

УДК 616.153.915-008.61-022.913-085:615.615.272.4

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕУКОМИЗИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭТАНОЛОМ

Роднова Е.А.¹, Иванов В.В.¹, Ледюкова С.И.¹, Чучалин В.С.¹, Ратькин А.В.¹, Рахимова Б.Б.², Хабаров И.А.², Адекенов С.М.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Леукомизин на модели острой гиперлипидемии у крыс, индуцированной введением этанола, снижает уровень свободных жирных кислот и триацилглицеролов в сыворотке крови, а также содержание триацилглицеролов в печени экспериментальных животных. Введение сесквитерпеноида леукомизина повышает активность ферментов антиперекисной защиты – глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, уровень общего и восстановленного глутатиона, что препятствует активации перекисного окисления липидов в печени, вызванной этанолом. Гиполипидемический эффект леукомизина при индуцированной гиперлипидемии может быть обусловлен ингибирующим влиянием на липолиз в жировой ткани, как это наблюдается при применении никотиновой кислоты. Наряду с этим леукомизин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное активацией ферментов антиперекисной защиты и увеличением редокс-потенциала системы глутатиона в печени крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперлипидемия, этанол, леукомизин, никотиновая кислота, липолиз, антиперекисная защита.

Введение

Гиперлипидемия (гипертриацилглицеролемиа, гиперхолестеролемиа или их сочетание) является одним из факторов риска развития неалкогольной жировой болезни печени, при которой наблюдается нарушение в липидном спектре, что обуславливает высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Современная липидоснижающая терапия использует широкий спектр лекарственных препаратов (статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, препараты никотиновой кислоты, секвестранты желчных кислот и др.). Эти препараты широко применяются для коррекции гиперлипидемии, а также в целях первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза [11]. Тем не менее клиническая значимость всех биохимических эффектов гиполипидемических препаратов до конца не ясна [21].

Наряду с широко применяемыми лекарственными препаратами в последнее время внимание исследова-

телей привлекают вещества природного происхождения, обладающие гиполипидемическим действием, и в первую очередь вещества терпеноидной структуры [14]. Гиполипидемический эффект показан для сесквитерпеновых лактонов артишока (*Cynara scolymus* L.) – цинаропикрина, агуерина В и гроссгемина [8], терпеноида имбиря (*Costus speciosus* Koen ex. Retz) – ванилосмина [9], а также для экстракта женьшеня [15], содержащего сесквитерпены. Механизм гиполипидемического действия сесквитерпеновых γ -лактонов, вероятно, связан с наличием лактонного кольца, которое также имеется и в молекулах статинов [13].

Сесквитерпеновый лактон гваянового типа леукомизин, выделенный из полыни беловойтой (*Artemisia leucodes* Schrenk), снижает уровень триацилглицеролов (ТАГ) и холестерина в крови крыс при алиментарной гиперлипидемии, однако механизм этого фармакологического эффекта в настоящее время остается неизвестным [3].

Цель исследования – изучить механизмы гиполипидемических свойств леукомизина на модели острой

✉ Иванов Владимир Владимирович, тел. 8-909-536-2253; e-mail: ivanovvv.1953@qip.ru

экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной этанолом у крыс.

Материал и методы

Гиперлипидемию индуцировали однократным введением этанола в дозе 5 г абсолютного этанола на 1 кг массы тела животного в виде 40%-го раствора [6]. Леукомизин вводили крысам по 10 мг/кг массы тела в течение 10 дней. В качестве препарата сравнения была использована никотиновая кислота в дозе 25 мг/кг массы тела (ЛСР-000778/08) в течение 10 дней. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество воды очищенной. На 11-е сут эксперимента животным вводили этанол и через 10 ч после введения этилового спирта животных выводили из эксперимента СО₂-асфиксией. До введения этанола животные голодали в течение 8 ч при свободном доступе к воде.

