

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЮДАРТИНА И ЛЕУКОМИЗИНА ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭТАНОЛОМ

Ратькин А.В.¹, Кайдаш О.А.¹, Иванов В.В.¹, Венгеровский А.И.¹, Адекенов С.М.², Чучалин В.С.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

² АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“», г. Караганда, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение гиполипидемических свойств сесквитерпеновых лактонов людартина и леукомизина при экспериментальной острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом, у крыс.

Материал и методы. Крысам в течение 7 сут вводили в желудок людартин и леукомизин в дозе 10 мг/кг массы тела или препарат сравнения никотиновую кислоту в дозе 25 мг/кг массы тела. Гиперлипидемию у крыс вызывали однократным внутривенным введением этанола в дозе 5 г/кг массы тела. В сыворотке крови хвостовой вены измеряли содержание триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), свободных жирных кислот. Вычисляли отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП и индекс атерогенности.

Результаты. Однократное введение этанола повышало в сыворотке крови уровень триацилглицеридов в 1,9 раза, свободных жирных кислот в 3,2 раза, холестерина ЛПНП – на 44% по сравнению с показателями интактных животных, что свидетельствует о развитии острой гиперлипидемии. Содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПВП и индекс атерогенности не изменялись.

Курсовое введение сесквитерпеновых лактонов людартина и леукомизина на фоне острой гиперлипидемии сопровождалось снижением в сыворотке крови уровня триацилглицеридов на 37,5 и 49,5% соответственно. Никотиновая кислота уменьшала содержание триацилглицеридов на 42,4%. Людартин, леукомизин и никотиновая кислота снижали повышенный уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови крыс на 63,4; 41,6 и 67,9% соответственно. Людартин, леукомизин и никотиновая кислота снижали соответственно на 15,8; 20,3 и 17,2% уровень общего холестерина.

При острой гиперлипидемии людартин и леукомизин снижали уровень холестерина ЛПНП на 23,8–14,8%, никотиновая кислота – на 15,7%. Оба сесквитерпеновых лактона и никотиновая кислота не изменяли содержания холестерина ЛПВП. При курсовом введении людартина и никотиновой кислоты отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП статистически значимо увеличивалось на 32,7 и 22,1% соответственно.

Заключение. Сесквитерпеновые лактоны людартин и леукомизин обладают гиполипидемическим действием при острой экспериментальной гиперлипидемии, вызванной введением этанола. Лактоны нормализуют многие показатели липидного обмена, что может быть обусловлено разными биохимическими мишенями для этих молекул. Лактоны, как и никотиновая кислота, при модели острой гиперлипидемии снижают в сыворотке крови содержание триацилглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальная гиперлипидемия, этанол, людартин, леукомизин, никотиновая кислота, липолиз.

Введение

Атеросклероз является этиологически политропным хроническим заболеванием [1, 2], вызванным гиперлипидемией [2, 3]. Согласно данным Всемирной организа-

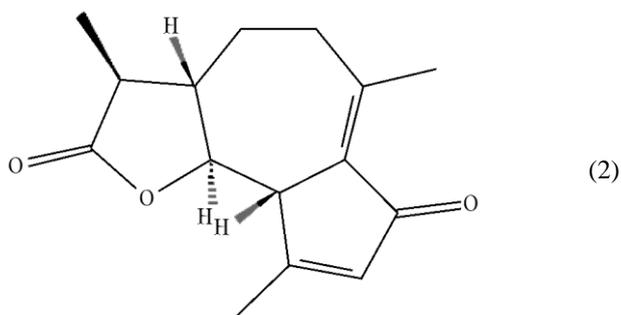
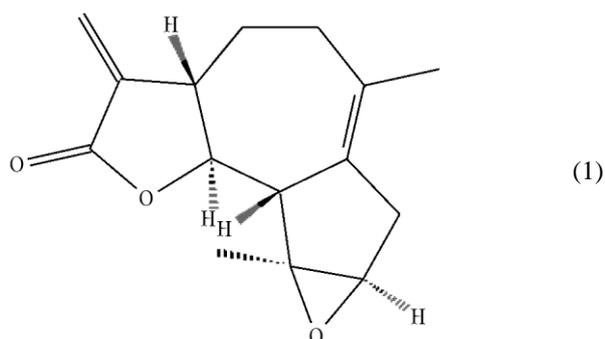
ции здравоохранения, в ближайшие 15 лет сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, останутся одной из ведущих причин смертности населения в развитых странах [4]. При атеросклерозе чаще всего регистрируются низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенное содержание атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триацилглицеридов (ТАГ). Каж-

✉ Ратькин Александр Валентинович, тел.: 8-903-915-3991, 8 (3822) 42-09-50; e-mail: midodiclo@gmail.com

дый компонент этой триады оценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [3].

