Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса

Ильдус Анварович Латфуллин, Лейсан Фаритовна Галиуллина*,
Гузель Салаватовна Мусабирова, Оксана Вартановна Аганова,
Зульфия Фаритовна Ким, Альберт Вартанович Аганов, Владимир Васильевич Клочков
Казанский (Приволжский) Федеральный Университет. Россия, 420008, Казань, Кремлевская, 18

Цель. Изучить расположение правастатина, симвастатина, флувастатина и цериастатина в молекулярных комплексах с модельными клеточными мембранами на основе додецилфосфохолина, а также рассчитать средние межатомные расстояния между атомами статинов и мицелл.

Материал и методы. В качестве метода исследования была выбрана спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). ЯМР спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY) является одним из самых эффективных методов в изучении межмолекулярных взаимодействий, в частности, при исследованиях лекарственных препаратов. С помощью NOESY спектроскопии можно получить информацию о пространственной структуре молекулярного комплекса, а также о фрагментах молекул, ответственных за эффективное взаимодействие, приводящее к образованию комплекса. Все ЯМР эксперименты были выполнены на спектрометре Bruker Avance II 500, оборудованном 5 мм z-градиентным инверсным датчиком с программным обеспечением TOPSPIN. Расчет межатомных расстояний проводился с точностью до 0,1 Å.

Результаты. На основании ЯМР NOESY экспериментов было определено расположение правастатина, симвастатина, флувастатина и цериастатина в молекулярных комплексах с модельными клеточными мембранами на основе додецилфосфохолина, а также рассчитаны средние межатомные расстояния между атомами статинов и мицелл. Правастатин слабо связывается с полярной поверхностью модельной мембраны, в то время как симвастатин проникает в пространство между углеводородными цепями мицеллы. Флувастатин взаимодействует, главным образом, с модельными мембранами путем проникновения его ароматических фрагментов в поверхность мицеллы. Цериастатин имеет уникальное расположение в модельной мембране. Он расположен глубоко в гидрофобном ядре мицеллы близко к концевой метиленовой группе.

Заключение. Показано, что даже незначительные различия в химической структуре статинов приводят к различным характерам их взаимодействия с модельными мембранами. Эти различия могут объяснить особенности фармакологических свойств этих соединений.

Ключевые слова: ядерный магнитный резонанс, молекулярный комплекс, додецилфосфохолин, мицеллы, статины.

Для цитирования: Латфуллин И.А., Галиуллина Л.Ф., Мусабирова Г.С., Аганова О.В., Ким З.Ф., Аганов А.В., Клочков В.В. Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранами по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):256-262. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-256-262>

Statins and Their Interaction with Model Cell Membranes according to the Data of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

Ildus A. Latfullin, Leisan F. Galiullina*, Guzel S. Musabirova, Oksana V. Aganova, Zulfya F. Kim, Albert V. Aganov, Vladimir V. Klochkov
Kazan (Volga Region) Federal University. Kremlevskaya ul. 18, Kazan, 420008 Russia

Aim. To study the location of pravastatin, simvastatin, fluvastatin and cerivastatin in molecular complexes with model cell membranes based on dodecylphosphocholine, and also to calculate the average interatomic distances between the atoms of statins and micelles.

Material and methods. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was chosen as a method of study. NMR spectroscopy of the Overhauser nuclear effect (NOESY) is one of the most effective methods in the study of intermolecular interactions, in particular, in studies of drugs. Information on the spatial structure of the molecular complex, as well as on the fragments of molecules responsible for the effective interaction leading to complex formation, was obtained by NOESY spectroscopy. All NMR experiments were performed on a Bruker Avance II 500 spectrometer with a 5 mm z-gradient inverse sensor with the TOPSPIN software. The calculation of the interatomic distances was made with an accuracy of 0.1 Å.

Results. The location of pravastatin, simvastatin, fluvastatin and cerivastatin in molecular complexes with model cell membranes based on dodecylphosphocholine was determined based on NMR NOESY experiments. The average interatomic distances between the atoms of statins and micelles were also calculated. Pravastatin weakly binds to the polar surface of the model membrane, while simvastatin penetrates into the space between the hydrocarbon chains of the micelle. Fluvastatin interacts mainly with model membranes by penetration of its aromatic fragments into the surface of the micelle. Cerivastatin has a unique arrangement in the model membrane. It is located deep in the hydrophobic nucleus of the micelle close to the terminal methylene group.

Conclusion: Even minor differences in the chemical structure of statins lead to different patterns of interaction with model membranes. These differences can explain the characteristics of the pharmacological properties of these substances.