В сыворотке крови определяли уровень свободных жирных кислот (СЖК) и ТАГ ферментативными методами с помощью наборов Chronolab AG (Швейцария). В гомогенатах печени крыс оценивали уровень общего, окисленного и восстановленного глутатиона по методу М.Е. Anderson [7] и активность ферментов антиперекисной защиты – глутатионпероксидазы [16] и глутатионредуктазы [20]. Из печени по методу J. Folch [12] экстрагировали липиды, в которых оценивали уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов [2] и содержание ТАГ ферментативным методом [22].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с вычислением среднего арифметического значения *M* и его стандартной ошибки *m*.

Результаты и обсуждение

В результате экспериментов было установлено, что однократное введение этилового спирта в дозе, эквивалентной 5 г абсолютного этанола на 1 кг массы тела животного, приводило к повышению в сыворотке крови экспериментальных животных уровня свободных жирных кислот на 118% ($p < 0,01$) и триацилглицеролов на 251% ($p < 0,01$) относительно соответствующих показателей животных, не подвергавшихся воздействию этанола. Это свидетельствует о развитии острой гиперлипидемии, вызванной введением этилового спирта. Известно, что этанол стимулирует выработку адреналина надпочечниками и приводит к резкой стимуляции липолиза, повышению уровня СЖК в крови, усилению синтеза ТАГ в печени и развитию гипертриацилглицеролемии [19].

Вследствие повышенного уровня СЖК в крови при острой интоксикации этанолом в гепатоцитах крыс происходит усиление синтеза ТАГ, о чем свидетельствует увеличение их уровня в печени на 168% ($p < 0,01$) относительно значения этого показателя в контрольной группе животных (табл. 1).

Известно, что токсическое действие алкоголя на печень связано с активацией свободно-радикального окисления липидов, белков и ДНК [17]. В печени экспериментальных животных, получавших этанол, отмечена существенная стимуляция ПОЛ, о чем свидетельствует увеличение на 56% ($p < 0,01$) содержания первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов. Важную роль в системе антиперекисной защиты в печени играет система глутатиона [4]. Установлено, что в печени существенно снижается уровень общего и восстановленного глутатиона на 64 и 66% ($p < 0,01$) соответственно (табл. 2). При этом меняется отношение уровня восстановленного глутатиона к окисленному с 13,1 до 8,2 (табл. 2), что свидетельствует о снижении восстановительной способности системы глутатиона.

Таблица 1

Влияние курсового введения леукомизина (10 сут, 10 мг/кг) и никотиновой кислоты (10 сут, 25 мг/кг) на уровень свободных жирных кислот и триацилглицеролов в сыворотке крови, а также содержание триацилглицеролов и диеновых конъюгатов в печени крыс при экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной этанолом ($M \pm m$, $n = 6$)				
Показатель	I Контроль	II Этанол 5 г/кг массы тела (м. т.)	III Леукомизин 10 мг/кг м. т. + этанол 5 г/кг м. т.	IV Никотиновая кислота 25 мг/кг м. т. + этанол 5 г/кг м. т.
Концентрация СЖК в сыворотке крови, ммоль	0,563 ± 0,046	1,230 ± 0,104 $p_{II-I} < 0,01$	0,605 ± 0,080 $p_{III-I} > 0,05$ $p_{III-II} < 0,01$	0,502 ± 0,047 $p_{IV-I} > 0,05$ $p_{IV-II} < 0,01$
Содержание ТАГ в сыворотке крови, ммоль	0,66 ± 0,07	2,32 ± 0,23 $p_{II-I} < 0,01$	1,37 ± 0,09 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-II} < 0,01$	1,14 ± 0,11 $p_{IV-I} < 0,05$ $p_{IV-II} < 0,01$
Уровень ТАГ в печени, мг/г	4,35 ± 0,53	11,66 ± 1,56 $p_{II-I} < 0,01$	6,70 ± 0,33 $p_{III-I} < 0,05$ $p_{III-II} < 0,01$	6,20 ± 0,43 $p_{IV-I} < 0,05$ $p_{IV-II} < 0,01$

Диеновые конъюгаты, ОД ₂₃₃ /г	1,13 ± 0,13	1,76 ± 0,08 $p_{II-I} < 0,01$ ()	1,77 ± 0,10 $p_{II-I} > 0,05$ $p_{III-II} < 0,01$	1,32 ± 0,09 $p_{III-I} < 0,05$ $p_{III-II} > 0,05$
--	-------------	-------------------------------------	---	--

