

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ТЕНУФЭРОЛА И ТЕФЭСТРОЛА, СОЗДАНЫХ НА ОСНОВЕ ФЕРУЛЫ ТОНКОРАССЕЧЕННОЙ

Нарбутаева Д.А., Ахмедходжаева Х.С., Сыров В.Н., Хушбактова З.А.

ТЕНУФЭРОЛ ПРЕПАРАТИНИНГ ЭСТРОГЕН ФАОЛЛИГИНИ FERULA TENUSECTA ЎСИМЛИГИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН ТЕФЭСТРОЛ ДОРИ ВОСИТАСИ БИЛАН ТАҚҚОСЛАБ ЎРГАНИШ

Нарбутаева Д.А., Ахмедходжаева Х.С., Сыров В.Н., Хушбактова З.А.

A COMPARATIVE STUDY OF ESTROGENIC ACTIVITY OF TENUFEROL AND TEFESTROL FROM FERULA TENUSECTA

Narbutaeva D.A., Akhmedkhojaeva Kh.S., Syrov V.N., Khushbaktova Z.A.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

Мақсад: *ferula tenusecta* Eug. Kor. илдизидан ажратилган терпеноидал спиртларнинг эстерлар йиғиндисининг эстрогеник фаоллигининг мавжудлиги ва зиддиятини аниқлаш Кор. – тенуфэрола. **Материал ва усуллар:** тенуфэрол моддаси, шунингдек таққосланадигин препаратлар тефэстрол ва синэстро моддалари каламушларга оғиз орқали 0,001; 0,1; 1,0; 5,0 мг/кг дозада юборилган. Эстроген фаоллик вояга етмаган каламушларнинг бачадон вазни ошишига ва вояга етган тухумдони олиб ташланган каламушларнинг эстрал цикл фазасига қараб аниқланди. **Натижа:** тенуфэрол ҳам, тефэстрол препарати каби яққол эстроген таъсирни намён қилади. Вояга етмаган каламушларда ўтказилган тажрибаларда ҳайвонларнинг бачадони массасини оширади, вояга етган интакт каламушларнинг эструс босқичини узайтиради, тухумдони олиб ташланган ҳайвонларда эса эструс босқичини чақиради. Тенуфэрол ва тефэстролнинг эстроген фаоллиги синэстролдан қолишмайди. **Хулоса:** тенуфэрол келажакда фитоэстроген восита сифатида тефэстролдан кам қизиқиш уйғотмайди.

Калит сўзлар: *Ferula tenusecta*, терпеноид спиртларнинг мураккаб эфирлари, тенуфэрол (ферулен), тефэстрол, синэстрол, эстроген таъсир.

Objective: To determine the presence and severity of estrogenic activity of the sum of esters of terpenoid alcohols isolated from the roots of *Ferula tenusecta* Eug. Kor. - tenuferol. **Material and Methods:** Tenuferol, as well as for comparison tefestrol and synestrol, were administered orally to rats at doses of 0.001; 0.1; 1.0; 5.0 mg/kg. Estrogenic effect was determined in immature rats by increase in the uterine mass, in mature maturation of the rats - in the phase of the estrous cycle. **Results:** Tenuferol, like tefestrol, has a pronounced estrogenic effect. In immature rats, the drug increases the weight of animal, in mature intact rats extends the phase of estrus, in ovariectomized animals causes the phase of estrus. According to estrogenic activity, tenuferol is somewhat inferior to synestrol. **Conclusions:** In the future, tenuferol as a phytoestrogenic agent may be of no less interest than tefestrol.

Key words: *Ferula tenusecta*, esters of terpenoidal alcohols, tenuferol (ferulene), tefestrol, synestrol, estrogenic effect.