Keywords: nuclear magnetic resonance, molecular complex, dodecylphosphocholine, micelles, statins.

For citation: Latfullin I.A., Galiullina L.F., Musabirova G.S., Aganova O.V., Kim Z.F., Aganov A.V., Klochkov V.V. Statins and Their Interaction with Model Cell Membranes according to the Data of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):256-262. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-256-262

Received / Поступила: 17.02.2017

Accepted / Принята в печать: 10.03.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lgaliull@kpfu.ru

В организме человека синтез холестерина зависит от активности фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ингибитором которого являются лекарственные препараты группы статинов. Последние регулируют уровень холестерина, в том числе, и 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, плейотропные свойства существенно варьируются. 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 [1-5]. Перечисленные отличия изучены недостаточно, существует гипотеза, что фармакологические особенности статинов зависят от их взаимодействия с клеточной мембраной [6-8], 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.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР спектроскопия), основанная на ядерном эффекте Оверхаузера (NOESY), является одним из самых эффективных методов в изучении межмолекулярных взаимодействий, в частности – при исследованиях лекарственных препаратов. С помощью метода NOESY можно получить информацию о структуре молекулярного комплекса, а также о фрагментах молекул, ответственных за эффективное взаимодействие, приводящее к образованию комплекса. Тем не менее, возможности современной NOESY ЯМР спектроскопии в области исследования клеток существенно ограничены. Непосредственное исследование клеточных мембран затруднено, поскольку время протонной релаксации для фосфолипидных агрегатов оказывается слишком малым в шкале химических сдвигов ЯМР ($<10^{-6}$ с), что обуславливает сильное уширение линий в спектрах, но может быть эффективно исследовано методами ЯМР с использованием модельных мембран.

В предыдущих работах в качестве модельных мембран нами были использованы мицеллы додецилсульфата натрия (ДСН) [9-11]. Было показано, что правастатин и симвастатин образуют молекулярные комплексы с мицеллами, при этом молекулы правастатина взаимодействуют преимущественно с поверхностью модельной мембраны, а молекулы симвастатина проникают в пространство между гидрофобными «хвостами» ДСН. Мицеллы ДСН являются эффективной моделью для исследования взаимодействия различных мо-

лекул с бактериальными клеточными мембранами, однако, более близкими по молекулярному строению к фосфолипидным эукариотическим клеточным мембранам являются мицеллы додецилфосфохолина (ДФХ), поскольку они содержат аналогичную полярную «головную» фосфадитилхолиновую группу. Мицеллы додецилфосфохолина представляют собой сферические агрегаты, распределенные по всему раствору, имеют полярную поверхность, аналогичную поверхности клеточных мембран и являются наиболее подходящей модельной системой с точки зрения метода ЯМР из-за их небольших размеров. Ранее нами было показано, что правастатин, симвастатин, церивастатин и флувастатин образуют комплексы с мицеллами ДФХ [12, 13]. Целью данной работы стало изучение пространственного расположения вышеуказанных статинов относительно поверхности модельных клеточных мембран, а также оценка средних межатомных расстояний между молекулами статинов и мицелл ДФХ.

Материал и методы

Подготовка образцов

Статины и додецилфосфохолин были приобретены у компании Sigma-Aldrich Rus (Москва, Россия) и использовались без дополнительной очистки. Растворы мицелл были приготовлены с использованием смеси дейтерированного ($>98\%$) и недейтерированного ДФХ. Концентрация мицелл в растворе D_2O была выше критической и равнялась 7,7 ммоль/л для недейтерированного и 17,5 ммоль/л для дейтерированного ДФХ. Необходимое количество ДФХ были взвешено для подготовки водного раствора. После растворения поверхностно-активного вещества в D_2O , растворы были перемешаны и помещены в ультразвуковую ванну на 5 мин. После приготовления исходного раствора было добавлено необходимое количество статинов, далее образец после тщательного перемешивания отстаивался в течение 12 час при комнатной температуре. Концентрация правастатина, флувастатина и церивастатина в образцах составляла 7,1, 7,3 и 6,5 ммоль/л, соответственно. Симвастатин был растворен в D_2O +ДФХ с концентрацией 3,1 ммоль/л.

ЯМР спектроскопия

Все ЯМР эксперименты были выполнены на спектрометре Bruker Avance II 500, оборудованном 5 мм z-градиентным инверсным датчиком с программным обеспечением TOPSPIN. Эксперименты были выполнены при температуре 303К без вращения образца. Химические сдвиги в миллионных долях (м.д.) отсчитывались от соответствующих сигналов остаточных протонов растворителя (4,72 м.д. для 1H в D_2O).

