

лучали per os в дозе 10 мг/кг (в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью).

Эндогенную гиперлипидемию вызывали по методу [6]: животных лишали пищи на 24 часа при неограниченном доступе к воде. Леукомизин, аустрицин и бадхызин вводили в течение 3-х дней до начала ее воспроизведения; этаноловую гиперлипидемию вызывали введением крысам 50% раствора этанола в течение 3 дней в возрастающих дозах [5]. Изучаемые соединения вводили на протяжении всего опыта. Тритоновую гиперлипидемию получали внутривентрикулярной инъекцией тритона WR-1339 в дозе 225 мг/кг. Соединения вводили за 24 часа до тритона и одновременно с ним, через 17 часов животных декапитуировали [7]. Контрольные крысы получали адекватное количество водной эмульсии абрикосовой камеди. Экспериментальный атеросклероз у кроликов воспроизводили путем длительной экзогенной холестериневой нагрузки. Холестерин кролики получали ежедневно через специальный зонд в желудок из расчета 0,3 г/кг в виде взвеси в хлопковом масле в течение 90 дней. Через 30 дней его введения уровень эндогенного холестерина у большинства животных в условиях проводимого опыта повышался до $6,8 \pm 0,72$ ммоль/л (исходное значение $2,46 \pm 0,12$), а уровень триглицеридов – до $2,6 \pm 0,58$ ммоль/л (исходное значение $0,92 \pm 0,08$). Кровь в этом случае брали из краевой вены уха кролика.

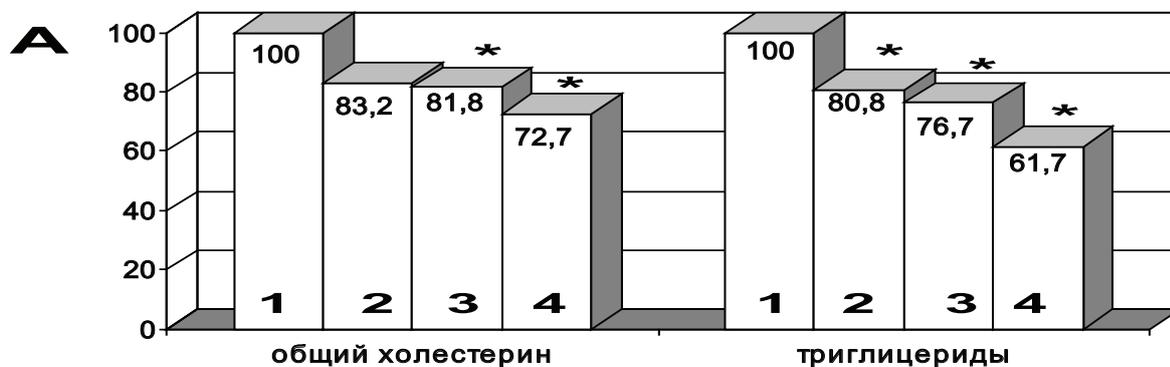
Кролики, у которых показатели холестерина и триглицеридов не соответствовали этим уровням, были исключены из опыта, оставшихся животных разделили на контрольную и 4 опытных группы по 6 животных в каждой. Кролики контрольной группы продолжали получать холестерин, в опытных группах оставшиеся 2 месяца животные, помимо холестерина, получали орально леукомизин (1-я гр.), аустрицин (2-я гр.) и бадхызин (3-я гр.). В этом

случае для более четкого выявления выраженности действия изучаемых лактонов на нарушенный липидный обмен использовали также референс-препарат ловастатин в дозе 5 мг/кг (4-я гр, производимый фирмой «Др.АБИДИ Фармацевтические лаборатории ИРИ» (Тегеран, Иран).

