

7-1-2018

COMPARATIVE HYPOLIPIDEMIC AND ANTISCLEROTIC ACTIVITY OF SESQUITERPENE LACTONES LEUKOMIZIN, AUSTRICIN AND BADHYZIN

V.N. Syrov

Institute of Plant Chemistry them. Acad. S.Yu.Yunusova Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Uzbekistan, rio-tma@mail.ru

N.V. Tursunova

Institute of Plant Chemistry them. Acad. S.Yu.Yunusova Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Uzbekistan

J.I. Islamova

Institute of Plant Chemistry them. Acad. S.Yu.Yunusova Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Uzbekistan

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

Recommended Citation

Syrov, V.N.; Tursunova, N.V.; and Islamova, J.I. (2018) "COMPARATIVE HYPOLIPIDEMIC AND ANTISCLEROTIC ACTIVITY OF SESQUITERPENE LACTONES LEUKOMIZIN, AUSTRICIN AND BADHYZIN," *Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 2 , Article 20.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss2/20>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

УДК: 615.322:616.13-004.6

Title of the article in the Uzbek language:

**СЕСКВИТЕРПЕНЛИ ЛАКТОНЛАР
ЛЕУКОМИЗИН, АУСТРИЦИН ВА
БАДХИЗИНЛАРНИНГ
ГИПОЛИПИДЕМИК ВА
АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИК
ФАОЛЛИГИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ**

Title of the article in Russian language:

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

Comparative hypolipidemic and antisclerotic activity of sesquiterpene
lactones leukomizin, austricin and badhyzin

Syrov V.N., Tursunova N.V., Islamova J.I.,

Shamyaynov I.D., Khushbaktova Z.A.

*Institute of Plant Chemistry them. Acad. S.Yu. Yunusova Academy of Sciences of the Republic of
Uzbekistan*

Maqola to'g'risida ma'lumot*Qabul qilindi: 2018 y, yanvar**Chop etildi: 2018 y, iyul**Kalim s'zlar: qu'nnlar,
kalamu'illar, leukomizin,
austricin. badhyzin.***АННОТАЦИЯ**

Мақсад: леукомизин, аустрицин ва бадхизинларнинг фармакологик фаоллигини қиёсий баҳолаш. *Материал ва усуллар:* препаратларни ёғлар алмашинувига таъсирини баҳолаш учун 150г180 г каламу'илар ва 2,5г3 кг қу'нларда тажрибалар ўтказилди. Бунинг учун интакт, ҳамда турли гиперлипидемик ҳолатларда: очлик, этанол ва тритонли моделлардан фойдаландик. Барча тажрибаларда текширилувчи бирикмалар ҳайвонларга 10 мг/кг миқдорда юборилди. Қу'нларда экспериментал атеросклероз 90 кун мобайнида 0,3 г/кг миқдорда холестерин юборилиб чақирилди. Қон зардоби ва тўқималарда умумий холестерин, α-холестерин, триглицеридлар биокимёвий анализаторда аниқланди. *Натижа:* барча қўлланилган моделларда препаратлар кучли гиполлипидемик, гипотриглицеридемик ва гипохолестеринемик таъсир кўрсатди. Липид алмашинувининг барча кўрсаткичлари бўйича текшириляётган лактонлар орасида бадхизин юқори самарали бўлиб, унинг таъсири клиникада кенг

қўлланилаётган ловастатинга яқин бўлди. Атеросклероз модели яратилган қуёнларга текширилаётган лактонларни, айниқса бадхызинни қиритилиши, аортада атеросклеротик ўчоқлар юзасини камайишига, тилакчалар сонини камайишига, уларни кичрайиб юпқаланишига олиб келди. Аортанинг атеросклеротик шикастланиши индекси ишончли камайди. **Хулоса:** текширилган сесквитерпенли лактонлар орасида аустрицин ва бадхызин гиполипидемик таъсирга эга бўлиб, унинг самарадорлиги леукомизиндан юқори.

Информация о статье

Принят: январь 2018 г.

Опубликовано: июль 2018 г.