Все двумерные эксперименты были выполнены с количеством точек $2k \times 512$; количество накоплений (96

сканов) и ширина развертки была оптимизирована индивидуально. Гомоядерные 2D ge-NOESY [14] эксперименты проводились с использованием методики импульсной фильтрации градиента [15]. Таким образом, задержка релаксации была установлена равной 2 с, а длительность 90° импульса – 7,5 мкс. Время смешивания варьировалось в пределах от 0,5 до 0,1 с.

Расчет межатомных расстояний проводили с помощью методики, описанной в работе [16], с точностью до 0,1 Å.

Результаты и обсуждение

Химическая структура исследованных статинов показана на рис. 1. Правастатин, флувастатин и церивастатин являются активными дигидроксикислотами, они имеют общую фармакофорную группу (у правастатина 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. Симвастатин является исключением: он представляет собой неактивный δ -лактон, который в процессе метаболизма переходит в дигидроксикислотную форму [6,17]. Однако различия в

остальной части молекул приводят к тому, что проявляется многообразие возможностей, которые не зависят от ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. Так, правастатин и симвастатин содержат одинаковую нафтеновую группу, но, в отличие от симвастатина, правастатин имеет полярную гидроксильную группу в положении С-3, что способствует увеличению его гидрофильности (рис. 1). Симвастатин содержит метиловый заместитель в том же положении. Известно, что церивастатин в клинической практике гораздо чаще приводит к развитию рабдомиолиза (1/316000) по сравнению с правастатином (1/27,1 миллионов) и другими статинами [18], поэтому он был изъят с рынка продаж. Причины повышенного риска церивастатина до конца не изучены, хотя известно, что он имеет химическую структуру, весьма схожую с другими статинами.

В работе [13] нами было определено расположение статинов в модельной клеточной мембране на качественном уровне. В 2D NOESY спектрах флувастатина, кросс-пики в которых соответствуют близкому пространственному расположению соответствующих групп атомов, наблюдались кросс-пики между сигналами циклической части молекулы флувастатина (**2',3',5',6',11-14**) и **B, C, D, F, H** сигналами додецилфосфохолина. Кроме того, в спектре 2D NOESY были обнаружены кросс-пики между метильными протонами **17,18** флувастатина и **B, D, E, F, H** сигналами протонов мицелл. Также в спектре наблюдаются кросс-пики слабой интенсивности между сигналами **CH-6** флувастатина и **B, D** додецилфосфохолина. Наблюдаемые ядерные эффекты Оверхаузера свидетельствуют о том, что флувастатин частично оседает на поверхности модельной мембраны, но ее липофильная циклическая часть проникает во внутреннюю часть мицеллы, в то время как боковая цепь дигидроксигептановой кислоты остается снаружи (рис. 2).

2D NOESY ЯМР спектр церивастатина в растворе с мицеллами ДФХ также содержал ряд нетривиальных кросс-пигов. В частности, в спектре наблюдались кросс-пики между сигналом метильной группы **A** соответствующего гидрофобного хвоста ДФХ и сигналами ароматических протонов церивастатина **2'', 3'', 5'', 6''**. Спектр также содержал кросс-пики между сигналами **CH₃OCH₂** церивастатина и уширенным сигналом **B** метиленовой цепи ДФХ. Таким образом, был сделан вывод о том, что церивастатин глубоко проникает в ядро мицеллы ДФХ, так как в спектре не наблюдались кросс-пики между сигналами цериваста-

Figure 1. Chemical structures of statins (a-d) and dodecylphosphocholine (e)

Рисунок 1. Химические структуры статинов (a-d) и додецилфосфохолина (e)

Figure 2. Schematic depiction of the location of fluvastatin relative to the model membrane - micelles of dodecylphosphocholine (in section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 2D NOESY Overhauser spectra

Рисунок 2. Схематическое изображение расположения флувастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирные линии соответствуют наблюдаемым в 2D NOESY спектрах межмолекулярным эффектам Оверхаузера

Figure 3. Schematic representation of the location of cerivastatin relative to the model membrane - a micelle of dodecylphosphocholine (in a section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 2D NOESY Overhauser spectra

Рисунок 3. Схематическое изображение расположения церивастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирные линии соответствуют наблюдаемым в 2D NOESY спектрах межмолекулярным эффектам Оверхаузера

тина и сигналами ДФХ **C-H**, которые соответствуют гидрофильной поверхности мицелл (рис. 3).

