

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ**

О.А. Кайдаш, Ю.А. Пфаргер

Научный руководитель: профессор, д.м.н. А.И. Венгеровский

Сибирский государственный медицинский университет,

Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: kaidash_2011@mail.ru

MOLECULAR TARGETS OF HYPOLIPIDEMIC ACTION OF SESQUITERPENE LACTONES

O.A. Kaidash, Yu.A. Pfarger

Scientific Supervisor: Prof., PhD A.I. Vengerovskii

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk, Moskovskii tract, 2, 634050

E-mail: kaidash_2011@mail.ru

Abstract. Experiments on rats with hyperlipidemia model induced by cholesterol-rich diet during 4 weeks showed that the daily treatment with sesquiterpene lactone grossgemin and ludartin in doses 10 mg/kg for a period of 14 days led to decrease hypertriglyceridemia, fat acids, common cholesterol and low density lipoproteins cholesterol serum content. Grossgemin and ludartin in the liver increase the expression of mRNA genes that code acyl-Co A: cholesterol acyltransferase, cholesterol-7 α -hydroxylase, carnitin-palmytoyltransferases 1 and 2. Grossgemin increase the expression of mRNA gene 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase.

Введение. Многочисленные международные исследования убедительно доказали, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний напрямую зависит от степени дислипидемии [1]. Сесквитерпеновые лактоны представляют собой самую обширную группу терпеноидов и обладают различными видами фармакологической активности. Гроссгемин оказывает гиполипидемическое действие у крыс на модели гиперлипидемии, вызванной оливковым маслом, этанолом и тритоном WR 1339. Сесквитерпеновый лактон арглабин на модели острой гиперлипидемии, вызванной этанолом, снижает в сыворотке крови крыс содержание ТГ, ХС, ХС-ЛНП, свободных жирных кислот (ЖК) и индекса атерогенности [2]. Цель настоящего исследования — изучение механизмов гиполипидемического действия сесквитерпенового лактона гроссгемина и людартина на модели хронической гиперлипидемии, вызванной диетой, обогащенной ХС.

Материалы и методы исследования. Гроссгемин (3-оксо-8-гидрокси-1,5,7 α ,4,8 β (H)-гвай-10(14),11(13)-диен-12,6-олида) и людартин (3,4 α -эпокси-5,7 α (H),6 β (H)-гвай-1(10),11(13)-диен-12,6-олида) – сесквитерпеновые лактоны гваянового типа, выделенные в АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Количественное содержание лактонов в исследуемых препаратах составляет не менее 98%. Эксперименты выполнены на 40 белых крысах самцах линии Wistar первой конвенциональной категории массой 280 – 320 г, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга» Томского НИМЦ (Томск). Животные в течение 4 недель получали атерогенную диету (животные жиры с содержанием 2,5 % ХС, 0,5 % холевой кислоты, 0,1 % 2-тиоурацила, 545 ккал/ 100 г). Крысы с уровнем общего ХС 7 – 10 ммоль/л продолжали получать атерогенную диету еще 2 недели. В течение этого времени им вводили в желудок в суспензии в 0,5 % крахмальной слизи гроссгемин, людартин или препарат

сравнения розувастатин кальция (Sigma, США) в эффективных дозах 10 мг/кг. Контрольные животные с гиперлипидемией получали только крахмальную слизь, интактные животные — стандартную лабораторную диету «ПроКорм» (БиоПро, Россия) и крахмальную слизь. Крыс после голодания на протяжении 12 ч умерщвляли асфиксией в атмосфере углекислого газа. В сыворотке крови определяли содержание ТГ, ЖК, общего ХС, ХС-ЛНП и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Экспрессию мРНК генов редуктазы ГМГ-КоА А (*Hmgcr*), ацилКо А: холестерин ацилтрансферазы (*Soat1*), холестерин-7 α -гидроксилазы (*Cyp7a1*), карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (*Cpt1a*), карнитин-пальмитоилтрансферазы 2 (*Cpt2*), рецептора ЛНП (*Ldlr*) определяли методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени, как описано [3]. Результаты обрабатывали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты. В сыворотке крови животных, получавших в течение 4 недель атерогенную диету, увеличивалось содержание ТГ, ЖК, ХС ЛВП в 1,4 – 2,5 раза, общего ХС и ХС ЛНП — в 5,2 – 5,8 раза ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние гроссгемина (10 мг/кг), людартина (10 мг/кг) и розувастатина (10 мг/кг) при введении внутрь 1 раз в сутки в течение 14 дней на содержание триглицеридов, жирных кислот, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности в сыворотке крови при экспериментальной гиперлипидемии, вызванной у крыс атерогенной диетой ($X \pm m$, $n = 8$)