В современной гиполлипидемической терапии применяют широкий спектр лекарственных средств (статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, препараты никотиновой кислоты), которые широко используют для коррекции гиперлипидемии, а также в целях первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза [5]. В последнее время внимание исследователей привлекают природные вещества терпеноидной структуры, обладающие гиполлипидемическим действием [6]. Такой эффект оказывают сесквитерпеновые лактоны артишока (*Cynara scolymus* L.) – цинаропикрин, агуерин В и гроссгемин [7], терпеноид имбиря (*Costus speciosus* Koen ex. Retz) – ванилосмин [8], экстракт женьшеня [9], содержащий сесквитерпены. Механизм гиполлипидемического действия сесквитерпеновых γ -лактонов, вероятно, связан с присутствием лактонового кольца. Известно, что статины ловастатин и симвастатин содержат аналогичный лактон, в печени лактоновое кольцо гидролизуется в активную оксикислоту [10].

Сесквитерпеновые лактоны гвайанового ряда людартин (1) и леукомизин (2) рассматривают в качестве агентов, обладающих гиполлипидемическим потенциалом. Они могут быть перспективным источником для создания противоатеросклеротических средств.



Цель исследования – изучение гиполлипидемических свойств сесквитерпеновых лактонов людартина и леукомизина при экспериментальной острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом, у крыс.

Материал и методы

В экспериментах использовали сесквитерпеновые лактоны людартин и леукомизин, полученные в АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» (Республика Казахстан). Содержание основного вещества в субстанции лактонов – не менее 98,5%, чистота лактонов соответствует требованиям Фармакопейной статьи Республики Казахстан. Исследование проводили на 36 сертифицированных белых аутбредных крысах-самцах массой тела 200–250 г. Экспериментальным животным в течение 7 сут вводили в желудок в суспензии на 0,5%-й крахмальной слизи гроссгемин и гроссмизин в дозе 10 мг/кг массы тела или препарат сравнения никотиновую кислоту (ЛСР-000778/08) в дозе 25 мг/кг массы тела (положительный контроль). Контрольная группа получала эквивалентные количества крахмальной слизи. После семи введений лактонов у крыс вызывали гиперлипидемию однократным введением в желудок 40%-го раствора этанола в дозе 5 г/кг массы тела (в пересчете на абсолютный этанол) [12]. До введения этанола животные голодали в течение 8 ч при свободном доступе к воде. Через 6 ч после развития острой гиперлипидемии крыс умерщвляли асфиксией углекислым газом.

В сыворотке крови хвостовой вены измеряли содержание ТАГ, общего холестерина (ОХ), холестерина ЛПВП и ЛПНП с помощью ферментативных наборов Chronolab (Испания), определяли уровень свободных жирных кислот (СЖК) ферментативным набором NEFA (Randox, Великобритания). Вычисляли отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП и индекс атерогенности.

Результаты измерений представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Статистическую значимость различий измеряемых показателей оценивали с помощью непараметрического критерия для малых групп Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Этанол активирует липолиз в жировой ткани, увеличивает захват СЖК из крови при участии транспортного связывающего белка, ускоряет синтез жирных кислот и их этерификацию с образованием ТАГ, стимулирует продукцию холестерина и его эфиров, тормозит β -окисление жирных кислот в митохондриях [13]. В наших экспериментах установлено, что однократное введение этанола в дозе, эквивалентной 5 г/кг массы тела абсолютного этанола, увеличивало в сыворотке крови уровень ТАГ в 1,9 раза, СЖК – в 3,2 раза,

Таблица 1

Влияние курсового введения гроссгемина и гроссмизина (7 дней, 10 мг/кг) и никотиновой кислоты (7 дней, 25 мг/кг) на уровень триацилглицеридов, свободных жирных кислот и общего холестерина в сыворотке крови крыс при экспериментальной острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом ($M \pm m, n = 9$)			
Экспериментальная группа	Триацилглицериды, ммоль/л	Свободные жирные кислоты, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
Крахмальная слизь	0,83 ± 0,07	0,86 ± 0,19	2,08 ± 0,11
Этанол + крахмальная слизь	1,55 ± 0,13*	2,73 ± 0,30*	1,92 ± 0,06
Людартин + этанол	0,97 ± 0,13*	1,00 ± 0,05*	1,62 ± 0,08*
Леукомизин + этанол	0,50 ± 0,15*	1,60 ± 0,11*	1,53 ± 0,09*
Никотиновая кислота + этанол	0,89 ± 0,08*	1,19 ± 0,24*	1,59 ± 0,07*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ для этанола по сравнению с контрольными животными, для лактонов и никотиновой кислоты по сравнению этанолом.