Т а б л и ц а 2

Влияние курсового введения леукомизина (10 мг/кг, 10 сут) и никотиновой кислоты (25 мг/кг, 10 сут) на содержание общего, восстановленного, окисленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в печени крыс при экспериментальной гиперлипидемии, индуцированной этанолом ($M \pm m, n = 6$)

Показатель	I Контроль	II Этанол 5 г/кг м. т.	III Леукомизин 10 мг/кг м. т. + этанол 5 г/кг м. т.	IV Никотиновая кислота 25 мг/кг м. т. + этанол 5 г/кг м. т.
GSH + GSSG, мкмоль/г	6,92 ± 0,80	2,46 ± 0,28 $p_{II-I} < 0,01$	4,62 ± 0,15 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-II} < 0,01$	3,54 ± 0,14 $p_{IV-I} < 0,01$ $p_{IV-II} < 0,05$
GSH, мкмоль/г	6,45 ± 0,79	2,19 ± 0,27 $p_{II-I} < 0,01$	4,48 ± 0,16 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-II} < 0,01$	3,33 ± 0,14 $p_{IV-I} < 0,01$ $p_{IV-II} < 0,01$
GSSG, мкмоль/г	0,47 ± 0,04	0,27 ± 0,01 $p_{II-I} < 0,01$	0,14 ± 0,02 $p_{III-I} < 0,01$ $p_{III-II} < 0,01$	0,22 ± 0,02 $p_{IV-I} < 0,01$ $p_{IV-II} = 0,11$
GSH/GSSG	13,1	8,2	36,6	15,7
Активность глутатионпероксидазы, мкмоль НАДФН ₂ / мин · мг белка	0,458 ± 0,017	0,362 ± 0,007 $p_{II-I} < 0,05$	0,467 ± 0,040 $p_{III-I} > 0,05$ $p_{III-II} < 0,01$	0,443 ± 0,011 $p_{IV-I} > 0,05$ $p_{IV-II} < 0,01$
Активность глутатионредуктазы, нмоль GSSG/мин · мг белка	53,4 ± 1,2	33,6 ± 3,3 $p_{II-I} < 0,01$	58,6 ± 4,1 $p_{III-I} > 0,05$ $p_{III-II} < 0,01$	44,4 ± 1,9 $p_{IV-I} < 0,05$ $p_{IV-II} < 0,05$

П р и м е ч а н и е. GSH + GSSG – общий глутатион; GSH – восстановленный глутатион; GSSG – окисленный глутатион.

Уменьшение уровня восстановленного глутатиона в печени может быть связано, с одной стороны, с его расходом в реакциях детоксикации, а с другой стороны, с обнаруженной более низкой активностью глутатионредуктазы на 30% ($p < 0,01$). Об изменении антиоксидантного потенциала печени свидетельствует также ингибирование активности глутатионпероксидазы (–20%, $p < 0,05$) (табл. 2).

Курсовое введение крысам леукомизина в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 10 сут частично предотвращает острую гиперлипидемию, вызванную этанолом. В сыворотке крови уровень свободных жирных кислот достоверно снижается (на 51%) и триацилглицеролов на 40% относительно данных показателей у животных с индуцированной этанолом гиперлипидемией. При этом уровень СЖК в крови крыс, получавших сесквитерпеноид, достоверно не отличается от соответствующего показателя контрольной группы. Это может быть обусловлено способностью леукомизина ингибировать стимулированный под действием этанола липолиз в жировой ткани.

В печени экспериментальных животных, предварительно получавших леукомизин, наблюдалась нормализация уровня ТАГ относительно этого показателя у крыс, которым вводили только этиловый спирт, на 43% ($p < 0,01$), однако уровень ТАГ оставался достоверно выше показателя контрольной группы.