После завершения опыта крыс и кроликов забивали декапитацией под легким эфирным наркозом, производили забор крови (у кроликов также аорты и печени) для установления изменений в основных показателях липидного обмена. Общий холестерин, α -холестерин, триглицериды в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Humalazyzer 2000 (фирма Human) с помощью наборов реактивов этой же фирмы. Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле: холестерин общий – α -холестерин/ α -холестерин. Содержание холестерина в аорте (предварительно подвергнутой планиметрии) [1] и печени кроликов определяли по [11], триглицеридов по [12]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что десятикратное введение леукомизина, аустрицина и бадхызина нормальным крысам приводит к снижению содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (рис.). Так, если у контрольных крыс этой серии экспериментов содержание холестерина в сыворотке крови было равно $1,82 \pm 0,13$, а триглицеридов $0,74 \pm 0,04$ ммоль/л, то у получавших леукомизин, аустрицин и бадхызин уровень холестерина был ниже на 12,6% ($1,59 \pm 0,10$ ммоль/л), 15,4% ($1,54 \pm 0,12$ ммоль/л) при $p < 0,25$ и на 20,9% ($1,44 \pm 0,10$ ммоль/л) при $p < 0,05$, а триглицеридов – на 13,5% ($0,64 \pm 0,03$ ммоль/л) при $p < 0,1$, 16,2% ($0,6 \pm 0,03$ ммоль/л) при $p < 0,05$ и на 24,3% ($0,56 \pm 0,02$ ммоль/л) при $p < 0,01$.



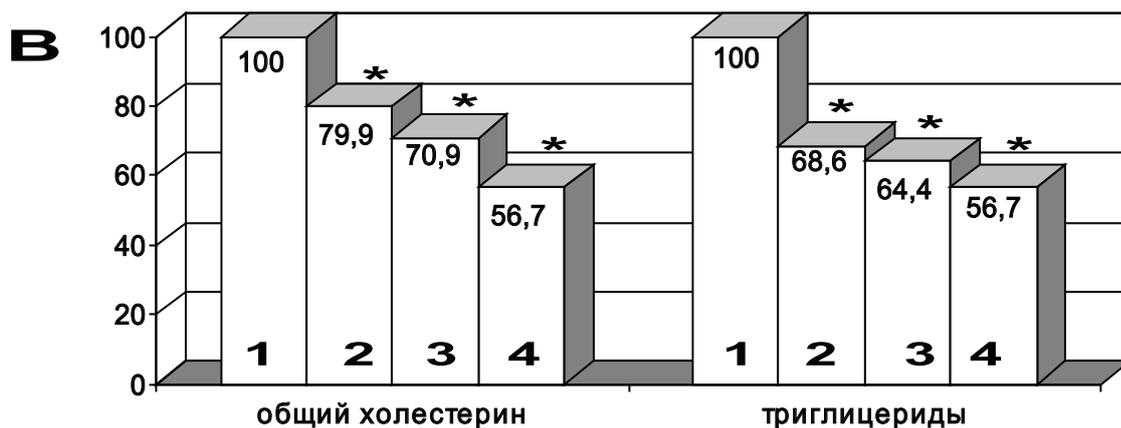


Рисунок. Влияние леукомизина (2), аустрицина (3) и бадхызина(4) на содержание в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов у крыс с гиперлипидемиями, вызванными голоданием (А), этанолом (Б) и тритоном WR-1339 (В) (% к соответствующему контролю -1). * - $p < 0,05$.

Более выраженное гиполлипидемическое действие изучаемых лактонов выявлено в условиях экспериментальных гиперлипидемий, где они в значительной степени препятствовали повышению уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови на фоне суточного голодания животных, введения им этанола или тритона WR-1339. Введение леукомизина, аустрицина и бадхызина в первом случае приводило к тому, что содержание холестерина в сыворотке крови было на 16,8, 18,2 и 27,3%, а триглицеридов – на 19,2; 23,4 и 38,3% ниже, чем в контроле. Гипохолестеринемический эффект этих соединений при этаноловой гиперлипидемии составлял 20,2; 29,7 и 37,8%, а гипотриглицеридемический – 31,2; 36,8 и 48,4%, при тритоновой гиперлипидемии гипохолестеринемический эффект составлял 20,1; 29,1 и 45,5%, гипотриглицеридемический – 31,4; 35,2 и 43,3%.

На модели атеросклероза у кроликов гиполлипидемическое действие леукомизина, аустрицина и бадхызина также носило довольно выраженный характер. У контрольных животных, получавших в течение 3-х месяцев экзогенный холестерин, уровень общего холестерина сыворотки крови повышался в 9,8 раза, α -холестерина – в 2,1 раза, триглицеридов – в 8,6 раза. Расчетный коэффициент атерогенности возрос в 5,9 раза.