Таблица 2

Влияние курсового введения гроссгемина и гроссмизина (7 дней, 10 мг/кг) и никотиновой кислоты (7 дней, 25 мг/кг) на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и высокой плотности и индекс атерогенности в сыворотке крови крыс при экспериментальной острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом ($M \pm m, n = 9$)				
Экспериментальная группа	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП / холестерин ЛПНП	Индекс атерогенности
Крахмальная слизь	0,25 ± 0,01	0,95 ± 0,07	3,79 ± 0,25	1,19 ± 0,17
Этанол + крахмальная слизь	0,36 ± 0,02*	0,90 ± 0,06	2,56 ± 0,22*	1,22 ± 0,17
Людартин + этанол	0,27 ± 0,02*	0,90 ± 0,06	3,40 ± 0,21*	0,62 ± 0,08*
Леукомизин + этанол	0,30 ± 0,01*	0,88 ± 0,06	2,95 ± 0,26	0,75 ± 0,05*
Никотиновая кислота + этанол	0,30 ± 0,01*	0,94 ± 0,07	3,13 ± 0,23*	0,81 ± 0,21*

холестерина ЛПНП – в 1,4 раза по сравнению с показателями интактных животных, что свидетельствует о развитии острой гиперлипидемии. Повышение уровня холестерина ЛПНП обусловлено интенсивной секрецией печенью их предшественников – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПВП и индекс атерогенности не изменялись (табл. 1, 2).

Курсовое введение сесквитерпеновых лактонов людартина и леукомизина на фоне острой гиперлипидемии сопровождалось снижением в сыворотке крови уровня ТАГ на 37,5 и 67,7% соответственно. Никотиновая кислота уменьшала содержание ТАГ на 42,4% (табл. 1).

Уменьшение уровня СЖК в сыворотке крови лежит в основе гиполипидемического эффекта никотиновой кислоты и обусловлено торможением липолиза в жировой ткани, синтеза ТАГ и ЛПОНП в печени [14, 15]. Людартин, леукомизин и никотиновая кислота снижали повышенный уровень СЖК в сыворотке крови крыс, вызванный этанолом, на 63,4; 41,6 и 56,4% соответственно.

Людартин, леукомизин и никотиновая кислота снижали на 15,8; 20,3 и 17,2% соответственно уровень общего холестерина в сыворотке крови животных.

Терапия людartiном и леукомизином снижала уровень холестерина ЛПНП на 23,8 и 14,8% соответственно, никотиновая кислота – на 15,7%. Оба сесквитерпеновых лактона и никотиновая кислота не изменяли содержания холестерина ЛПВП (табл. 2).

При курсовом введении людартина и никотиновой кислоты отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП статистически значительно увеличивалось на 32,7 и 22,1% соответственно, введение леукомизина вызывало тенденцию к увеличению данного отношения на 15,6%.

Индекс атерогенности под влиянием людартина, леукомизина и никотиновой кислоты становился на 49,3; 38,3 и 33,5% меньше, чем при острой гиперлипидемии у животных, не получавших лактоны и никотиновую кислоту. У крыс холестерин содержится преимущественно в ЛПВП, исследованные препараты и никотиновая кислота не влияли на его содержание.

Заключение

Сесквитерпеновые лактоны гроссгемин и гроссмизин обладают гиполипидемическим действием при острой экспериментальной гиперлипидемии, вызванной введением этанола. Лактоны нормализуют многие показатели липидного обмена, что может быть обусловлено разными биохимическими мишенями для этих молекул. Лактоны, как и никотиновая кислота, при модели острой гиперлипидемии снижают в сыворотке крови содержание триацилглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Гроссгемин и никотиновая кислота также уменьшают уровень свободных жирных кислот.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (№ НШ-4184.2014.7).