Курсовое применение леукомизина ингибировало активацию ПОЛ, вызванную введением этилового спирта. Содержание первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов – в печени снижалось на 43% ($p < 0,05$) относительно показателя у животных, получавших воду очищенную (см. табл. 1). Ингибирование свободно-радикального окисления может быть обусловлено способностью леукомизина препятствовать снижению активности глутатионзависимых ферментов антиперекисной защиты в печени при получении животными алкоголя. Активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы при применении леукомизина на фоне индуцированной этанолом гиперлипидемии статистически достоверно не отличалась от аналогичных показателей контрольной группы (табл. 2).

Сесквитерпеноид на фоне индуцированной гиперлипидемии способствовал нормализации уровня общего и восстановленного глутатиона и снижению концентрации окисленного глутатиона в печени крыс (табл. 2). При этом значительно возрастало отношение количества восстановленного глутатиона к окисленному ($GSH/GSSG = 36,6$), что свидетельствует об увеличении редокс-потенциала системы при использовании леукомизина на фоне окислительного стресса, вызванного этанолом. Это действие может быть обусловлено антирадикальной активностью леукомизина, связанной с его способностью взаимодействовать с основным инициатором перекисного окисления – гид-

роксильным радикалом [1]. Не исключена способность сесквитерпенового лактона ингибировать ПОЛ в печени за счет стабилизации мембран гепатоцитов, поскольку для веществ терпеноидной природы обнаружено мембраностабилизирующее действие [5].

Курсовое введение препарата сравнения (никотиновой кислоты) в дозе 25 мг/кг массы тела в течение 10 сут при индуцированной этанолом гиперлипидемии оказывало выраженное гиполипидемическое действие, снижая в сыворотке крови уровень свободных жирных кислот и триацилглицеролов на 59 и 51% соответственно (см. табл. 1). Уменьшение уровня СЖК в сыворотке крови лежит в основе гиполипидемического эффекта никотиновой кислоты и обусловлено главным образом ингибированием липолиза в жировой ткани [10, 18]. Курсовое введение никотиновой кислоты, сопровождающееся уменьшением интенсивности липолиза в жировой ткани, индуцированного этиловым спиртом, способствовало снижению количества ТАГ в печени на 47% относительно показателя у крыс, получавших этанол ($p < 0,01$), при сохранении его величины статистически значимо выше показателя контрольной группы (см. табл. 1).

В то же время введение никотиновой кислоты на фоне экспериментальной гиперлипидемии не оказывало существенного влияния на интенсивность ПОЛ в печени крыс, о чем свидетельствует повышенный уровень диеновых конъюгатов (см. табл. 1). При этом никотиновая кислота оказывала менее выраженное влияние на глутатионзависимую систему антиперекисной защиты. Активность глутатионредуктазы увеличивалась на 18% ($p = 0,05$) и глутатионпероксидазы на 21% ($p < 0,01$) относительно активности ферментов в печени крыс с индуцированной гиперлипидемией (см. табл. 2). На фоне индуцированной гиперлипидемии препарат сравнения достоверно увеличивал уровень общего и восстановленного глутатиона на 44 и 52% соответственно (табл. 2). При этом отношение восстановленного глутатиона к окисленному возрастало и значимо не отличалось от аналогичного отношения у животных, которым не вводили этанол (см. табл. 2).

Таким образом, леукомизин обладает гиполипидемическим действием, уменьшая уровень ТАГ в сыворотке крови и печени животных с острой экспериментальной гиперлипидемией, вызванной введением этанола. Гиполипидемический эффект в определенной мере обусловлен его способностью ингибировать липолиз в жировой ткани, индуцированный этанолом, о чем свидетельствует падение уровня СЖК в сыворотке крови. При этом введение леукомизина животным препятствует индуцированной этанолом активации ПОЛ в печени. Ингибирование ПОЛ при введении

леукомизина обусловлено увеличением активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, а также повышением редокс-потенциала системы глутатиона.

Выводы

1. На модели острой экспериментальной гиперлипидемии у крыс, индуцированной введением этилового спирта, леукомизин оказывает гиполипидемическое действие.

2. Гиполипидемический эффект леукомизина на фоне индуцированной гиперлипидемии может быть обусловлен его ингибирующим влиянием на липолиз в жировой ткани, а также антиоксидантным действием, обусловленным активацией ферментов антиперекисной защиты и увеличением редокс-потенциала системы глутатиона в печени крыс.