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

АННОТАЦИЯ

Цель: сравнительное исследование фармакологической активности леукомизина, аустрицина и бадхызина. **Материалы и методы:** для влияния изучения препаратов на липидный обмен использовали крысы и кролики массой тела 150-180 г и 2,5-3 кг, соответственно. Использовали как интактных, так и крыс с различными гиперлипидемическими состояниями: голодание, этаноловая и тритоновая. Во всех случаях эксперимента исследуемые соединения животные получали per os в дозе 10 мг/кг. Экспериментальный атеросклероз у кроликов воспроизводили путем длительной экзогенной холестериновой нагрузки из расчета 0,3г/кг в течение 90 дней. Общій холестерин, α-холестерин, триглицериды в сыворотке крови и тканях определяли на биохимическом анализаторе. **Результаты:** при всех изученных моделях препараты оказывали выраженное гиполипидемическое, гипотриглицеридемическое и гипохолестеринемическое действие. По всем рассматриваемым параметрам липидного обмена среди исследуемых лактонов эффект бадхызина приближался к соответствующему действию ловастатина. На модели атеросклероза при введении кроликам исследуемых лактонов, особенно бадхызина, площадь поражения оказалась значительно менее выраженной, бляшки были немногочисленны, мелкие и тонкие. Индекс атеросклеротического поражения аорт был достоверно ниже. **Выводы:** среди исследуемых сесквитерпеновых лактонов ряда гваянолидов: аустрицин и бадхызин обладают гиполипидемическим действием, превосходящим эффект леукомизина.

Article info

Adopted: January 2018

Published: July 2018

Key words: rabbits, rats, leukomizin, austriacin, badhyzin.

ABSTRACT

Objective: Comparative study of pharmacological activity of leukomizin, austriacin and badhyzin. **Materials and Methods:** Rats and rabbits, weighing 150-180 g and 2.5-3 kg, respectively, were used to study the influence of drugs on lipid metabolism. Both intact and rats with different hyperlipidemic states were used: starvation, ethanol and triton. In all cases of experiment, the animals received a dose of 10 mg/kg per os. Experimental atherosclerosis in rabbits was reproduced by prolonged exogenous cholesterol loading at a dose of 0.3 g/kg for 90 days. Total cholesterol, α-cholesterol, triglycerides in blood serum and tissues were determined on a biochemical analyzer. **Results:** In all models studied, the drugs had pronounced hypolipidemic, hypotriglyceridemic, and hypocholesterolemic effects. By all the parameters of lipid metabolism among the lactones studied, the effect of badhyzin approximated the corresponding action of lovastatin. On the model of atherosclerosis, when the rabbits were injected with lactones, especially badhyzin, the lesion area was much less pronounced; plaques were few, small and thin. The index of atherosclerotic lesion of the aorta was significantly lower. **Conclusions:** Among the sesquiterpene lactones of the guaiolide series studied, austriacin and badhyzin have a hypolipidemic effect superior to that of leukomizin

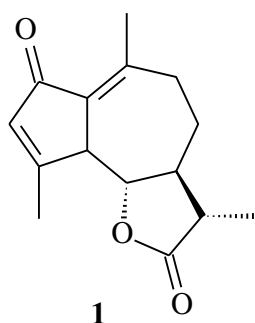
Сесквитерпеновые лактоны все больше привлекают к себе внимание специалистов, занимающихся разработкой лекарственных средств на основе растительного сырья. Установлено, что соединения этого типа обладают антигельминтными, желчегонными, противовоспалительными и многими другими лечебными свойствами [2,9]. Большой интерес вызвали появившиеся в последние годы сообщения об их способности нормализовать липидный обмен при его нарушении. На основе лактона леукомизина впервые в ИХРВ АН РУз был разработан препарат олигвон, нашедший широкое применение в клинике при лечении атеросклероза [4,10]. Нами были проведены сравнительные исследования леукомизина и близких к нему по строению соединений этого же ряда: аустрицина и бадхызина, проявляющих в некоторых фармакологических тестах более высокую биологическую активность.

Цель исследования

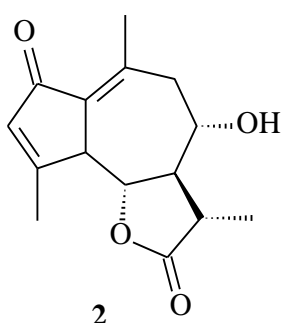
Сравнительное исследование фармакологической активности леукомизина, аустрицина и бадхызина.

Материал и методы

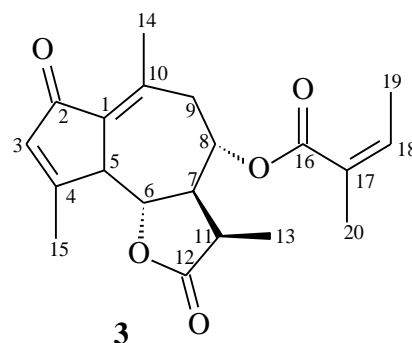
Леукомизин и аустрицин были выделены из надземной части *Artemisia leucodes* Schrenk. [8], бадхызин – из корней *Ferula oopoda* (Boiss. et Buhse) Boiss [3].