Литература

1. *Atherosclerosis* – Diet-induced atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models. Ed. by M.A. Pellizzon. URL: <http://www.researchdiets.com/product-literature>
2. *Van der Laan P.A., Reardon C.A.* The unusual suspects: an overview of the minor leucocyte populations in atherosclerosis // *J. Lipid Res.* 2005. V. 46, № 7. P. 829–838.
3. *Буеверова Е.Л., Дранкина О.М., Иваикин В.Т.* Атерогенная дислипидемия и печень // *Рос. мед. вестн.* 2008. Т. 13, № 1. С. 17–23.
4. *Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Naucler C.* Inflammation and atherosclerosis // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2006. V. 1, № 2. P. 297–329.
5. *Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.* Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* 2001. V. 285, № 12. P. 2486–2497.
6. *Василенко Ю.К., Лисевицкая Л.И., Фролова Л.М., Парфентьева Е.П., Скульте И.В., Василенко А.Ю., Кожарский В.В., Восканян В.Л.* Гиполипидемические свойства тритерпеноидов // *Хим.-фарм. журнал.* 1982. Т. 45, № 5. С. 66–70.
7. *Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N. et al.* Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus L.*): structure requirement and mode of action // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13, № 2. P. 223–228.
8. *Eliza J., Daisy P., Ignacimuthu S., Duraipandiyar V.* Anti-diabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats // *Chem. Biol. Interact.* 2009. V. 182, № 1. P. 67–72.
9. *Kim S.H., Park K.S.* Effects of Panax ginseng extract on lipid metabolism in humans // *Pharmacol. Res.* 2003. V. 48, № 5. P. 511–513.
10. *Hennekens C.H.* Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease // *Clin. Cardiol.* 2001. V. 24, № 7. P. 2–5.
11. *Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Курпьянов А.Н.* Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата: Наука, 1987. 240 с.
12. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. 1 / под ред. А.И. Мироннова. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.
13. *Sapronov N.S., Khnychenko L.K., Okunevich I.V., Gavrovskaya L.K.* Potential antiatherosclerotic drugs: novel N-substituted taurinamide derivatives // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. V. 583. P. 515–521.
14. *Bodor E.T., Offermanns S.* Nicotinic acid: an old drug with a promising future // *Br. J. Pharmacol.* 2008. V. 153, № 1. P. 68–75.
15. *Ren N., Kaplan R., Hernandez M. et al.* Phenolic acids suppress adipocyte lipolysis via activation of the nicotinic acid receptor GRP109A (HM74a/PUMA-G) // *J. Lipid Res.* 2011. V. 50, № 5. P. 908–914.

Поступила в редакцию 20.06.2015 г.

Утверждена к печати 02.07.2015 г.

Ратькин Александр Валентинович (✉) – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Кайдаш Ольга Александровна – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Венгеровский Александр Исаакович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Адекенов Сергазы Мынжасарович – д-р хим. наук, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Чучалин Владимир Сергеевич – д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Ратькин Александр Валентинович**, тел.: 8-903-915-3991, 8 (3822) 42-09-50; e-mail: midodiclo@gmail.com

EFFECTS OF LUDARTIN AND LEUKOMISIN ON THE ACUTE HYPERLIPIDEMIA MODEL INDUCED BY ETHANOL

Ratkin A.V.¹, Kaidash O.A.¹, Ivanov V.V.¹, Vengerovsky A.I.¹, Adekenov S.M.², Chuchalin V.S.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² International Scientific-Industrial Holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan

ABSTRACT

Objective: study sesquiterpene lactones ludartin and leukomisin lipid-lowering properties on the model of acute hyperlipidemia induced by ethanol in rats.

Material and methods. Rats during 7 days injected into the stomach ludartin and leukomisin in a dose 10 mg/kg or reference drug nicotinic acid in a dose 25 mg/kg. Hyperlipidemia caused by single introduction of ethanol into the stomach in a dose 5 g/kg. In blood serum of tail vein measured the triacylglycerols, total cholesterol, high density and low density lipoproteins cholesterol, also the level of free fatty acids. Calculated the ratio of high density lipoproteins cholesterol to the amount of low density lipoproteins cholesterol and the index of atherogenicity.