Тенуфэрол в своем составе содержит все сложные эфиры терпеноидных спиртов, входящих в состав корней ферулы тонкорассеченной (ферутинин, тенуферидин, ферутин, ферутидин и теферин) в естественном соотношении. Тефэстрол – высокоочищенный препарат из корней Ф. тонкорассеченной – состоит преимущественно из ферутинина (не менее 95%) и имеет незначительные примеси тенуферидина (2-3%) и ферутидина (следы). Более двух десятилетий он широко применяется в практической медицине при лечении гипофункции яичников, аменорее, климактерическом синдроме, задержке полового развития и др. [1].

Ранее проведенные исследования показали, что все индивидуальные сложные эфиры терпеноидных спиртов, выделенные из корней Ф. тонкорассеченной, действуют однонаправлено, но с разной степенью выраженности [2,4]. Исследование суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов – тенуфэрола было продиктовано практической целесообразностью, связанной с меньшей потерей активной действующей части и меньшей затратой при выделении и очистки конечного продукта.

Цель исследования

Сравнительное исследование эстрогенной активности суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов, выделенной из корней Ферулы тонкорассеченной (*Ferula tenusecta*), условно названной тенуфэрол (ферулен), и лекарственного препарата тефэстрола.

Материал и методы

Эстрогенное действие препаратов изучали на интактных неполовозрелых (30-40 г) и половозрелых крысах-сам-

ках, а также на половозрелых овариэктомированных крысах-самках (масса 160-180 г). Содержание животных и проведение экспериментов с ними осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей. Забивали животных мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом.

Определение эстрогенного действия на неполовозрелых крысах-самках проводили по методу Эванса, согласно которому показателем эффекта является увеличение массы матки животных. Препарат вводили в течение 3-х дней, на 4-е сутки введения препарата животных забивали, извлекали матку, яичники, очищали их от окружающей ткани и с точностью до 0,1 мг взвешивали на торсионных весах. В тех случаях, когда в полости матки имелась жидкость, орган взвешивали до и после выпуска жидкости (делали несколько надразов, а затем сушили орган на фильтровальной бумаге).

Для определения эстрогенной активности препарата исследование проводили также и на половозрелых овариэктомированных животных по методу Allen Douesy. В опыт их брали через две недели после овариэктомии. Препараты вводили также в течение 3-х дней. На 4-е сутки у животных брали вагинальные мазки, окрашивали их по методу Романовского – Гимзы, а затем осматривали под микроскопом с целью определения фазы эстрального цикла. На основании появления фазы эструса у овариэктомированных животных вычисляли ЕД50 – дозу препарата, вызывающую эструс у 50% животных. Полученные результаты сравнива-

ли с данными при применении тефэстрола и эстрогенного препарата синэстрола. Использованные методы подробно описаны в наших более ранних работах [1-4].

Исследуемые вещества вводили в дозах 0,01, 0,1, 1,0 и 5,0 мг/кг внутрь в виде водной эмульсии (эмульгатор – абрикосовая камедь) один раз в сутки. Контрольные животные получали водную эмульсию абрикосовой камеди в адекватном количестве. Полученные данные обрабатывали статистически, достоверность различий между опытными и контрольными группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительных исследований тенуфэрола, тефэстрола и синэстрола на неполовозрелых кры-

сах-самках представлены в таблице 1, из которой видно, что все препараты вызывают заметное увеличение массы матки. Тенуфэрол уже начиная с дозы 0,01 мг/кг (как и препараты сравнения) способствуют увеличению массы матки крысят как с жидкостью, так и без нее. При этом увеличивается также масса яичников. Увеличение дозы приводит к усилению эффекта. Введение препарата в дозе 1,0 мг/кг с высокой степенью достоверности способствует еще большему увеличению массы матки крысят. Тенуфэрол по эстрогенной активности не уступает действию тефэстрола и синэстрола как по утеретропному (миотропному) действию, так и по интенсивности пролиферативных изменений в слизистой половых органов.