Литература

1. Аксартов Р.М., Жанайдарова Г.У., Гуляев А.Е., Адекенов С.М. Гиполипидемическое действие сесквитерпенового лактона леукомизина // Астана медициналык журналы. 2004. № 4. С. 109–113.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.К. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 226 с.
3. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона: синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55, вып. 3. С. 255–277.
4. Панфилова Т.В., Штиль А.А., Фролов Б.А. Тримерпеноид милиацин снижает индуцируемое стрессом ПОЛ // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 6. С. 633–635.
5. Роднова Е.А., Иванов В.В., Чучалин В.С. и др. Взаимодействие оксима пиностробина и леукомизина с активными формами кислорода в модельных системах // Бюл. сиб. медицины. 2011. Т. 10, № 5. С. 95–100.
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
7. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples // Methods Enzymol. 1985. V. 113. P. 548–555.
8. Bodor E.T., Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future // Br. J. Pharmacol. 2008. V. 153, № 1. P. 68–75.
9. Eliza J., Daisy P., Ignacimuthu S., Duraipandian V. Antidiabetic 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.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. V. 285. P. 2486–2497.
11. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. V. 226, № 1. P. 497–509.
12. 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.

13. 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.
14. Little C. O'Brien P.J. An intracellular GSH-peroxidase with a lipid peroxide substrate // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1968. V. 31. P. 145–150.
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. of lipid research.* 2011. V. 50, № 5. P. 908–914.
16. Sapronov N.S., Khmychenko 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.
17. 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.
18. Smathers R.L., Galligan J.J., Stewart B.J. et al. Overview of lipid peroxidation products and hepatic protein modification in alcoholic liver disease // *Chem Biol Interact.* 2011. V. 192, № 1–2. P. 107–112.
19. Smith I.K., Vierheller T.L., Thorne C.A. Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) // *Anal. Biochem.* 1988. V. 175, № 2. P. 408–413.
20. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Statins and blood coagulation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. V. 25. P. 287–294.
21. Van Veldhoven P.P., Swinnen J.V., Esquent M., Verhoeven G. Lipase-based quantitation of triacylglycerols in cellular lipid extracts: requirement for presence of detergent and prior separation by thin-layer chromatography // *Lipids.* 1997. V. 32, № 12. P. 1297–1300.
22. Vasilenko Iu.K., Lisevitskaia L.I., Frolova L.M. et al. Hypolipidemic properties of triterpenoids // *Farmakol. Toksikol.* 1982. V. 45, № 5. P. 66–70.

Поступила в редакцию 21.11.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

Роднова Е.А. – аспирант кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

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

Ледюкова С.И. – студентка 5-го курса фармацевтического факультета СибГМУ (г. Томск).

Чучалин В.С. – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Раткин А.В. – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Рахимова Б.Б. – канд. хим. наук, доцент, докторант PhD АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Хабаров И.А. – канд. фарм. наук, науч. сотрудник лаборатории технологии фитопрепаратов АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Адекенев С.М. – д-р хим. наук, профессор, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

✉ **Иванов Владимир Владимирович**, тел. 8-909-536-2253; e-mail: ivanovvv.1953@qip.ru

HYPOLIPIDEMIC EFFECT LEUCOMISINE MODEL OF ACUTE HYPERLIPIDEMIA INDUCED BY ETHANOL

Rodnova Ye.A.¹, Ivanov V.V.¹, Ledyukova S.I.¹, Chuchalin V.S.¹, Ratkin A.V.¹, Rakhimova B.B.², Khabarov I.A.², Adekenov S.M.²

¹ *Siberian Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *International scientific-industrial holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan*

ABSTRACT

Leucomisine model of acute hyperlipidemia in rats induced by administration of ethanol reduces the levels of free fatty acids and triacylglycerols in serum and the content of triacylglycerols in the liver of experimental animals. Introduction sesquiterpenoid leucomisine increases the activity of enzymes antiperoxidant protection – glutathione peroxidase and glutathione reductase and the level of total and reduced glutathione, which prevents the activation of lipid peroxidation in the liver caused by ethanol. Lipid-lowering effect induced by the hyperlipidemia leucomisine when, like nicotinic acid, may be due to an inhibitory effect on lipolysis in adipose tissue. Along with this leucomisine has an antioxidant effect due to the activation

of enzymes antiperoxidant protect and increase the redox potential of glutathione in the liver of rats.