На основании анализа 2D NOESY спектров симвастатина был сделан вывод, что его расположение в модельной мембране представляет собой промежуточный случай между локализациями церивастатина и флувастатина. В спектре наблюдался ряд интенсивных кросс-пиков между атомами симвастатина и группами **B-H** ДФХ. Таким образом, симвастатин проникает в гидрофобную часть мицелл внутрь пространства между углеводородными цепочками додецилфосфохолина, однако не так глубоко, как церивастатин (рис. 4).

В спектре 2D NOESY правастатина в присутствии мицелл ДФХ не было обнаружено кросс-пиков, соответствующих межмолекулярным взаимодействиям. Для повышения чувствительности были проведены селективные ROESY эксперименты. В 1D ROESY спектре был обнаружен слабый сигнал, вызванный эффектом Оверхаузера между метильным сигналом **D**, принадлежащим полярной поверхности мицеллы и **CH₂-16** группой правастатина. Таким образом, было выдвинуто предположение, что правастатин связывается только с верхней гидрофильной частью мицелл за счет слабого электростатического взаимодействия (рис. 5).

Для получения информации о средних межатомных расстояниях была проведена серия экспериментов 2D NOESY с различными временами смешивания (0,1-0,5 с). На основании полученных значений констант скорости кросс-релаксации были вычислены значения межпротонных расстояний для молекул статинов и мицелл додецилфосфохолина по формуле [16]:

$$r_{ij} = r_{cal} \left(\frac{\sigma_{cal}^o}{\sigma_{ij}^o} \right)^{\frac{1}{6}}$$

где r_{cal} – калибровочное расстояние, σ_{cal}^o – константа кросс-релаксации для калибровочного расстояния, r_{ij} – вычисляемое расстояние, σ_{ij}^o – константа кросс-релаксации для вычисляемого расстояния. Для калибровки относительных значений и получения абсолютных значений межпротонных расстояний использовалось значение расстояния между протонами в бензольном кольце. Расстояние между этими протонами очень мало зависит от растворителя, и сохраняет значение 2,49 Å.

Рассчитанные межатомные расстояния приведены в табл. 1.

На основании данных литературы можно сделать некоторые предположения о связи между различным рас-

Figure 4. Schematic depiction of the location of simvastatin relative to the model membrane – a micelle of dodecylphosphocholine (in a section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 2D NOESY Overhauser spectra

Рисунок 4. Схематическое изображение расположения симвастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирные линии соответствуют наблюдаемым в 2D NOESY спектрах межмолекулярным эффектам Оверхаузера

Figure 5. Schematic representation of the location of pravastatin relative to the model membrane – a micelle of dodecylphosphocholine (in a section). The dashed lines correspond to the intermolecular effects observed in the 1D ROESY Overhauser spectra

Рисунок 5. Схематическое изображение расположения правастатина относительно модельной мембраны – мицеллы ДФХ (в разрезе). Пунктирная линия соответствует наблюдаемым в 1D ROESY спектре межмолекулярным эффектам Оверхаузера

положением статинов относительно модельных мембран и их фармакологическими свойствами. В частности, как было показано, правастатин не может проникать вглубь мембраны, и лишь слабо связывается с полярной поверхностью мицеллы. Такое расположение по отношению к мембране может объяснить причину, по которой правастатин не имеет возможности влиять на определенные внутриклеточные процессы, а для доставки его внутрь клетки необходима активная транспортная система [19]. В отличие от правастатина циклическая часть симвастатина вовлечена в гидрофобные взаимодействия ацильной части с мицеллой ДФХ, в то время как его гидроксикислотная группа участвует в ионных взаимодействиях с полярной головной группой, за счет чего симвастатин проникает в пространство между углеводородными «хвостами» мицелл.

Флувастатин, в отличие от других статинов, частично проникает в поверхность мицеллы своей циклической частью. Вероятно, образование комплекса препарата с мембраной происходит за счет электростатического взаимодействия флувастатина с полярными группами ДФХ, а также гидрофобных взаимодействий между ароматическими фрагментами флува-

статина и неполярными ядрами мицелл. Возможно, такая локализация флувастатина в клеточной мембране является причиной большей проницаемости для него стенки тощей кишки [20,21].