Таблица 1

Эстрогенная активность тенуфэрола, тефэстрола и синэстрола у неполовозрелых (числитель) и половозрелых овариэктомированных (знаменатель) крыс, M±m, n=8-10

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Масса матки, мг	Прирост массы матки, % от контроля	p	Прирост массы яичников, мг	Прирост массы яичников, % от контроля	p	% овариэктомированных крыс с течкой
Тенуфэрол	0,01	138,9±4,1 196,3±5,0	85,9±5,3 162,8±6,7	<0,001 <0,001	44,8±1,2	5,4±1,1	>0,5	60
	0,1	225,1±7,6 274,6±6,7	201,3±8,7 267,9±9,76	<0,001 <0,001	47,2±0,6	11,0±2,6	<0,005	90
	1	274,8±12,3 471,9±22,1	267,9±18,4 531,7±22,4	<0,001 <0,001	54,7±2,1	28,7±3,1	<0,002	100
Тефэстрол	0,01	233,9±10,5 348,1±11,8	213,3±11,9 365,9±20,3	<0,001 <0,001	45,7±2,9	7,5±1,9	>0,5	80
	0,1	288,4±10,3 465,4±16,5	286,1±9,0 523,0±19,5	<0,001 <0,001	48,2±1,1	13,4±2,6	<0,05	100
	1	347,8±14,1 501,3±22,3	365,6±14,1 571,1±51,1	<0,001 <0,001	55,1±1,9	29,6±3,9	<0,002	100
Синэстрол	0,01	248,7±10,5 366,3±11,8	232,9±17,2 390,4±29,3	<0,001 <0,001	45,2±2,9	6,3±2,5	>0,5	80
	0,1	286,7±17,3 461,4±16,1	283,8±9,0 517,7±19,5	<0,001 <0,001	47,7±1,1	12,2±2,4	<0,05	100
	1	357,8±14,1 517,8±22,1	378,98±14,1 593,2±31,1	<0,001 <0,001	54,1±1,3	27,3±4,1	<0,002	100
Контроль		74,7±5,1	-	-	42,5±2,7	-		

Результаты опытов на овариэктомированных крысах показали, что тенуфэрол в дозе 0,01 мг/кг вызывает фазу эструса (течки) у 6 из 10 животных, в дозе 0,1 мг/кг – у 9 из 10 животных, а в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг – у всех 10 животных. Аналогичные данные были получены и при введении тефэстрола и синэстрола. Расчетная ЕД50 тенуфэрола – доза, вызывающая эструс у 50% овариэктомированных крыс, равна 0,013 мг/кг, которая вполне сопоставима с дозой синэстрола (0,012 мг/кг) [3,4]. По эстрогенной активности тенуфэрол, как и тефэстрол, несколько уступают синэстролу.

Эстрогеноподобное действие тенуфэрола проявлялось не только изменением массы матки, но и существенным влиянием на эстральный цикл половозрелых животных (табл. 2). При ежедневном введении тенуфэрола в дозах 0,1, 1,0 и 5 мг/кг уже на 5-й день у половозрелых самок отмечались изменения эстрального цикла за счет удлинения фазы эструса и сокращения фазы диэструса. Наиболее выраженные изменения в эстральном цикле отмечаются у половозрелых интактных крыс под действием тенуфэрола в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг. При этом происходит увеличение полового цикла (в 1,5-1,6 раза) за счет удлинения средней продолжительности цикла одной течки в 2-3 и более раз, при этом количество циклов в течение 30 дней сокращается. Аналогичные изменения наблюдались и при введении тефэстрола. Прекращение введение препаратов приводит к чередованию фазы метэструса и диэструса. С 3-4-го дня эстральный цикл восстанавливается и нормализуется на 6-7-е сутки в зависимости от дозы препарата.