Экспериментальные группы	Триглицериды, ммоль/л	Жирные кислоты, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛНП, ммоль/л	Холестерин ЛВП, ммоль/л
Интактные животные	0,90 \pm 0,13	0,89 \pm 0,06	1,62 \pm 0,25	0,20 \pm 0,10	0,76 \pm 0,07
Модель гиперлипидемии	1,36 \pm 0,13 ¹	1,21 \pm 0,04 ¹	8,49 \pm 1,39 ¹	1,17 \pm 0,17 ¹	1,91 \pm 0,22 ¹
Гиперлипидемия + гроссгемин	0,79 \pm 0,05 ²	0,65 \pm 0,05 ²	3,94 \pm 0,55 ²	0,41 \pm 0,11 ²	1,29 \pm 0,15 ²
Гиперлипидемия + людартин	0,47 \pm 0,05 ²	0,77 \pm 0,06 ²	3,83 \pm 0,44 ²	0,73 \pm 0,08 ²	1,43 \pm 0,18
Гиперлипидемия + розувастатин	0,70 \pm 0,13 ²	0,75 \pm 0,07 ²	3,37 \pm 0,40 ²	0,43 \pm 0,04 ²	1,40 \pm 0,14 ²

Примечание к табл. 1: $p < 0,05$ по сравнению с показателем: ¹ интактных животных, ² при модели гиперлипидемии

При курсовом введении гроссгемина и людартина в дозе 10 мг/кг животным, получавшим атерогенную диету, в сыворотке крови уровень ТГ снижался в 1,7–2,9 раза, ЖК – в 1,6–1,9 раза, общего ХС – в 2–2,3 раза ($p < 0,05$). Количество ХС-ЛНП гроссгемин и людартин снижали в равной степени. При терапии гроссгемином содержание ХС-ЛВП уменьшалось в 1,5 раза, людартин достоверно не изменял данный показатель. (таблица 1).

На фоне атерогенной диеты в печени экспериментальных животных гроссгемин значительно повышал экспрессию гена холестерин-7 α -гидроксилазы, что увеличивает синтез желчных кислот из ХС и выведение его с желчью. Кроме того, при приеме гроссгемина увеличивалась экспрессия мРНК гена карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 и уменьшалась экспрессия гена ацилКоА: холестерин ацилтрансферазы. Экспрессия ГМГ-КоАредуктазы при введении гроссгемина увеличивалась (рис. 1А).

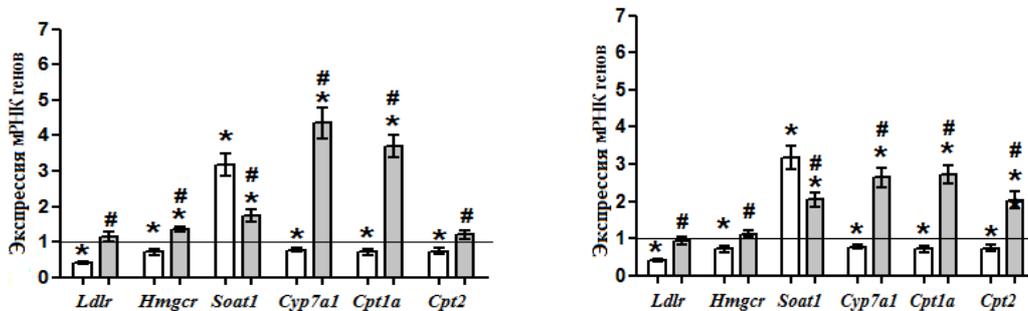


Рис. 1. Влияние гроссгемина (А) и людартина (Б) на экспрессию мРНК генов метаболизма липидов в печени крыс при атерогенной диете

Примечание: □ – атерогенная диета; ■ – атерогенная диета + гроссгемин (А) или людартин (Б). * – статистическая значимость по сравнению с контролем, $p < 0,05$; # – статистическая значимость по сравнению с атерогенной диетой, $p < 0,05$. Обозначение генов: **Ldlr** – ген рецептора ЛНП; **Hmgcr** – ген 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА редуктазы; **Soat1** – ген ацилКоА: холестерин ацилтрансферазы; **Cyp7a1** – ген 7- α -гидроксилазы; **Cpt1a** – ген карнитин-пальмитоилтрансферазы 1; **Cpt2** – ген карнитин-пальмитоилтрансферазы 2.

Людартин на фоне атерогенной диеты уменьшал в печени крыс экспрессию мРНК гена ацилКоА: холестерин ацилтрансферазы, повышал экспрессию мРНК генов холестерин-7 α -гидроксилазы, карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 и 2 (рис. 1Б).

Заключение. Сесквитерпеновые лактоны гроссгемин и людартин оказывают в эксперименте гиполипидемическое действие. Гиполипидемическое действие гроссгемина и людартина обусловлено модификацией экспрессии генов, кодирующих ферменты и рецепторы, участвующие в метаболизме липидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pirillo, A., Norata G.D., Catapano A. L. (2014). Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. *Curr. Med. Res. Opin.*, no. 8, pp. 1489–1503.
2. Ратькин А.В., Кайдаш О.А., Пфаргер Ю.А., Иванов В.В., Адекенов С.М., Рязанцева Н.В., Чучалин В.С., Венгеровский А.И. Гиполипидемическое действие сесквитерпеновых лактонов арглабина и ахиллина на модели острой гиперлипидемии // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2014. – Т. 89. – № 5. – С. 40-43.
3. Кайдаш О.А. Гиполипидемическое действие сесквитерпеновых лактонов при экспериментальной гиперлипидемии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2017. – 24 с.