Наконец, было показано, что церивастатин отличается уникальным расположением – глубоко в ядре мицеллы. Клинически (как было отмечено выше) этот статин характеризовался увеличением уровня миотоксичности и вероятности рабдомиолиза [18]. Расположение церивастатина указывает, что эта молекула участвует в сильных гидрофобных взаимодействиях с ацильными цепями ДФХ, в том числе – с концевыми метиленовыми группами. При таком расположении церивастатин может вызывать миотоксичность путем вмешательства в функции лекарственной устойчивости белка. Составной мембранный белок экспрессируется в мышцах, которые могут играть определенную роль в оттоке статинов. Другим возможным объяснением может быть то обстоятельство, что такое расположение в мембране может изменять структурную активность церивастатина по отношению к другим мембранным белкам, участвующим в транспорте ионов или механизмах передачи сигналов [6].

Table 1. Average distances between the atoms of the corresponding statins and dodecylphosphocholine molecules of model membranes (the designations of groups of atoms correspond to Figure 1)

Таблица 1. Средние расстояния между атомами соответствующих статинов и молекулами ДФХ модельных мембран (обозначения групп атомов соответствуют рис. 1)

Флувастатин – ДФХ		Церивастатин – ДФХ		Симвастатин – ДФХ	
Атомы	Расстояние, Å	Атомы	Расстояние, Å	Атомы	Расстояние, Å
		АДФХ...			
ВДФХ...СН-14флув	3,9	СН-2'',3'',5'',6''цер	4,6	ВДФХ...СН-6сим	3,6
ВДФХ...СН-11флув	3,8	АДФХ...СН ₃ -15цер	4,6	ВДФХ...СН-7сим	3,1
		АДФХ...			
ВДФХ...СН-6'флув	4,2	СН ₃ -9,10,12,13цер	3,1	ВДФХ...СН-4сим	3,3
		ВДФХ...			
ВДФХ...СН-12флув	3,7	СН-2'',3'',5'',6''цер	4,1	ВДФХ...СН-1сим	2,7
СДФХ...СН-14флув	4,6	ВДФХ...СН-7цер	3,4	ВДФХ...СН-15сим	3,3
СДФХ...СН-11флув	4,8	ВДФХ...СН-5цер	2,8	ВДФХ...СН ₂ -16сим	3,0; 2,4
СДФХ...СН-6'флув	5,0	ВДФХ...СН ₂ -14цер	2,8	СДФХ...СН-6сим	4,5
СДФХ...СН-16флув	4,9	ВДФХ...СН ₃ -15цер	4,6	СДФХ...СН-4сим	3,8
		ВДФХ...СН ₂ -2цер	3,0	СДФХ...СН ₂ -1сим	3,7
		СДФХ...			
		СН-2'',3'',5'',6''цер	3,7	ДДФХ...СН-6сим	3,2
		СДФХ...СН-7цер	4,6	ДДФХ...СН-7сим	3,0
		ЕДФХ...			
		СН-2'',3'',5'',6''цер	4,1	ДДФХ...СН-4сим	3,2
		ЕДФХ...СН-7цер	4,4	ДДФХ...СН ₂ -1сим	3,2
		ЕДФХ...СН-7цер	4,0	ДДФХ...СН ₂ -16сим	2,3; 2,4
				ДДФХ...СН-15сим	2,8
				ДДФХ...СН-3сим	3,1
				ЕДФХ...СН-7сим	4,8
				ЕДФХ...СН-4сим	4,6
				ЕДФХ...СН ₂ -1сим	4,2
				ЕДФХ...СН ₂ -16сим	4,1; 4,0
				ЕДФХ...СН ₃ -19сим	4,0
				НДФХ...СН-6сим	4,4
				НДФХ...СН-7сим	4,0
				НДФХ...СН-4сим	4,5
				НДФХ...СН ₂ -1сим	3,7
				НДФХ...СН ₂ -16сим	3,4; 3,5

ДФХ – додецилфосфохолин

Закключение

Результаты экспериментов ЯМР показали, что все исследованные статины образуют межмолекулярные комплексы с моделями клеточных мембран (мицелл ДФХ) в водном растворе. Было показано, что даже незначительные различия в химической структуре пра-

вастатина и симвастатина приводят к различным характеристам их взаимодействия с модельными мембранами. Правастатин слабо связан с полярной поверхностью модельных мембран, в то время как симвастатин проникает в пространство между углеводородными цепями мицелл. Было также установлено, что флу-