Таблица 2
Влияние тенуфэрола и тефэстрола на эстральный цикл половозрелых интактных крыс, M±m

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Количество циклов в течение 30 дней	Продолжительность, дни	
			течки (эструса)	покоя (диэструса)
Контроль	-	5,2±0,2	1,04±0,034	2,2±0,036
Тенуфэрол	0,1	5,07±0,14	2,05±0,24	1,96±0,07
p		>0,5	>0,5	<0,001
Контроль	-	5,45±0,1	1,01±0,03	2,2±0,07
Тенуфэрол	1	4,02±0,4	3,7±0,27	1,66±0,16
p		<0,001	<0,001	<0,05
Контроль	-	5,5±0,13	1,07±0,07	2,1±0,07
Тенуфэрол	5	3,30±0,22	3,9±0,15	1,5±0,10
p		<0,001	<0,001	>0,5
Контроль	-	5,1±0,2	1,07±0,04	2,4±0,033
Тефэстрол	0,01	4,9±0,11	2,21±0,22	2,1±0,08
p		>0,5	>0,5	<0,001
Контроль	-	5,3±0,1	1,2±0,03	2,2±0,045
Тефэстрол	0,1	4,5±0,4	3,3±0,24	1,22±0,15
p		<0,001	<0,001	<0,05
Контроль	-	5,6±0,15	1,02±0,06	2,3±0,17
Тефэстрол	1,0	3,7±0,2	4,1±0,24	1,5±0,21
p		<0,001	<0,001	>0,5

Таким образом, сравнительные исследования эффектов тенуфэрола, тефэстрола и синэстрола показали, что препараты обладают сходной эстрогенной активностью в опытах как на неполовозрелых, половозрелых, так и на овариэктомированных животных.

Экспериментальная биология и медицина

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что тенуфэрол в качестве фитоэстрогенного средства в перспективе может представлять не меньший интерес, чем тефэстрол.

Литература

1. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С. Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул. – Ташкент: Изд-во им. Абу Али Ибн Сино, 1994. – 70 с.
2. Назруллаев С.С., Саидходжаев А.И., Ахмедходжаева Х.С. и др. Эстрогенная активность терпеноидов растений рода *Ferula* // Химия природ. соед. – 2008. – №5. – С. 463-467.
3. Хушбактова З.А., Назруллаев С.С., Ахмедходжаева Х.С. и др. Растения Центральной Азии – источники фитоэстрогенов // Растительные ресурсы. – 2011. – № 1. – С. 136-160.
4. Rasulev B.F., Saidkhodzhaev A.I., Nazrullaev S. et al. Molecular modeling and QSAR analysis of the estrogenic activity of terpenoids isolated from *Ferula* plants // SAR and QSAR in Environ. Res. – 2007. – Vol.18, №7-8. – P. 662-673.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ТЕНУФЭРОЛА И ТЕФЭСТРОЛА, СОЗДАННЫХ НА ОСНОВЕ ФЕРУЛЫ ТОНКОРАССЕЧЕННОЙ

Нарбутаева Д.А., Ахмедходжаева Х.С., Сыров В.Н., Хушбактова З.А.

Цель: определение наличия и выраженности эстрогенной активности суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов, выделенной из корней *Ferula tenusecta* Eug. Kor. – тенуфэрора.

Материал и методы: тенуфэрол, а также препараты сравнения тефэстрол и синэстрол вводили орально крысам в дозах 0,001; 0,1; 1,0; 5,0 мг/кг. Эстрогенное действие определяли у неполовозрелых крыс по увеличению массы матки, у половозрелых кастрированных – по фазе эстрального цикла. **Результаты:** тенуфэрол, как и тефэстрол, оказывает выраженное эстрогенное действие. У неполовозрелых крыс препарат увеличивает массу животного, у половозрелых интактных крыс удлиняет фазу эструса, у овариэктомированных животных вызывает фазу эструса. По эстрогенной активности тенуфэрол несколько уступает синэстролу. **Выводы:** тенуфэрол в качестве фитоэстрогенного средства в перспективе может представлять не меньший интерес, чем тефэстрол.

Ключевые слова: *Ferula tenusecta*, сложные эфиры терпеноидных спиртов, тенуфэрол (ферулен), тефэстрол, синэстрол, эстрогенное действие.