KEY WORDS: hyperlipidemia, ethanol, leucomisine, nicotinic acid, lipolysis, antiperoxidant protection.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 43–48

References

1. Aksartov R.M., Zhanajdarova G.U., Guljaev A.E., Adekenov S.M. Hypolipidemic effect sesquiterpene lactone leucomisine. *Medical Journal of Astana*, 2004, no. 4, pp. 109–113 (in Russian).
2. Vladimirov Ju.A., Archakov A.K. *Lipid peroxidation in biological membranes*. Moscow: Nauka Publ., 1972. 226 p. (in Russian).
3. Kulinskij V.I., Kolesnichenko L.S. Glutathione system synthesis, transport, glutathione transferase, glutathione peroxidase. *Biomedical Chemistry*, 2009. vol. 55, no. 3, pp. 255–277 (in Russian).
4. Panfilova T.V., Shtil' A.A., Frolov B.A. Triterpenoid miliatsin reduces stress-induced oxidation of lipid peroxidation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2006. vol. 141, no. 6, pp. 633–635 (in Russian).
5. Rodnova E.A. Ivanov V.V. Chuchalin V.S. Melenteva A.N. Arystan L.I. Shulgau Z.T. Adekenov S.M. Interaction oxime pinostrobin and leukomizin with reactive oxygen species in model systems. *Bulletin of Siberian medicine*, 2011, vol. 10, no. 5, pp. 95–100.
6. *Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents*. Moscow: Medicina Publ., 2005. 832 p.
7. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol.*, 1985, vol. 113, pp. 548–555.
8. Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, vol. 285. pp. 2486–2497.
12. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J. Biol. Chem.*, 1957, vol. 226, no. 1, pp. 497–509.
13. 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.
14. Vasilenko Iu.K., Lisevitskaia L.I., Frolova L.M. Hypolipidemic properties of triterpenoids. *Farmakol. Toksikol.*, 1982, vol. 45, no. 5, pp. 66–70.
15. 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.
16. Little C., O'Brien P.J. An intracellular GSH-peroxidase with a lipid peroxide substrate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1968, vol. 31, pp. 145–150.
17. Smathers R.L., Galligan J.J., Stewart B.J. Overview of lipid peroxidation products and hepatic protein modification in alcoholic liver disease. *Chem Biol Interact.*, 2011, vol. 192, no. 1–2, pp. 107–112.
18. Ren N., Kaplan R., Hernandez M. Phenolic acids suppress adipocyte lypolysis via activation of the nicotinic acid receptor GRP109A (HM74a/PUMA-G). *Journals of lipid research.*, 2011, vol. 50, no. 5, pp. 908–914.
19. Saproinov 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.
20. Smith I.K., Vierheller T.L., Thorne C.A. Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). *Anal. Biochem.*, 1988, vol. 175, no. 2, pp. 408–413.
21. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2005, vol. 25, pp. 287–294.
22. Van Veldhoven P.P., Swinnen J.V., Esquent M, Verhoeven G. Lipase-based quantitation of triacylglycerols in cellular lipid extracts: requirement for presence of detergent and prior separation by thin-layer chromatography. *Lipids.*, 1997, vol. 32, no. 12, pp. 1297–1300.

Rodnova Ye.A., Department of Pharmaceutical Technology Siberian Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanov V.V. (✉), Biochemistry and Molecular Biology, Siberian Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ledyukova S.I., 5th year student of the Faculty of Pharmacy Siberian Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Chuchalin V.S., Department of Pharmaceutical Technology Siberian Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ratkin A.V., Pharmaceutical Technology Siberian Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Rakhimov B.B., "International scientific-industrial holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan.

Khabarov I.A., "International scientific-industrial holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan.

Adekenov S.M., "International Research and Production Holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan.

✉ **Ivanov Vladimir V.**, Phone: +7-909-536-2253; e-mail: ivanovvv.1953@qip.ru