У кроликов, которым начиная с 30-го дня эксперимента вводили леукомизин, аустрицин и бадхызин, картина была совершенно иной. Изучаемые соединения в значительной степени препятствовали дальнейшему нарастанию уровня холестерина в сыворотке крови и в результате к концу опыта у кроликов, получавших леукомизин и аустрицин, его содержание было на 50,7-66,5% меньше, а у получавших бадхызин – на 75,8% меньше, чем в контроле. Содержание триглицеридов было ниже контроля соответственно на 28,5; 33,4 и 66,6% (табл. 1).

Таблица 1
Содержание липидов в сыворотке крови кроликов с экспериментальным атеросклерозом, $M \pm m$, $n=10$

| Условия эксперимента | Холестерин, ммоль/л | Триглицериды, ммоль/л | α -холестерин, ммоль/л | Коэффициент атерогенности |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Интактные животные | 2,2±0,4 | 0,84±0,04 | 0,58±0,04 | 2,79±0,2 |
| Контроль (атеросклероз) | 21,5±5,2 ^a | 7,24±0,52 ^a | 1,22±0,08 ^a | 16,62±1,8 ^a |
| Атеросклероз+леукомизин | 9,6±0,82 ^{ab} | 5,18±0,52 ^{ab} | 0,88±0,05 ^{ab} | 9,9±0,8 |
| Атеросклероз+аустрицин | 7,2±0,82 ^{ab} | 4,82±0,46 ^{ab} | 0,80±0,04 ^{ab} | 8,0±0,4 ^{ab} |
| Атеросклероз+бадхызин | 5,2±0,46 ^{ab} | 2,42±0,18 ^{ab} | 0,64±0,02 ^{ab} | 7,12±0,5 ^{ab} |
| Атеросклероз+ловастатин | 4,8±0,36 ^{ab} | 2,10±0,16 ^{ab} | 0,62±0,02 ^{ab} | 6,74±0,3 ^{ab} |

Примечание. Здесь и в таблице 2: $p < 0,05$: а – по сравнению с данными интактных животных, б – по сравнению контролем, в – по сравнению с данными животных, получавших ловастатин.

Интима аорт кроликов контрольной группы была покрыта атеросклеротическими бляшками разной величины и выпуклости. При введении кроликам изучаемых лактонов, прежде всего бадхызина, площадь поражения оказалась значительно менее выраженной, бляшки были немногочисленны, мелкие и тонкие. Индекс атеросклеротического поражения аорт был достоверно ниже (табл. 2).

Таблица 2
Некоторые показатели, отражающие состояние липидного обмена в аорте и печени кроликов с экспериментальным атеросклерозом, $M \pm m$, $n=6$

| Условия эксперимента | Холестерин, мг/г | | Триглицериды, мг/г | | Индекс атеросклеротического поражения аорт, % |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|
| | аорты | печени | аорты | печени | |
| Интактные животные | 1,62±0,14 | 8,2±0,6 | 2,18±0,8 | 15,4±2,4 | - |
| Контроль (атеросклероз) | 28,2±3,6 ^a | 60,2±7,6 ^a | 38,2±6,4 ^a | 52,4±6,2 ^a | 48,2±8,2 |
| Атеросклероз+леукомизин | 16,2±3,2 ^{ab} | 32,4±5,2 ^{ab} | 13,6±2,4 ^{ab} | 27,4±4,2 ^{ab} | 21,3±2,2 ^{ab} |
| Атеросклероз+аустрицин | 10,2±2,4 ^{ab} | 22,6±2,4 ^{ab} | 11,2±1,8 ^{ab} | 24,4±3,2 ^{ab} | 16,6±4,2 ^{ab} |
| Атеросклероз+бадхызин | 8,2±0,8 ^{ab} | 18,2±1,8 ^{ab} | 10,2±1,6 ^{ab} | 20,6±2,2 ^{ab} | 14,8±1,6 ^{ab} |
| Атеросклероз+ловастатин | 17,8±2,8 ^{ab} | 38,6±5,8 ^{ab} | 15,4±2,8 ^{ab} | 34,2±4,8 ^{ab} | 28,2±3,2 ^{ab} |

Благоприятное влияние тестируемых соединений на состояние аорт у кроликов с экспериментальным атеросклерозом, наблюдаемое по результатам их макроскопического изучения, в полной мере было подтверждено и результатами биохимического анализа, которые свидетельствовали о заметном снижении содержания холестерина и триглицеридов. При введении леукомизина соответствующий эффект составлял 33,3 и 59,7%, аустрицина – 42,6 и 64,4%, бадхызина – 63,8 и 70,7%. Аналогичные изменения выявлены в отношении этих показателей и в печени животных (табл. 2). По всем рассматриваемым параметрам липидного обмена среди изучаемых лактонов эффект бадхызина приближался к соответствующему действию ловастатина (табл. 1, 2).