1 леукомизин



2 аустрицин



3 бадхызин

Для изучения их влияния на липидный обмен использовали крыс и кроликов массой соответственно 150-180 г и 2,5-3 кг. Содержание животных

и выполнение необходимых манипуляций проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных целей. При сравнительном изучении гипополипидемического действия леукомизина, аустрицина и бадхызина использовали как нормальных крыс, так и крыс с различными гиперлипидемическими состояниями. Во всех случаях эксперимента изучаемые соединения животные получали 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 внутрибрюшинной инъекцией тритона WR-1339 в дозе 225 мг/кг. Соединения вводили за 24 часа до тритона и одновременно с ним, через 17 часов животных декапитировали [7]. Контрольные крысы получали адекватное количество водной эмульсии абрикосовой камеди. Экспериментальный атеросклероз у кроликов воспроизводили путем длительной экзогенной холестериновой 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 Humalyzer 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 $p < 0,01$.

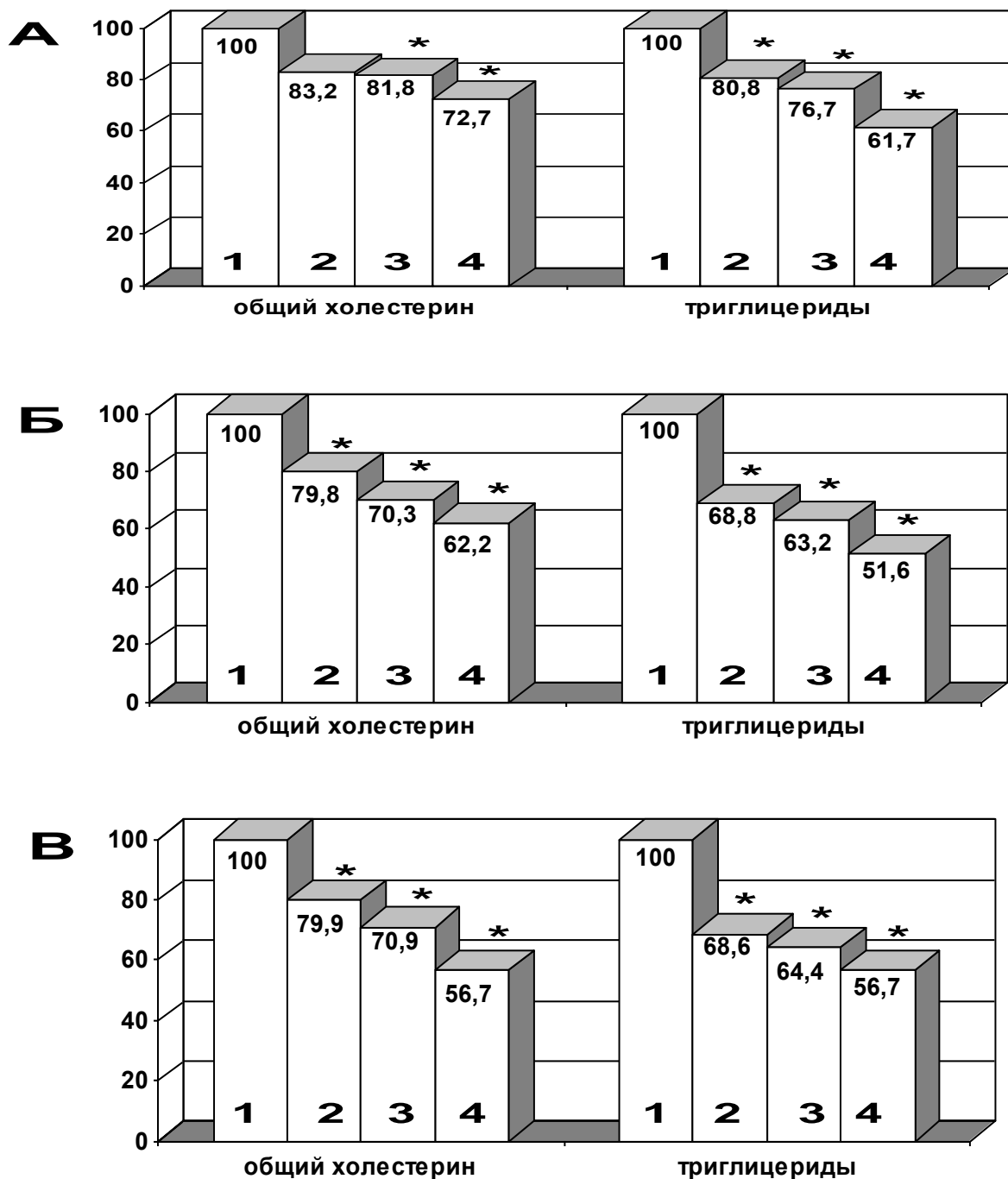


Рис. Влияние леукомизина (2), аустрицина (3) и бадхызина(4) на содержание в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов у крыс с гиперлипидемиями, вызванными голоданием (А), этанолом (Б) и тритоном WR-1339 (В) (% к соответствующему контролю -1). * – $p < 0,05$.

