

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Направление подготовки/профиль 02.00.03 органическая химия
Школа ИШХБМТ

**Научный доклад об основных результатах подготовленной
научно-квалификационной работы**

Тема научного доклада
Гиполипидемическая активность и механизм действия L-рамнопиранозил-6-O-метил-галактоуронана

УДК 547.458:582.632.1:547.972.35:66.061

Аспирант

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A8-17	Буйко Евгений Евгеньевич		

Руководитель профиля подготовки

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Филимонов Виктор Дмитриевич	Д-р.х.н., профессор		

Научный руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Белоусов Михаил Валерьевич	д-р фармацевт. наук, профессор		

Томск – 2022 г.

ВВЕДЕНИЕ

Дислипидемия определяется как патологическое состояние, характеризующееся широким спектром нарушений обмена фракций холестерина (ХС) (ХС в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); ХС в составе липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП)), а также других липидов, и выражается в изменении их соотношения в крови пациентов. Известно, что количество ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП и их соотношение определяют количество холестерина в организме, а нарушение баланса в их содержании, характеризующееся в первую очередь, повышением уровня ХС-ЛПНП (гиперлипидемия), приводит к возрастанию риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инфаркт миокарда и инсульт [1].

Наибольшее опасение прогрессирование распространенности дислипидемий во всем мире вызывает в контексте вклада нарушения обмена липидов в развитие ССЗ. Так, при анализе факторов риска развития ССЗ атерогенная дислипидемия занимает лидирующую позицию, а риск развития ССЗ у людей с гиперлипидемией примерно в два раза выше, чем у людей с нормальным уровнем общего ХС [2-4]. Поэтому, актуальность исследований, направленных на выяснение этиопатогенетических причин дислипидемических патологий и поиск потенциальных фармакологических агентов для их коррекции, подчеркивается данными о распространенности и статистикой смертности и инвалидизации в результате ССЗ, так как ССЗ остаются основной причиной преждевременной смертности и роста расходов на здравоохранение во всем мире [5]. В то же время, пациенты с семейной гиперхолестеринемией (СГ) имеют еще больший риск развития ССЗ в том числе и в более раннем возрасте; поэтому раннее выявление и лечение являются обязательными для уменьшения сердечно-сосудистых событий и преждевременной смерти [2].

Таким образом, распространенность, а также социальная и медицинская значимость гиперлипидемий делают очевидным необходимость разработки комплекса стратегических мер и подходов к коррекции этой патологии.

Биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения на протяжении многих лет являются предметом изучения в контексте поиска и разработки новых фармакологических агентов, способных влиять на обмен холестерина в организме.

В частности, в последние десятилетия пристальное внимание привлекает возможность использовать растительные полисахариды для терапии дислипидемий. Этот подход продиктован тем фактом, что многие растительные полисахариды продемонстрировали в экспериментах наличие у них гипохолестеролемического и гиполипидемического действий, реализуемые, в том числе, по механизму, сходному с действием препаратов-секвестрантов желчных кислот [6]. В то же время, большое значение имеют структурные особенности молекулярного строения полисахаридов, так как эти особенности могут приводить к реализации различных механизмов связывания желчных кислот. Перспективным объектом исследования является полисахарид листьев березы (*Betula pendula Roth.*) L-рамнопиранозил-6-O-метил-d-галактоуран.

Цель исследования. Изучить гиполипидемическую активность полисахарида листьев березы (*Betula pendula Roth.*) на модели диет-индуцированной хронической гиперлипидемии.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы была проведена в ЦДИ ЦНИЛ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ и на базе НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга ФГБНУ ТНИМЦ РАН. В экспериментах были задействованы 78 крыс линии Wistar и 80 хомяков. Было установлено соответствие дизайна экспериментов биоэтическим нормам (Комиссия по гуманному отношению к животным НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга).

L-рамнопиранозил-6-алкил-d-галактоуран на фоне атерогенной диеты подобно препарату сравнения холестирамину снижал в сыворотке крови крыс и хомяков сирийских содержание ТАГ и общего ХС. Установлено, что L-рамнопиранозил-6-O-метил-d-галактуронан *in vitro*, подобно секвестранту холестирамину, связывает желчные кислоты.

Механизм снижения уровня ХС-ЛПНП в крови пациентов под действием секвестрантов желчных кислот основан на уменьшении всасывания желчных кислот в кишечнике, что снижает объем пула желчных кислот, стимулируя синтез желчных кислот из ХС. Следствием этих процессов является снижение содержания ХС в печени и повышение уровня печеночных рецепторов ЛПНП. Приведенный механизм для исследуемого полисахарида подтвержден экспериментами по оценке уровня экспрессии мРНК рецептора к липопротеинам низкой плотности (*Ldlr*) и 7 α -гидроксилазы (*Cyp7a1*).

Таким образом, аддитивный эффект гиполипидемического действия L-рамнопиранозил-6-O-метил-d-галактуронана при совместном применении с препаратами сравнения эзетимибом и розувастатином обусловлен его способностью связывать желчные кислоты в кишечнике и прерывать их энтерогепатическую циркуляцию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Castelli W. P. et al. Lipids and risk of coronary heart disease The Framingham Study // *Annals of epidemiology*. – 1992. – Vol. 2. – №. 1-2. – P. 23-28.
2. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S, et al. Heart disease and stroke statistics // *Circulation*. – 2016 update: a report from the American Heart Association. – 2016. – Vol. 133, N. 4. – P. 38-360.
3. Stamler J., Daviglius M. L., Garside D. B. et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284, N. 3. – P. 311-8.
4. Cecha P., Chromik A., Piotrowska I. et al. European Atherosclerosis Society Guidelines for the Management of Dyslipidaemias in daily clinical practice - one center study // *Folia Med Cracov*. – 2021. – Vol. 61, N. 3 – P. 43-54.
5. Roth G. A., Mensah G. A., Johnson C. O. et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76., N. 25. – P. 2982-3021.
6. Xie J. H., Jin M. L., Morris G. A. et al. Advances on Bioactive Polysaccharides from Medicinal Plants // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2016. – Vol. 56. – Suppl 1. S60-84.