Таким образом, среди изученных сесквитерпеновых лактонов ряда гваянолидов аустрицин и бадхызин (в большей степени) обладают гиполлипидемическим действием, превосходящим, как правило, эффект леукомизина, что особенно четко проявляется в условиях различных гиперлипидемических состояний и атеросклероза.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Классификация и планиметрическая оценка атеросклеротического поражения сосудов. – Нальчик, 1980.
2. Адекенов С.М. Сесквитерпеновые лактоны растений. Распространение в природе, особенности строения молекул и перспективы их применения // Терпеноиды: достижения и перспективы

Экспериментальная биология и медицина

применения в области химии, технологии производства и медицины: Тр. Междунар. науч.-практ. конф. – Караганда, 2008. – С. 39-62.

3. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. К строению бадхызина // Химия природных соединений. – 1968. – №6. – С.341.

4. Курмуков А.Г., Айзиков М.И., Расулова С.А. и др. Ангиопротекторная и гиполипидемическая активность леукомизина при экспериментальном атеросклерозе // Фармакол. и токсикол. – 1991. – Т. 54, №3. – С. 35-37.

5. Леонтьева Т.П., Казаков А.Л., Рыженков В.Е. Влияние суммы флавоноидов из клевера красного и нута обыкновенного на содержание липидов в крови и печени крыс // Вопр. мед. химии. – 1979. – №4. – С. 444-447.

6. Мещерская К.А., Сониная Г.П. // Фармакологическая регуляция обменных процессов; Под ред. П.П. Денисенко. – Л., 1972. – С. 119-120.

7. Рыженков В.Е., Хромов-Борисов Н.В., Мосина И.В., Индебом М.Л. Гиполипидемическая и антиатеросклеротическая активность бисанионов в эксперименте // Фармакол. и токсикол. – 1979. – Т. XLII, №6. – С. 632-635.

8. Саитбаева И.М., Маллабаева А., Сидякин Г.П. Лактоны *Artemisia leucodes* // Химия природ. соед. – 1981. – №2. – С. 247-248.

9. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Шахмурова Г.А. и др. Оценка эффективности использования лактона леукомизина при хроническом экспериментальном артрите // Природные направления в области науки и технологии в XXI веке: Сб. статей 7-й междунар. науч. конф. – Ташкент, Изд-во «CHINOR ENK», 2014. – Т. 1. – С. 145-148.

10. Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш. Инновационные лекарственные препараты и организация их производства // Организация и управление здравоохранением. – 2012. – №12. – С. 61-65.

11. Abell L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // J. Biol. Chem. – 1952. – Vol. 195. – P. 357-366.

12. Neri B.P., Frings C.S. Improved method for determination of triglycerides in serum // Clin. Chem. – 1973. – Vol. 19, №10. – P. 1201-1202.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ЛЕУКОМИЗИНА, АУСТРИЦИНА И БАДХЫЗИНА

Сыров В.Н., Турсунова Н.В., Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А.

Цель: сравнительное изучение фармакологической активности леукомизина, аустрицина и бадхызина. **Материал и методы:** для изучения влияния препаратов на липидный обмен использованы крысы и кролики массой соответственно 150-180 и 2,5-3 кг. Экспериментальный атеросклероз у кроликов воспроизводили путем длительной экзогенной холестериновой нагрузки из расчета 0,3г/кг в течение 90 дней. **Результаты:** при всех изученных моделях препараты оказывали выраженное гиполипидемическое, гипотриглицеридемическое и гипохолестеринемическое действие. По всем рассматриваемым параметрам липидного обмена среди изученных лактонов эффект бадхызина приближался к соответствующему действию ловастатина. При введении кроликам изученных лактонов, особенно бадхызина, площадь поражения оказалась значительно менее выраженной, бляшки были немногочисленны, мелкие и тонкие. Индекс атеросклеротического поражения аорт был достоверно ниже. **Выводы:** аустрицин и бадхызин обладают гиполипидемическим действием, превосходящим эффект леукомизина.

Ключевые слова: кролики, крысы, леукомизин, аустрицин, бадхызин.