Более выраженное гиполипидемическое 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 ^{абв}	5,18±0,52 ^{абв}	0,88±0,05 ^{абв}	9,9±0,8
Атеросклероз+аустрицин	7,2±0,82 ^{абв}	4,82±0,46 ^{абв}	0,80±0,04 ^{абв}	8,0±0,4 ^{абв}
Атеросклероз+бадхызин	5,2±0,46 ^{аб}	2,42±0,18 ^{аб}	0,64±0,02 ^б	7,12±0,5 ^{аб}
Атеросклероз+ловастатин	4,8±0,36 ^{аб}	2,10±0,16 ^{аб}	0,62±0,02 ^б	6,74±0,3 ^{аб}

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 ^{абв}	32,4±5,2 ^{абв}	13,6±2,4 ^{аб}	27,4±4,2 ^{аб}	21,3±2,2 ^{бв}
Атеросклероз+	10,2±2,4 ^{аб}	22,6±2,4 ^{аб}	11,2±1,8 ^{аб}	24,4±3,2 ^{аб}	16,6±4,2 ^б

аустрицин					
Атеросклероз +бадхызин	8,2±0,8 ^{ab}	18,2±1,8 ^{ab}	10,2±1,6 ^{ab}	20,6±2,2 ^o	14,8±1,6 ^o
Атеросклероз+ ловастатин	17,8±2,8 ^{abB}	38,6±5,8 ^{abB}	15,4±2,8 ^{ab}	34,2±4,8 ^{abB}	28,2±3,2 ^{abB}

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 гиполипидемическим действием, превосходящим, как правило, эффект леукомизина, что особенно четко проявляется в условиях различных гиперлипидемических состояний и атеросклероза.

References:

1. Avtandilov G.G. Klassifikatsiya i planimetriceskaya otsenka ateroskleroticheskogo porazheniya sosudov. – Nal'chik, 1980.
2. Adekenov S.M. Seskviterpenovyye laktony rasteniy. Rasprostraneniye v prirode, osobennosti stroyeniya molekul i perspektivy ikh primeneniya // Terpenoidy: dostizheniya i perspektivy primeneniya v oblasti khimii, tekhnologii

produktstva i meditsiny: Tr. Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. – Karaganda, 2008. – S. 39-62.

3. Kir'yalov N.P., Serkerov S.V. K stroyeniyu badkhyzina // Khimiya prirodnykh soyedineniy.– 1968.- №6.– S.341.

4. Kurmukov A.G., Ayzikov M.I., Rasulova S.A. i dr. Angioprotekturnaya i gipolipidemicheskaya aktivnost' leukomizina pri eksperimental'nom ateroskleroze // Farmakol. i toksikol. – 1991. – T. 54, №3.– S. 35-37.

5. Leont'yeva T.P., Kazakov A.L., Ryzhenkov V.Ye. Vliyaniye summy flavonoidov iz klevera krasnogo i nuta obyknovennogo na sodержaniye lipidov v krovi i pecheni kryis // Vopr. med. khimii. – 1979. – №4. – S. 444-447.

6. Meshcherskaya K.A., Sonina G.P. // Farmakologicheskaya regulyatsiya obmennykh protsessov; Pod red. P.P. Denisenko. – L., 1972. – S. 119-120.

7. Ryzhenkov V.Ye., Khromov-Borisov N.V., Mosina I.V., Indebom M.L. Gipolipidemicheskaya i antiateroskleroticheskaya aktivnost' bisanionov v eksperimente // Farmakol. i toksikol. – 1979. – T. XLII, №6. – S. 632-635.

8. Saitbayeva I.M., Mallabayeva A., Sidiyakin G.P. Laktony Artemisia leucodes // Khimiya prirod. soyed. – 1981. – №2. – S. 247-248.

9. Syrov V.N., Islamova ZH.I., Shakhmurova G.A. i dr. Otsenka effektivnosti ispol'zovaniya laktona leukomizina pri khronicheskom eksperimental'nom artrite // Prirodnyye napravleniya v oblasti nauki i tekhnologii v XXI veke: Sb. statey 7-y mezhdunar. nauch. konf. – Tashkent, Izd-vo «CHINOR ENK», 2014. – T. 1. – S. 145-148.

10. Syrov V.N., Sagdullayev SH.SH. Innovatsionnyye lekarstvennyye preparaty i organizatsiya ikh produktstva // Organizatsiya i upravleniye zdravookhraneniym. – 2012. – №12. – S. 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.