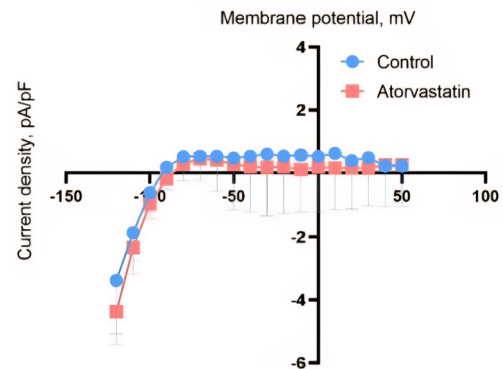


Рис. 3. Зависимость плотности фонового калиевого тока I_{K1} от мембранного потенциала. Двухфазный дисперсионный анализ. Различия незначимы

Из этого можно сделать вывод, что хронический прием аторвастатина не изменяет параметры электрической активности кардиомиоцитов мышей. Поскольку мыши являются модельными организмами и имеют схожий с человеком метаболизм, можно судить о воздействии аторвастатина на человеческий организм. Также в дальнейших исследованиях планируется изучение ультрабыстрых (I_{Kur}) и транзиторных (I_{to}) калиевых токов (обеспечивают фазу реполяризации потенциала действия желудочковых кардиомиоцитов) для получения более подробной информации.

Литература

1. Attardo S., Musumeci O., Velardo D., Toscano A. Statins Neuromuscular Adverse Effects // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23 (15). P. 8364.
2. McIver L., Siddique M. Atorvastatin // PubMed. 2025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613530>.