Results. A single dose of ethanol increased serum level of triacylglycerols in 1.9 times, free fatty acids – in 3.2 times, low density lipoproteins – on 44% in comparison with the intact animals indices. It shows the development of acute hyperlipidemia. Serum total cholesterol, high density lipoproteins cholesterol and the index of atherogenicity were not changed. Course introduction of sesquiterpene lactones ludartin and leukomisin against the background of acute hyperlipidemia was accompanied by a decrease in the serum of triacylglycerols levels respectively by 37.5% and 49.5%. Nicotinic acid lowered the content of triacylglycerols by 42.4%. Ludartin, leukomisin and nicotinic acid reduced the increased level of free fatty acids in the blood serum by 63.4%, 41.6% and 67.9%. Ludartin, leukomisin and nicotinic acid decreased by 15.8%, 20.3% and 17.2% of total cholesterol in the blood serum. In acute hyperlipidemia ludartin and leukomisin reduced low density lipoproteins cholesterol by 23.8% and 14.8%, respectively, nicotinic acid – by 15.7%. Both of sesquiterpene lactone and nicotinic acid did not modify the content of high density lipoproteins cholesterol. When introduction ludartin and nicotinic acid ratio of high density lipoproteins cholesterol to the amount of low density lipoproteins cholesterol significantly increased by 32.7% and 22.1% respectively.

Conclusion. Sesquiterpene lactones ludartin and leukomisin posses hypolipidemic effect in acute experimental hyperlipidemia caused by the ethanol introduction. Lactones normalize many indices of lipid metabolism, which can be caused by different biochemical targets of these molecules. Lactones, as nicotinic acid, in the model of acute hyperlipidemia decrease in blood serum triacylglycerols, total cholesterol, and low density lipoproteins cholesterol content.

KEY WORDS: experimental hyperlipidemia, ethanol, ludartin, leukomisin, nicotinic acid, lipolysis.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 54–59

References

1. *Atherosclerosis – Diet-Induce atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models.* Ed. by M.A. Pellizzon. URL: <http://www.researchdiets.com/product-literature>
2. Vander Laan P.A., Reardon C.A. The unusual suspects: an overview of the minor leucocyte populations in atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, 2005, vol. 46, no. 7, pp. 829–838.
3. Bueverova Ye.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Aterogennaya dislipidemiya i pechen' [Atherogenous dyslipidemia and liver]. *Rossiyskie medicinskie vesti – The Russian Medical Vesti*, 2008, vol. 13, no. 1, pp. 17–23 (in Russian).
4. Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2006, vol. 1, no. 2, pp. 297–329.
5. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, vol. 285, no. 12, pp. 2486–2497.
6. Vasilenko Yu.K., Lisevitskaya L.I., Frolova L.M., Parfentjeva E.P., Skulte I.V., Vasilenko A.Yu., Kozharsky V.V., Voskanyan V.L. *Chem.-Farm. J.*, 1982, vol. 45, no. 5, pp. 66–70 (in Russian).

7. Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N. et al. Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, vol. 13, no. 2, pp. 223–228.
8. Eliza J., Daisy P., Ignacimuthu S., Duraipandiyar V. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2009, vol. 182, no. 1, pp. 67–72.
9. Kim S.H., Park K.S. Effects of *Panax ginseng* extract on lipid metabolism in humans. *Pharmacol. Res.*, 2003, vol. 48, no. 5, pp. 511–513.
10. Hennekens C.H. Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease. *Clin. Cardiol.*, 2001, vol. 24, no. 7, pp. 2–5.
11. Kagarlitskiy A.D., Adekenov S.M., Kupriyanov A.N. *Seskviterpenovye laktony rasteniy Central'nogo Kazakhstana* [Sesquiterpene lactones of plants in Central Kazakhstan]. Alma-Ata, Nauka Publ., 1987. 240 p. (in Russian).
12. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1.* Ed. by A.I. Mironov [Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Part 1]. Moscow, Grif and Co Publ., 2013. 944 p. (in Russian).
13. Saponov N.S., Khnychenko L.K., Okunevich I.V., Gavrovskaya L.K. Potential antiatherosclerotic drugs: novel N-substituted taurinamide derivatives. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2006, vol. 583, pp. 515–521.
14. Bodor E.T., Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 153, no. 1, pp. 68–75.
15. Ren N., Kaplan R., Hernandez M. et al. Phenolic acids suppress adipocyte lipolysis via activation of the nicotinic acid receptor GRP109A (HM74a/PUMA-G). *J. Lipid Res.*, 2011, vol. 50, no. 5, pp. 908–914.

Ratkin Aleksandr V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kaidash Olga A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanov Vladimir V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vengerovskiy Aleksandr I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Adekenov Sergazy M., International Scientific-Industrial Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan.

Chuchalin Vladimir S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Ratkin Aleksandr V.**, Ph.: +7-903-915-3991, +7 (3822) 42-09-50; e-mail: midodiclo@gmail.com