вастати́н взаимодействует, главным образом, 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.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Vaughan C.J., Gotto A.M. Jr., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35:1-10.
2. Corsini A., Bellotti S., Baetta R., et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology & Therapeutics*. 1999;84:413-28.
3. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2395-410.
4. Zhou Y.Y., Zhu G.Q., Wang Y., et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(16):21753-62.
5. Chong P.H., Seeger J.D., Franklin C. Clinically Relevant Differences between the Statins: Implications for Therapeutic Selection. *The American Journal of Medicine*. 2001;111:390-400.
6. Mason R.P., Walter M.F., Day Ch.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96:11-23.
7. Laroque G., Arnold A.A., Chartrand E., et al. Effect of sodium bicarbonate as a pharmaceutical formulation excipient on the interaction of fluvastatin with membrane phospholipids. *European Biophysics Journal* 2010;39:1637-47.
8. Mason R.P. Molecular Basis of Differences Among Statins and a Comparison with Antioxidant Vitamins. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98:34P-41P.
9. Rakhmatullin I.Z., Galiullina L.F., Klochkova E.A., et al. Structural studies of pravastatin and simvastatin and their complexes with SDS micelles by NMR spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*. 2016;1105:25-9.
10. Latfullin I.A., Galiullina L.F., Rakhmatullin I.Z., et al. Pleiotropic statins. Are there any possibilities for explaining the phenomenon? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):634-7. (In Russ.) [Латфуллин И.А., Галиуллина Л.Ф., Ракматуллин И.З., и др. Плейотропность статинов. Имеются ли возможности объяснения феномена? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(6):634-7].

About the Authors:

Ildus A. Latfullin – MD, PhD, Professor, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Leisan F. Galiullina - PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Guzel S. Musabirova – Master, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Oksana V. Aganova – Fellow, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Zulfiya F. Kim – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Kazan (Volga Region) Federal University
Albert V. Aganov – PhD (in Chemistry), Head of Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Vladimir V. Klochkov – PhD (in Chemistry), Professor, Chair of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University

Acknowledgments. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project No. 16-33-60014 mol_a_dk. The work was also carried out in accordance with the program of Russian government to improve the competitiveness of the Kazan Federal University.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №16-33-60014 мол_а_дк. Работа также была проведена в соответствии с программой правительства России по повышению конкурентоспособности Казанского федерального университета.

11. Galiullina L.F., Rakhmatullin I.Z., Klochkova E.A., et al. Structure of pravastatin and its complex with sodium dodecyl sulfate micelles studied by NMR spectroscopy. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2015;53(2):110-4.
12. Galiullina L.F., Aganova O.V., Latfullin I.A., et al. NMR Study of conformational structure of fluvastatin and its complex with dodecylphosphocholine micelles. *Bionanoscience*. 2016;6:352-4.
13. Galiullina L.F., Aganova O.V., Latfullin I.A., et al. Interaction of different statins with model membranes by NMR data. *BBA Biomembranes*. 2017;1859:295-300.
14. Wagner R., Berger S. Gradient-selected NOESY - A fourfold reduction of the measurement time for the NOESY experiment. *Journal of Magnetic Resonance, Series A*. 1996;123:119-21.
15. Stott K., Stonehouse J., Keeler J. et al. Excitation sculpting in high-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy: application to selective NOE experiments. *Journal of the American Chemical Society*. 1995;117:4199-200.
16. Kessler H., Gehrke M., Grisenger C. Two-dimensional NMR spectroscopy: background and overview experiments. *Angewandte Chemie International Edition*. 1988;27(4):490-536.
17. Furberg C.D. Natural statins and stroke risk. *Circulation*. 1999;99:185-8.
18. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17:265-85.
19. Bellotti S., Paoletti R., Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;109:III50-7.
20. Davidson M.H. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004;47:73-104.
21. Lindahl A., Sandstrom R., Ungell A.-L., Abrahamsson B., Knutson T.W., Knutson L., Lennerna H. Jejunal permeability and hepatic extraction of fluvastatin in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1996;60:493-503.

Сведения об авторах:

Латфуллин Ильдус Анварович – д.м.н., профессор кафедры медицинской физики института физики КФУ
Галиуллина Лейсан Фаритовна - к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики института физики КФУ
Мусабирова Гузель Салаватовна – магистр кафедры медицинской физики института физики КФУ
Аганова Оксана Вартаковна – аспирант кафедры медицинской физики института физики КФУ
Ким Зульфия Фаритовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней КФУ
Аганов Альберт Вартакович – д.х.н., зав. кафедрой медицинской физики института физики КФУ
Клочков Владимир Васильевич – д.х.н., профессор кафедры медицинской физики института физики КФУ